

## ÜRİK ASİTİN KORONER ARTER HASTALIĞI, YAYGINLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ

Veli GÖKÇE<sup>1</sup>, Mehmet Asıl<sup>2</sup>, Ahmet AVCI<sup>3</sup>, Ayça BOYACI<sup>4</sup>, Şule KORKMAZ<sup>4</sup>

### ÖZET:

Lipid peroksidasyonu (oto oksidasyon) yaşlanma, ateroskleroz, kanser, inflamatuvar hastalıklar, gibi bazı fizyolojik ve patolojik süreçlerde etkin olan doku hasarından sorumlu olan mekanizmalardan biridir. Bu çalışma ile bir antioksidan olan ürik asitin, koroner arter hastalığı açısından bir risk faktörü olup olmadığı ve hastalığın yaygınlığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya koroner anjiyografi yapılan, yaş ortalaması 54.7 ±10.8 yıl olan 720 erkek hasta alındı. Diüretik alan, alkol kullanan, nefropatisi olan ve gut hastalığı tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan, 12 saatlik açlık sonrası, serum ürik asit ve fibrinojen düzeyleri, çeşitli biyokimyasal parametreler ve lipid parametreleri için kan alındı. 7 mg/dl üzeri serum ürik asit seviyeleri hiperürisemi olarak kabul edildi. Koroner anjiyografi sonucuna göre hastalar iki gruba ayrıldılar; koroner anjiyogramda lezyon saptanan hastalar hasta grubuna dahil edilirken, koroner anjiyogramı normal bulunan hastalar da kontrol grubunu oluşturdu. Hasta grubu tutulum

saptanan koroner arter sayısına göre üç alt gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubu, serum ürik asit, fibrinojen, LDL-kolesterol, total kolesterol seviyeleri, LDL kolesterol / HDL kolesterol oranı, bel-kalça oranı, sigara, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı aile öyküsü açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi (P <0,001). Tek değişkenli analizlerde bu değişkenlerin tamamı koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olarak tespit edildiler. Tek değişkenli analizlerde risk faktörü olarak saptanan bu parametreler lojistik regresyon analiziyle değerlendirilerek bağımsız risk faktörü olup olmadıkları araştırıldı. Ürik asit, diyabet mellitus, hipertansiyon, LDL- kolesterolü, koroner arter hastalığı aile öyküsü, fibrinojen, bel kalça oranı bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Ürik asit düzeyi ile etkilenen damar sayısı (yaygınlığı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Anahtar kelime:** Ürik asit, Koroner arter hastalığı, ateroskleroz, risk faktörleri

1. Özel Konya Hospital hastanesi kardiyoloji kliniği, Uzman Dr.

2. Özel Selçuklu Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Uzman Dr.

3. Selçuk Üniversitesi Selçuklu tıp fakültesi Kardiyoloji Kliniği Yardımcı Doçent Dr.

4. Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği , Doçent Dr.

## THE RELATION OF RISK FACTORS BETWEEN URIC ACID AND PREVALENCE OF CORONARY ARTERY DISEASES

### SUMMARY:

Lipid peroxidation is known to be one of the important mechanisms taking role in the development of tissue damage observed in various ongoing physiologic and pathologic processes such as aging, atherosclerosis as well as various inflammatory diseases and cancer. The aim of this study was to analyse any possible relation between uric acid, which is well known to be an antioxidant substance, and coronary artery disease and to also to analyse any possible relation of plasma uric acid levels with the extend of coronary angiografic findings. 720 male patients who underwent coronary angiography for suspected coronary artery disease were included in the study. The mean age was 54.7 ±10.8 years. Patients with known renal disease or gout, patients with alcohol consumption or patients taking diuretics for any reason were excluded from the study. Blood samples were obtained after 12 hours of fasting from each patient on the day of coronary angiography, and analysed for various biochemical parameters including lipid parameters, uric acid and fibrinogen levels. Uric acid levels >7 mg / dl were regarded as hyperuricemia. According

Tablo 1. Ürik asit değerlerine göre grup A (<7 mg/dl) ve grup B (≥7 mg/dl) karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	GrupB N=334	GrupA N=386	P değeri
YAŞ (/yıl)	56,1±11,1	53,8±10,5	<0,05
Diabetes Mellitus (%)	%9.6 (n=32)	%10.6(n=41)	NS
Hipertansiyon	%31.4(n=105)	%28.2(n=109)	NS
Sigara	%36,2(n=121)	%48.4(n=187)	<0,01
Aile öyküsü	%15.3(n=59)	%17.7 (n=59)	NS
LDL kolesterol (mg/dl)	128,5±41,8	128,3±38,9	NS
Total kolesterol (mg/dl)	203,2±53,1	198,5±41,6	NS
HDL kolesterol (mg/dl)	38,7±8,9	38,87±9,6	NS
Trigliserid (mg/dl)	172,1±119,2	163,9±93,7	NS
LDL/HDL oranı	3,46±1,4	3,45±1,4	NS
Fibrinojen (mg/dl)	3,5±1,3	3,3±1,0	<0,05
Ürik asit (mg/dl)	8,1±1,4	5,6±0,9	<0,001
Üre (mg/dl)	39,4±16,4	35,4±10,0	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ±0,3	1,09±0,2	NS

Tablo 2. Hasta grubu ile kontrol grubunun risk faktörü olarak düşünülen değişkenler açısından karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	HASTA GRUBU n=545	KONTROL GRUBU n=175	P değeri
YAŞ (/yıl)	56,5±10,1	49.7±11.2	<0,001
Diabetes Mellitus (%)	%11,9(n=65)	%4,6 (n=8)	<0,001
Hipertansiyon	%34.3 (n=187)	%15.4(n=27)	<0,001
Sigara	%46.4 (n=253)	%31.4(n=55)	<0,001
Aile öyküsü	%19.3 (n=105)	%7.4(n=13)	<0,001
LDL kolesterol (mg/dl)	135,2±37,6	106,9±40,9	<0,001
Total kolesterol (mg/dl)	206,6±46,2	182,2±46,1	<0,001
HDL kolesterol (mg/dl)	36,1±9,4	36,1±8,1	NS
Trigliserid (mg/dl)	158,8±97,5	194,4±126,3	<0,001
LDL/HDL oranı	3,6±1,4	2,9±1,0	<0,001
Bel/kalça oranı	1,0±0,1	0,9±0,1	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	7,1±1,7	5,9±1,4	<0,001
Ürik asit >7mg/dl	%53.6(n=292)	%24 (n=42)	<0,001
Fibrinojen (mg/dl)	3,6±1,2	2,9±0,9	<0,001
Üre (mg/dl)	38.0±14,9	37,3±9.2	NS
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ±0,2	1,2±0,1	NS

Tablo 3. Tek değişkenli analizde risk faktörü olarak belirlenen değişkenlerin odds oranları, güven aralığı ve p değerleri

Değişken	Odds oranı	Güven aralığı	P değeri
Hipertansiyon	2,9	1,8-4,5	<0.001
Diabetes Mellitus	2,8	1,3-6,2	<0,001
Sigara	2,0	1,4-2,9	<0,001
Aile öyküsü	2,5	1,6-5,4	<0.001
Yaş>45	3,9	2.7-5,7	<0,001
Total kolesterol	3,5	2,2-5,6	<0,001
LDLkolesterol 16	3,9	2,4-6,3	<0,001
LDLkolesterol 2φ	3,2	2,0-5,0	<0,001
LDLkolesterol 3ψ	20,8	8,7-49,4	<0,001
HDL kolesterol	-1,0	-0,7--2,2	NS
LDL/HDL oranı	2,8	2,0-4,0	<0.001
Fibrinojen	2,6	1,8-3,7	<0,001
Ürik asit	3,7	2,5-5,4	<0,001
Bel/Kalça oranı	2,6	1,4-4,2	<0,001
VYY	1,0	0,8-1,5	NS

Tablo 4. Lojistik regresyon analizine göre risk faktörü olarak belirlenen değişkenlerin odds oranları, güven aralıkları ve p değerleri özetlenmiştir.

Değişken	Odds oranı	Güven aralığı [%95]	P değeri
Hipertansiyon	3,3	1,9-5,6	<0,001
Diabetes Mellitus	6,5	2,7-15,7	<0,001
Sigara	4,6	2,8-7,7	<0,001
Aile öyküsü	2,1	1,2-5,1	<0,05
Yaş>45	4,9	2,0-8,2	<0,001
LDLkolesterol 1đ	4,0	1,9-5,4	<0,001
LDLkolesterol 2φ	5,6	2,5-12,6	<0,001
LDLkolesterol 3ψ	22,4	4,3-40,1	<0,001
Fibrinojen	2,6	1,5-4,3	<0,005
Bel/kalça oranı	1,6	1,1-2,3	<0,005
Ürik asit	4,9	2,0-7,6	<0,001

Tablo 5. Hasta grupları ile kontrol grubunun risk faktörü olarak düşünülen parametreler açısından karşılaştırılması

Değişken	Kontrol grubu	Tek damar Hastalığı	İki damar hastalığı	Uç damar hastalığı
Sayı (n)	175	183	188	174
Yaş (/yıl)	49,7±11,2	54,6±10,3	58,0±9,5	56,9,10,3
DM	%4.6 (n=8)	%7.7(n=14)	%16.5 (n=31)	%11.5(n=20)
HT	%15,4(n=27)	%39,3 (n= 72 )	%27,7 (n=52 )	%36,2( 63)
Sigara	%31.4	%56.3	%38.8	%44.3
Aile öyküsü	%7.4 (n=13)	%19.7(N=36)	%16 (n=30)	%22.4 (n=39)
Ürik asit >7mg/dl	%24 (n=42)	%53.6 (n=98)	%49.5 (n=93)	%58.5(n=101)
Total-K (mg/dl)	182,2±46,1	195,9±40,7	214,6±56,5	209,9±36,4
LDL-K (mg/dl)	106,9±40,9	126,6±36,5	144,5±39,4	134,8±34,8
LDL/HDL oranı	2,9±1,0	3,33±1,4	4,0±1,6	3,6±1,2
Ürik asit (mg/dl)	5,9±1.4	7,0±1,6	7,2±2,1	6,9±1,3
TG (mg/dl)	194,5±126,3	142,5±82,9	163,8±119,3	170,0±82,9
Fibrinojen (gr/l)	2,9±0,9	3,3±1,0	3,8±1,3	3,6±1,2
VYY (%)	28,4±4,9	29,0±4,5	28,1±3,7	29,2±4,4
BKO	0,9±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1
VKİ (kg/m2)	26,96±3,25	27,0±3,9	26,3±2,9	26,8±3,6

to the results of coronary angiography the patients were divided into two groups. The study group was consisted of patients with pathologic coronary angiographic findings whereas patients with normal coronary angiograms were taken into the control group. The study group was also divided into three subgroups according to the number of coronary arteries with angiographic lesions. There was a statistically significant difference between the study and the control groups in terms of serum LDL-cholesterol, total cholesterol, fibrinogen and uric acid levels as well as LDL cholesterol / HDL cholesterol and waist to

hip ratio ratios (p <0.001). Also smoking, diabetes mellitus, hypertension, family history were found to be more prevalent in the study than the control group and the difference was statistically significant as well (p<0.001). Univariate analysis showed that all these parameters are risk factors for coronary artery disease. Logistic regression analysis were performed in order to detect the independent risk factors and serum uric acid, fibrinogen, LDL-cholesterol levels, diabetes mellitus, hypertension, family history, and waist-hip ratio were found to be independent risk factors. No statistically significant difference was detected between serum uric acid levels and the number of coronary arteries with pathological angiographic findings.

**Key words:** Uric acid, coronary artery disease, atherosclerosis, risk factors

### Giriş:

Koroner arter hastalığı (KAH), erişkin nüfusu tehdit eden en önemli sağlık sorunlarından biridir. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, hiperlipidemi, obezite koroner arter hastalığının gelişimindeki en önemli risk faktörlerindedir. Koroner arter hastalığı, multifaktöriyel bir hastalıktır.<sup>(1)</sup>

Guanin ve adenozin, ortak ürün olan ksantin oluşumundan sonra ksantin oksidaz ile ürik aside dönüştürülür<sup>(2)</sup>. Tiazid diüretikler ürik asit reabsorbsiyonunu artırarak ürik asit düzeyini artırırlar. Etnol, asetil salisilat, etambutol gibi kimyasalların ürik asit düzeyini arttırdıkları bilinmektedir<sup>(3)</sup>. Gertler ve ark.<sup>(4)</sup> 1951 yılında yaptıkları çalışmada

KAH bulunanlarla sağlıklı insanlar arasında ortalama ürik asit düzeyi açısından anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir. Daha sonraki yıllarda bazı araştırmacılar tarafından KAH ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>(5,6,7)</sup>. Yapılan diğer bazı çalışmalarda da ürik asit ve KAH arasında bir ilişki bulunmamıştır<sup>(8-19)</sup>. Ürik asitin renal, vasküler ve hemostatik etkileri araştıran yazarlar, ürik asitin KAH gelişmesinde risk faktörü olabileceğini tezini savunanları cesaretlendiren sonuçlar elde etmişlerdir<sup>(20-33)</sup>. Oksidasyon, kimyasal olarak molekülün elektron kaybetmesidir. Oksijen ile karşılaşan lipidlerin peroksidasyonu (oto oksidasyonu), insanlarda kanser, inflamatuvar hastalıklar, ateroskleroz, yaşlanma gibi önemli birçok süreçte ortaya çıkan doku hasarından sorumludur. Canlılarda belli başlı antioksidanlar, sulu fazda süperoksid serbest radikalini yakalayacak şekilde etki eden süperoksid dismutaz ve muhtemelen urat ve lipid fazında ROO<sup>-</sup> radikallerini yakalayacak şekilde etki eden tokoferoldür.

KAH için en önemli risk faktörlerinden biride hiperkolesterolemidir<sup>(16)</sup>. LDL-K, ateroskleroz gelişmesinde en önemli lipid fraksiyonudur. Plazmadaki LDL-K'nın artışı ile subendotelial bölgede depolanma ve inflamatuvar hücre yanıtının başladığı kabul edilmektedir. LDL, endotel, düz kas hücresi ve makrofajlar tarafından damar içinde okside edilmektedir<sup>(34)</sup>. Aterosklerotik lezyonlarda biriken kolesterol esas olarak lipoproteinlerden özellikle de LDL-K'den kaynaklanır<sup>(35)</sup>. Monosit, makrofaj, endotelial hücreler, Kupfer hücreleri ve karaciğer sinüsoidal endotel hücrelerinde varlığı gösterilmiş asetil-LDL reseptörleri ya da çöpçü (scavenger) reseptörler tanımlanmıştır<sup>(36,37)</sup>. Çalışmalarda LDL-K'nın endotel hücreleri tarafından modifiye edildikleri gösterilmiştir<sup>(38)</sup>. Yapılan çalışmalarda makrofaj, endotel hücreleri, ve düz kas hücreleri tarafından LDL-K'nın asetil-LDL reseptörleri tarafından tanınabilecekleri bir forma dönüştürüldükleri saptanmıştır<sup>(39,40)</sup>. En önemli modifiye ürünün oksidize LDL (Ox-LDL) olduğu bulunmuştur.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde koroner anjiyografi (KAG) yapılan 720 er-

kek hasta alındı. Diüretik tedavisi alan, alkol kullanan, nefropatisi olan ve gut bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 54.7±10.8 yıl (30-75 yaşları arası) idi. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Tıbbi hikayede diyabet (tanılanmış diabetes mellitus yada oral antidiyabetik ve insülin kullanan hastalar), hipertansiyon (daha önceki muayeneleri sırasında tanılanmış hipertansiyon KB>140/90 mmHg), sigara, aile öyküsü ( babasında ya da birinci derece erkek akrabalarında 45 yaş veya annesinde ya da birinci derece kadın akrabalarında 55 yaş altında KAH öyküsü), sorgulandı. Hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

Hastaları obezite yönünden değerlendirmek için boy, kilo, bel kalça oranı (BKO), vücut yağ yüzdesi (VYY) ölçüldü. Ölçümler sabah aç, ayakkabı çıkarılarak yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) güncel ağırlığın güncel boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı ( kg/m<sup>2</sup> ). Bel çevresi plastik mezura ile yanda kostaların altı ve ön üst iliak çıkıntı arası bölgenin ortası ile göbekten geçen hat kabul edilerek ekspiryumun sonunda ölçüldü. Kalça çevresi femurun büyük trokanterlerinden geçen hat alınarak ölçüldü. Ölçülen bel çevresi (cm) kalça çevresine (cm) bölünerek bel kalça oranı hesaplandı. Vücut yağ yüzdesi FUTREX 5000A cihazı ile kol biceps kasından tekniğine uygun olarak infrared optik okuyucu ile ölçüldü, Hastalardan 12 saatlik açlıktan sonra biyokimya, lipid parametreleri, ve fibrinojen düzeyi için kan alındı. Düz tüpe alınan kan 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı, Biyokimyasal testler Hitachi 911 otoanalizatörü ile Randox ( trigliserid, kolesterol., üre, ürik asit ), Teco diagnostik (glukoz ), Boehringer Mannheim (HDL kolesterol, kreatinin ) kitleri ile çalışıldı, LDL düzeyi Freadwold formülü ile (LDL=Total kolesterol-(Trigliserid/5 +HDL) ) hesaplanarak bulundu. Fibrinojen düzeyi neferometrik analizör ile otomatik olarak PT üzerinden değerlendirilerek ölçüldü. Sitratlı tüpe 4 cc kan alınarak 1 saat içinde BCT Behring cihazı ile çalışıldı. (Normal değerleri 1,8-3,5 gr/lt).Hastaların KAG'ları Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde klasik Judkins ve Sones teknikleri ile yapıldı ve uzman iki kardiyolog tarafından değerlendirildi, %50

ve daha fazla luminal darlıklar patolojik olarak değerlendirildi.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (SPSS for Windows) istatistik programı ile Fisher'in kesin ki-kare testi, Student t testi, tek yönlü varyans analizi ve ona bağlı olarak Tukey testi kullanıldı. KAH ile ilişkili olduğu düşünülen değişkenler tek değişkenli analiz ile belirlenip daha sonra bu değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi uygulandı.

Tek değişkenli analizde sürekli değişkenler (continuous variables) sıralayıcı değişkenlere (ordinal variables) dönüştürüldü. Yaş, 45/yıl yaş üstü ve altı olarak alındı. Total kolesterol 200 mg/dl üstü ve altı olarak alındı. LDL-K, LDL-K<100 mg/dl (I) , 100 mg/dl <LDL-K<130 mg/dl (II) , 130mg/dl<LDL-K<160mg/dl (III) ve LDL>160 mg/dl (IV) olarak alındı. LDL-K 1%, I ile II ; LDLkolesterol 2%, de I ile II ve LDLkolesterol 3%, de I ile IV karşılaştırıldı. LDL-K/HDL-K oranı 3'ün üstü ve altı olarak alındı. Fibrinojen 2.88 nng/dl üstü ve altı olarak alındı. BKO 0.9 üstü ve altı değerler olarak alındı. Devamlı değişkenler ortalama ± standart sapma olarak verildi. İstatistiki değerlendirmelerde p< 0.05 değeri anlamlı olarak alındı.

### BULGULAR

Çalışmada hastalar koroner anjiyografilerine göre kontrol grubu (normal koroner arter n=175) ve hasta grubu (koroner anjiyografide %50 den fazla lüminal darlık=545) olarak ikiye ayrıldı. Hasta grubu kendi içinde koroner arter tutulumu yaygınlığına göre 3 gruba ayrıldı. Bunlar,

Grup 1 tek damar hastalığı bulunanlar (n=183),  
Grup 2 iki damar hastalığı bulunanlar (n=188),  
Grup 3 üç damar veya sol ana koroner damar hastalığı bulunanlar (n=174) olarak gruplandı.

Hastalar serum ürik asit düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Bunlar:

Grup A (n=386) serum ürik asit düzeyi 7mg/dl altında olanlar,

Grup B (n=334) serum ürik asit düzeyi 7mg/dl ve üzeri olanlar.

Grup A ve B arasında LDL -K , HDL-K, Total- K, TG, LDL-K/HDL-K oranı, kreatinin, açlık kan şekeri( AKŞ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). VYY, VKİ, BKO, üre, yaş arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). (Tablo 1 )

Kontrol ve hasta grubu arasında LDL -K, total- K, LDL-K/HDL-K oranı, sigara içimi, DM, HT, aile öyküsü, fibrinojen, BKO ve serum ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0.001). BMİ, VKİ, AKŞ, kreatinin arasında ise anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). (Tablo 2.)

Tek değişkenli analizde, DM, HT, aile öyküsü, yaş, sigara kullanımı, total-K, LDL kolesterol, LDL-K/HDL-K oranı, fibrinojen, BKO, ürik asit KAH için risk faktörü olarak belirlendi (Tablo 3).

Tek değişkenli analizde risk faktörü olan değişkenler lojistik regresyon analizinde değerlendirilerek bağımsız risk faktörü olup olmadıkları araştırıldı. Bu parametrelerden total-K, LDL-K, LDL-K / HDL-K oranları birbirleriyle yakın ilişkili olduklarından analizde LDL-K alınarak analiz uygulandı. Ürik asit, DM, HT, LDL-K, aile öyküsü, BKO, fibrinojen lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak bulundu.(Tablo 4).

Risk faktörü olarak düşünülen değişkenlerle damar tutulum sayısına göre ayrılan gruplarla kontrol grubu ve gruplar kendi arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Bu değişkenlerin gruplara göre dağılımı tablo 5. da verilmiştir

### TARTIŞMA

Bu çalışmada total-K, LDL-K, LDL-K/HDL-K oranı, HT, DM, aile öyküsü, sigara, yaş, fibrinojen, BKO ve ürik asit açısından hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak farklıdır (p<0.001). Bu parametreler tek değişkenli analizde KAH için bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Son 50 yıldır koroner arter hastalarında serum ürik asit değerinin yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda çok çeşitli sonuçlar mevcuttur. Bunun en önemli sebebi ürik asitin, obezite, kolesterol, cinsiyet, sigara içimi, DM, HT ve diüretik kullanımı gibi aterosklerozun risk faktörleriyle etkileşmesidir.

Gertler ve ark. (4) 1951 yılında normal ve KAH bu-

lunanlar arasında ortalama ürik asit düzeyi açısından anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmaların bir kısmında da KAH ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>(5,6,7)</sup>. Bazı çalışmalarda<sup>(12)</sup> ürik asitin sadece erkeklerde KAH için risk faktörü olarak bulunurken bazı çalışmalarda da ürik asit kadınlarda risk faktörü olduğunu iddia eden yayınlar olmuştur<sup>(18)</sup>.

Framingham çalışması ilk yayınlandığında kadın ve erkeklerde ürik asit düzeyi ile KAH arasında ilişki saptanırken daha sonraki multivariate analizlerinde bu ilişkinin kaybolduğu görülmüştür<sup>(41,42,43,44)</sup>. Michigan, Tecumseh çalışmasında<sup>(9,10)</sup> 4000 den fazla kişide yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet, relatif ağırlıkla düzeltilmiştir. Bu çalışmada elde edilen ürik asit değeri ile KAH insidansı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Georgia, Evans kasabası çalışmasında<sup>(11)</sup> KAH ve ürik asit düzeyleri arasında tek değişkenli analizde, zenci kadınlar hariç diğer gruplar arasında küçük fakat anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişki kan basıncı ve kardiyovasküler tedavi gözönüne alınarak düzeltildiğinde kaybolmuştur.

The Coronary Drug Project Research Group çalışmasında<sup>(12)</sup> 30-64 yaşları arasında öncesinde miyokard enfarktüsü geçirmiş 8000 den fazla erkek 3 yıl boyunca izlenmiş, serum ürik asit düzeyleri ile total mortalite arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Diüretik kullanımı dikkate alındığında ise ürik asit ile total mortalite ve nonfatal miyokard enfarktüsü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Takunen ve Reunanen<sup>(17)</sup>, 30-59 yaşları arasındaki 2758 erkek, 2011 kadın ortalama 6 yıl takip etmişlerdir. Takip boyunca, takip zamanı, yaş, kardiyovasküler ilaç kullanımı, göğüs ağrısı EKG değişiklikleri, sistolik kan basıncı, kolesterol, siğara içimi multivariate regresyon analizi ile düzeltildikten sonra hiperürisemili bireylerde KAH'na bağlı mortaliteyi yüksek olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar, multivariate analizleri sonucu hiperüriseminin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürse bile " kardiyovasküler risk faktörü olarak ürik asitin esas etkisinin diğer risk faktörlerine aracılık etmek yoluyla olduğu " sonucuna varmışlardır Ürik asit yüksekliğinin trombosit agregasyonunu

arttırdığı, stabilize ettiği ve urat kristallerinin direkt olarak trombositleri uyararak tromboza eğilim oluşturduğuna dair yayınlar vardır<sup>(19,20)</sup>. Newland, ürik asitin KAH bulunan kişilerde koroner trombozu uyararak önemli bir rol oynayabileceği hipotezini ortaya atmıştır<sup>(21)</sup>. Bunların yanında serbest radikal oluşumu ve oluşturduğu oksidatif stres ile ürik asit yüksekliğinin KAH'na yol açabileceğini bildirilmiştir<sup>(22,23,24)</sup>. Bu veriler ürik asitin KAH için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini öne süren araştırmacılar için destek olarak yorumlanmıştır.

Bazı araştırmacılar<sup>(5,25)</sup> ürik asitin hipertansiyon ve kardiyovasküler patogenezinin renal hastalık oluşumu ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kronik gut nefriti olan hastaların böbrek biyopsileri ve otopsi sonrası değerlendirmeler yapıldığında histolojik olarak ateroskleroz, arteriyoskleroz, glomeruloskleroz ve tübüler atrofi görülmüştür<sup>(26,27,28)</sup>. Ürat kristallerinin proinflamatuvar etkili olarak bilinmektedir ve klasik ya da alternatif yoldan kompleman sistemini aktive ederler, nötrofilleri uyarırlar proteaz ve oksidanları salgırlarlar, makrofajlar, trombositler ve koagülasyon kaskadını uyarırlar<sup>(25)</sup>.

İnsanlarda su fazında en fazla bulunan antioksidan ürik asit; insanlarda diğer memelilerden 3-4 kat daha fazla bulunan ürik asit oksidan hasara karşı koruyarak insanların daha uzun yaşamasını sağlıyor olabilir<sup>(29)</sup>. Serum antioksidan kapasitesi ile urat arasında sıkı korelasyon mevcuttur<sup>(29,30)</sup>. İn vivo lipid peroksidasyonu subendotelial kompartmanda olmaktadır, su fazında etkin olan uratin buna etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar bakır varlığında ürik asitin DNA zincir kırılmasına neden olduğunu göstermişlerdir<sup>(31)</sup>. Bu etkisinin bakır ile etkileştiğinde serbest oksijen radikali oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu da acaba ürik asit koruyucu bir etki mi yapıyor sorusunu akla getirmektedir. Fakat bunu gösteren klinik ve epidemiyolojik kanıtlar yoktur. Aksine uratin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı görüşü daha hakimdir<sup>(22,23,24)</sup>.

Hipertrigliseridemi, bozulmuş glukoz toleransı, obezite, hiperürisemi KAH ile birlikte sık görülen metabolik sendromlar tanımlanmıştır. Ürat bu sen-

dromlar için bir gösterge mi yoksa fizyopatolojide rol oynayan faktör mü olduğu kesin değildir . Ancak genel görüş üratın sekonder olarak yükseldiği ve dismetabolik sendromun bir göstergesi olabileceği yönündedir<sup>(45)</sup>. Gut hastalığının KAH için bir risk faktörü olduğu geniş biçimde kabul görmektedir<sup>(1,25)</sup>. Bununla birlikte bu ilişki prospektif birkaç çalışma ile incelenmiştir. Sistolik kan basıncı, total kolesterol, alkol, vücut kitle indeksi, DM gibi aterosklerotik risk faktörleriyle düzeltildikten sonra gut varlığının ateroskleroz gelişimini değiştirmedeği görülmüştür. Wannamethee ve ark.<sup>(32)</sup> erkeklerde yaptıkları prospektif kohort çalışmasında üratın arttığı diğer durumlarda KAH gelişme riski artarken gut tanısı almış 187 erkek hastada böyle bir ilişki saptanmamıştır.

TEKHARF kohortunda ürik asidin sınır üzerindeki değerlerinin, KKH riskini kadınlarda 2.2 kat, her iki cins birlikte tutulduğunda 1.83 kat artırdığı saptanmıştır.<sup>(46)</sup>

#### SONUÇ:

Yaptığımız çalışmada erkeklerde ürik asit ile KAH arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu saptadık. Ürik asit hem tek değişkenli analizlerde hem de çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Ürik asitin KAH risk faktörleriyle olan karmaşık ilişkisinden dolayı kendisinin direkt olarak risk faktörü mü olduğu yoksa bu kompleks ilişkiler içerisinde ortaya çıkan bir laboratuvar gösterge mi olduğu sorusu esas olarak cevaplanması gereken sorudur. Mevcut verilerin ışığında ürik asit düzeyi ile KAH arasında tam olarak açıklanamasa da belirgin bir ilişki saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Ross R. *The pathogenesis of Atherosclerosis and Risk Factors for Coronary Artery Disease*; Farmer JA, Gotto AM, Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease in: Braunwald E, (ed) *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*; 5 th ed. ABD WB Saunders Company, Philadelphia, 1997, pp1105-1160
2. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW . *Harper'in Biyokimyası Barış Kitabevi*, 1993
3. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 12. Edition McGraw-Hill inc.

4. Gertler MM, Garin SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and coronary heart disease. *Ann Intern Med*;34:1421-31. 1951
5. Beard JT. Serum uric acid and coronary heart disease. *Am Heart J*; 106:397-400. 1983
6. Kohn PM, Prozan GB. Hyperuricaemia relationship to hypercholesterolemia and acute myocardial infarction. *JAMA* 170:1909-11. 1959
7. Shoshkes M. Systolic hypertension, hyperuricaemia, and hyperglycemia as riskfactors in cardiovascular disease. *J Med Soc NJ* 73:219-21. 1976
8. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Lewy D. Serum uric acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study .*AnnInternMed* 131:7-13 1999
9. Myers AR, Epstein FH, Dodge HS, Mikelsen WM: The relationship of serum uric acid to risk factor in coronary heart disease *Am.J Med* 45:520,1968
10. Ostrander LD Jr, Lamphiear DE: Coronary risk factors in a community. Findings in Tecumseh, Michigan. *Circulation* 53:152-61, 1976.
11. Klein R, Klein BE, Coroni JC, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA: Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans Country, Georgia. *Arch intern Med* 132:401-10, 1973.
12. Coronary Drug Project Research Group: Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease. *J Chronic Dis* 29:557-62, 1976.
13. Medalie JH, Synder M, Groen JJ, Neufeld HN, Goldbourt U, Riss E: Angina pectoris among 10,000 men. *Am J Med* 55:583-90, 1973.
14. Medalie JH, Kahn HA, Neufeld HN, Riss E. Goldbourt U: Five year myocardial infarction incidence. II. Association of single variables to age and birthplace. *J Chronic Dis* 26:329-36, 1973.
15. Yano K, Rhoads O, Kagan A: Epidemiology of serum uric acid among 8000 Japanese-American men in Hawaii. *J Chronic Dis* 30:171-77, 1977.
16. Kagan A, Gordon T, Rhoads GG, Schiffman JC: Some factors related to coronary heart disease incidence in Honolulu Japanese men: The Honolulu Heart Study. *Int J Epidemiol* 4:271-79, 1975.
17. Takkunen H, Reunanen A: Hyperuricemia and other cardio-vascular risk factors. *Adv Exp Med Biol* 76B:238-44, 1977.
18. Persky VVV, Dyer AR, Idris-Soven E et al. Uric Acid: A risk Factor for Coronary Heart Disease? *Circulation* 59: 969-977 1979
19. Ginsberg MH. Kozin F O'Malley N. McCarty DJ: Release of platelet constituents by monosodium urate

- crystals. *J Clin Invest* 60:999-1007.1997
20. Mustard JF, Murphy EA, Ogryzlo MA, Smythe HA: Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout. *Can Med Assoc* 189:1207-1211 1963
21. Newland H: Hyperuricemia in coronary, cerebral and peripheral arterial disease: An explanation. *Med Hypotheses* 1:152-155. 1975
22. Vasquez-Vivar J, Santos AM, Junquira VB, Augusta O.: Peroxynitrite-mediated formation of free radicals in human plasma: PR detection of ascorbyl, albumin-thyl and uric acid-derived free radicals. *Biochem* 1.1996:314:869-76.
- 23.Anker SD, Leyva F, Poole-VWilson PA, Kox VVJ, Stevenson JC, Coats AS. Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. *Heart*. 1997:78:39-43.
- 24.Leyva F, Anker S, Swan IW, Godsland JF, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure, *Eur Heart J*. 1997:18:858-65.
- 25.Gordon TP, Terkeltaub R, Ginsberg MH: Gout: Crystal-induced inflammation. in Gallin IL, Goldstein LM, Snyderman R (eds):*Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates* New York NY.Raven, 1988. pp 775-783
- 26.Canon PJ, Stason VVB, Demartini FE, Sommers SC, Larah JH:Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Eng J Med* 275:457-464 1966
27. Oliva H, Barat A: Histopathology of the kidney in percutaneous biopsy in gout, in Yü T, Berger L (eds): *The Kidney in Gout and Hyperuricemia*.Mount Kisco. NY. Futura. pp 175-194, 1982
28. Talbott JH, Terplan KL: The kidney in gout. *Medicine* 39:405-467.1960
- 29.Nyysönen K, Porkkala-Sarataho E, Kaikkonen J, Salonen JT. Ascorbate and urate are the strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finish men. *Atherosclerosis* 130:223-233 1997
30. Rosell M, Regnström J, Kallner Ahellenius ML. Serum Urate determines antioxidant capacity in middle-age men: a controlled, randomised diet and exercise intervention study. *J Inter Med* 246(3): 219-226 1999
- 31.Shamsi FA, Hadi SM, Photoinduction of strand scission in DNA by uric acid and Cu (II) . *Free Rad Biol med* 19:189-196 1995
32. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH: Serum urate and the major coronary heart disease events *Heart*; 78:147-53:1997
- 33.Abbott RD, Brand FN, Kannel WB Castelli FB. Gout and coronary heart disease: The Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 41:237-42
34. Robert W. Mahley. Aterogenezin hücresel ve moleküler biyolojisi MSD İnc. İstanbul, 1993.
35. Kesainemi YA, Witztum JL, Stembrecher UP. Receptor-mediated catabolism of low density lipoprotein in man : quantitation using glycosylated low density lipoprotein. *J Clin Invest* 71: 950-9,1983.
36. Nagelkerke JF, Barto KP, van Berkel TJ. In vivo and in vitro uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein by rat liver endothelia, Kupffer and parenchymal cells. *J Biol Chem* 258 :12221-7,1983.
37. Stein O, Stein Y: Bovine aortic endothelial cells display macrophage-like properties towards acetylated 125I-labelled low density lipoprotein.*Biochim Biophys Acta* 620 : 631-5,1980,
- 38 .Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D.: Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells recognition by receptor for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 78 : 6499-503,1981.
39. Heinecke JW, Rosen H, Chait A, Iron and copper promote modification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cells in culture. *J ClinInvest*14: 1890-4. 1984.
40. Pathasarathy S, Printz DJ, Boyd D, Joy L, Steinberg D. Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. *Arteriosclerosis* 6 : 505-10, 1986.
- 41 Davvber TR: Coronary heart disease. *Biol. Cardiol* 13:9-14,1963.
42. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM: The coronary profile: 12-year follow-up in the Framingham Study. *J Occupational Med* 9:611-19, 1967.
- 43.Hall AP: Correlations among hyperuricemia, hypercholesterolemia, and coronary disease and hypertension. *Arthritis Rheum* 8:846-51, 196
44. Kannel WB, Gordon T, editors: *The Framingham Study. Section 26. Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death: Framingham Study, 16 year follow-up 1970*. VWashington, D.C., U.S. Government Printing Office.
45. Assmann G and Schutle H: Relation of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglycerides to Incidence of Atherosclerotic Coronary Artery Disease (the PROCAM Experience). *Am J. Cardiol.*, 70: 733-37.1992
46. Hergenç G, Onat A, Türkmen S, Uyarel H, Uzunlar B, Yazıcı B, Sarı İ, Keleş İ, Can G, Sansoy V; Toplumumuzda Ürik Asid Düzeyleri:Metabolik Sendromun bir Belirleyicisi veKoroner Hastalığın Özellikle Kadınlarda bir Göstergesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 71-81