

Akut Koroner Sendromların Komplikasyonları ile Ürik Asit Arasındaki İlişki

Relationship Between Acute Coronary Syndromes Complications and Uric Acid

Ayfer Gedük¹, Burak Can², Emine Dünder², Mürsel Sali², Fatma Geçgel², Özge Korkmaz², Adnan Batman², Emrullah Dengeşik²

1Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli

2Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

AMAÇ: Koroner kalp hastalıkları gelişmiş ülkelerde başta gelen ölüm nedenidir. Kan ürik asit düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kan ürik asit düzeyinin, akut koroner sendromlar ve akut koroner sendromların erken dönem komplikasyonları üzerine olan etkilerini araştırmayı hedefledik.

YÖNTEMLER: Bu retrospektif klinik çalışmaya 2006-2009 yılları arasında Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğum Bakım Ünitesinde takip edilmiş olan 45'i kadın, 105'i erkek olmak üzere 65 yaş altı toplam 150 hasta dahil edildi.

BULGULAR: Ürik asit seviyesi akut koroner sendrom geçiren erkek hastaların %23.8'inde, kadın hastaların %33.3'ünde yüksek saptandı. İstatiksel açıdan anlamlılık saptanmadı. ST elevasyonlu MI'li vakalarda ortalama ürik asit düzeyi 5.63 ± 2.10 , non ST elevasyonlu MI'lerde 6.04 ± 1.64 , USAP'lı hastalarda 5.19 ± 1.18 olarak saptandı. Ürik asit yüksekliği ile akut koroner sendrom tipleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Komplikasyon gelişmemiş hastalarla komplikasyon gelişmiş hastaların ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

SONUÇ: Yaptığımız çalışmanın sonucu, ürik asitin akut koroner sendromlar üzerinde direkt etkisinin olmadığı yönündedir. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, yüksek ürik asit düzeylerinin düşürülmesinin koroner sendromlar üzerine olumlu etkisinin olabileceği ancak ürik asitin bağımsız bir risk faktörü olarak ele alınamayacağı görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, akut koroner arter komplikasyonları, koroner arter hastalığı, ürik asit.

Türkçe Kısa Makale Başlığı: Akut koroner sendrom ve ürik asit

ABSTRACT

OBJECTIVE: Coronary heart diseases are the leading causes of death in developed countries. Blood uric acid levels are known to be associated with cardiovascular diseases. The aim of our study is to search for the blood uric acid level association with acute coronary syndromes and its early complications.

METHODS: This retrospective study includes a total of 150 patients, 45 male and 105 female, under the age of 65, who were treated in Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Hospital Coronary Intensive Care Unit between years of 2006-2009.

RESULTS: Uric acid levels were high in %23.8 of male patients and in %33.3 of female patients who had acute coronary syndrome. These findings were not statistically significant. Average uric acid levels were 5.63 ± 2.10 mg/dL in ST elevated myocardial infarction (MI) cases, 6.04 ± 1.64 mg/dL in non-ST elevated MI cases and 5.19 ± 1.18 mg/dL in unstable angina pectoris (USAP) cases. We couldn't obtain a statistical relationship between uric acid levels and coronary syndrome types. There was no statistical correlation of uric acid levels between the patients with acute coronary syndrome complications and the patients without any complications.

CONCLUSION: In our study we couldn't observe a direct effect of uric acid levels on acute coronary syndromes. When evaluated along with the various studies in literature we consider that reducing high uric acid levels may have positive effects on acute coronary syndrome cases however it should not be determined as an independent risk factor.

Key words: Acute coronary syndrome, acute coronary syndrome complications, coronary arter disease, uric acid.
İngilizce Kısa Makale Başlığı: Acute coronary syndrome and uric acid

İletişim (Correspondence):

Uzm. Dr. Burak Can

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kocaeli - Türkiye

Tel: 05055267075 / E-Mail: brk_cn@yahoo.com

GİRİŞ

Koroner kalp hastalıkları, gelişmiş ülkelerde halen başta gelen ölüm nedenidir, ancak hastalık oranları en çok gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Mortalite olayın tek boyutu değildir. Mortalite dışında morbidite de ciddi bir sorun durumundadır. Toplumdaki her 5 kişiden birisi en az bir tür kardiyovasküler hastalığa yakalanmaktadır ve toplumdaki her 6 kişiden biri 65 yaşından önce kardiyovasküler nedenlerle ölmektedir (1).

Koroner kalp hastalığı bulunan kişilerin yaklaşık %20 kadarında sigara, hipertansiyon, kolesterol ve diyabet gibi iyi bilinen risk faktörlerinin hiçbiri bulunmamakta ve %50'sinde de sadece bir risk faktörü bulunmaktadır. Çoğaltılabilecek olan bu örnekler yeni risk faktörlerine olan gereksinimi ortaya koymuş ve son 10 yıldaki araştırmalar bu yönde yoğunlaşmıştır. Ancak, yeni bir biyolojik belirtecin risk faktörü olarak ortaya atılması kolay değildir. Söz konusu belirtecin standardize, tekrarlanabilir ve uygun maliyetli olması gerekir. Ayrıca prospektif verilerin, o belirtecin riski tahmin etmeye yaradığını göstermiş olması ve mevcut risk faktörlerine eklendiği zaman tanısız değer artışını sağladığını göstermesi gerekir (1).

Kan ürik asit düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Koroner kalp hastalarında hiperürisemiye temayül ilk olarak 1951'de yapılan kesitsel bir çalışma ile gösterilmiştir (2). Birçok epidemiyolojik çalışma ürik asit düzeylerindeki artışın kalp-damar hastalıkları mortalitesi için bir risk faktörü olduğunu ima etmişse de bu ilişki kesinleşmiş değildir (3). Ürik asidi koroner kalp hastalığının (KKH) bağımsız bir belirteci olarak tespit eden çalışmaların yanı sıra (3-6) , aksi görüş bildiren çalışmalarda (7-10) mevcuttur. Ürik asidin koroner arter hastalıklarının ortaya çıkışındaki rolü ve diğer risk faktörleriyle olan ilişkisi hala tam olarak açıklanabilmiş değildir. Koroner kalp hastalıkları ve ürik asit arasındaki ilişkinin tam anlaşılmasıyla koroner kalp hastalıklarının tedavisinde serum ürik asit seviyelerinin düşürülmesine yönelik tedavilerin değeri artacaktır.

Bu çalışmada kan ürik asit düzeyinin, akut koroner sendromlar ve akut koroner sendromların erken

dönem komplikasyonları üzerine olan etkilerini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif klinik çalışmaya 2006-2009 yılları arasında T.C Başbakanlık Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğum Bakım Ünitesinde takip edilmiş olan 45'i kadın, 105'i erkek olmak üzere toplam 150 hasta dahil edildi. Çalışma için Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; 65 yaş üstü hastalar, malign hastalığı olanlar, aktif infeksiyon hastalığı olanlar, inflamatuvar hastalığı olanlar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar olarak belirlendi.

Hastaların dosya bilgileri tarandı, akut koroner sendrom tipleri, biyokimyasal parametreleri, mevcut risk faktörleri, mevcut ek hastalıkları (Koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörü kabul edilen diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi), hastane içinde gelişmiş komplikasyonlar belirlendi. Komplikasyonlar; Sağ ve sol kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, aritmi, tekrarlayan iskemi, reinfarktüs, diğerleri (mekanik komplikasyonlar, perikardit...) olarak gruplandırıldı. Ürik asit değerleri MODULAR P 800'de çalışıldı ve normal ürik asit değerleri firmanın belirlediği değerler olan kadında 2.4-5.7 mg/dl, erkekte ise 3.4-7.0 mg/dl olarak kabul edildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson, Ki- Kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. İlişkilerin değerlendirilmesinde Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı. İlişkiler ileri aşamada Linear Regresyon analizi ile değerlendirildi. Numerik verilerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Tüm istatistiklerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada 45 kadın, 105 erkek olmak üzere, 65 yaş altı toplam 150 akut koroner sendromlu vaka incelendi. Hastaların 63'ü (%42) ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (Mİ), 67'si (%44.7) ST elevasyonsuz Mİ ve 20'si (%13.3) unstabil anjina pektoris (USAP) tanısı almıştı. Vakaların yaşları 23 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş 54.33 ± 7.8 'di. Vakaların 79'unda (%52.7) mevcut ek hastalık yok iken, 71 vakada (%47.3) bilinen ek hastalık mevcuttu.

Çalışmada saptanan en düşük ürik asit değeri 2.60 mg/dl, en yüksek değer 15.40 mg/dl, ortalama değer 5.75 ± 1.81 mg/dl olarak saptandı. Ürik asit düzeyi olguların %73.3'ünde normal sınırlar içerisinde saptanırken, %26.7'sinde yüksek saptandı.

Erkeklerde ortalama ürik asit değeri 5.87 ± 1.87 iken kadınlarda 5.48 ± 1.67 olarak saptandı. Kan ürik asit düzeyi, akut koroner sendrom geçiren erkek hastaların %23.8'inde, kadın hastaların %33.3'ünde yüksek saptandı. İstatiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$).

ST elevasyonlu Mİ'li vakalarda ortalama ürik asit düzeyi 5.63 ± 2.10 , non ST elevasyonlu Mİ'lerde 6.04 ± 1.64 , USAP'lı hastalarda 5.19 ± 1.18 olarak saptandı. Ürik asit yüksekliği ile akut koroner sendrom tipleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($r = 0.048$; $p = 0.559$).

Komplikasyon gelişmemiş hastalarda ürik asit ortalama değeri 5.70 ± 1.89 iken komplikasyon gelişmiş hastalarda 5.88 ± 1.63 olarak saptandı. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ürik asit yüksekliği ile komplikasyon gelişimi ($r: 0.082$; $p: 0.320$) ve komplikasyon tipleri ($r: 0.077$; $p: 0.351$) arasında istatistiksel ilişki saptanmadı.

Ürik asit ile üre düzeyleri arasında orta ($r = 0.428$; $p < 0.001$), kreatinin ile orta ($r: 0.440$, $p < 0.001$), LDL ile zayıf ($r = 0.241$; $p = 0.03$), trigliserit ile orta ($r = 0.427$; $p < 0.001$) ve total kolesterol ile hafif derecede ($r = 0.345$; $p < 0.001$) ilişki saptandı. Bu ilişkiler lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Ürik asit ile kreatinin ($p < 0.001$), trigliserit ($p < 0.001$) ve üre ($p = 0.001$) düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı.

Tablo 1. Parametrelerin Genel Dağılımı (n=150)

	Minimum	Maksimum	Ortalama \pm Std. sapma
Yaş	23	65	54.3 ± 7.8
Glukoz	47	380	128.6 ± 66
Üre	13	147	37.6 ± 18.7
Kreatinin	0.41	1,97	0.9 ± 0.2
Ürik Asit	2.6	15,40	5.8 ± 1.8
LDL	42	370	129.5 ± 42.6
HDL	18	65	40.8 ± 9.2
Trigliserid	29	2862	187.9 ± 241.9
Total Kolesterol	100	744	206.3 ± 64.3
CK	17	6996,00	879.9 ± 1215.3
CK-MB	11	882,00	104.1 ± 124.8
LDH	135	4300,00	770 ± 684.3
CRP	0.05	14,30	2.2 ± 2.9
Troponin	0	314,96	21 ± 39.3

Kısaltmalar: Std. Sapma: standart sapma, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatin kinaz-MB, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein

Tablo 2. Gelişen komplikasyonlara göre ürik asit değerleri

		Ürik asit			Toplam
		Normal	Yüksek	Ortalama düzeyi	
Komplikasyonlar	Yok	78	27	5.70 ± 1.89	105
	Kalp yetmezliği	7	5	6.05 ± 1.47	12
	Aritmi	14	5	5.83 ± 1.96	19
	Reiskemi	11	1	5.54 ± 1.24	12
	Diğer	0	2	7.50 ± 0.70	2
Toplam		110	40	5.75 ± 1.81	150

TARTIŞMA

Yeni risk belirteçlerinin belirlenmesi, yeni önleyici ve terapötik yaklaşımlara neden olabilir. Ürik asitin akut koroner sendromların seyrinde rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

Ürik asit ile ilişkili olan ve ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynayan birçok mekanizma ileri sürülmektedir. İnflamasyon, serbest oksijen radikalleri, sitokinler, lipid peroksidasyonu ve bunların sonucu olarak gelişen endotel fonksiyon bozukluğu bu ilişkiyi açıklayabilir. Yapılan iki çalışmanın; the Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) (7) ve the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) (8) post hoc analizleri

incelendiğinde, ürik asit düzeyinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimine etkisi ve farmakolojik tedavi ile serum ürik asit düzeylerinin düşürülmesinin muhtemel olumlu etkilerinin olabileceğini gündeme getirmiştir. GREACE çalışmasında agresif statin tedavisi alan grupta ürik asit düzeyi ortalama 0.8 mg/dL daha düşüktür ve kardiyovasküler olay oranları anlamlı olarak daha az görülmüştür. LIFE çalışmasında ise bazal ve çalışma sürecindeki ürik asit seviyesi diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler olay oranları ile ilişkili bulunmuştur. A Preventive Cardiology Information System (PreCIS) çalışmasında, yüksek riskli kardiyovasküler hastalıklarda tüm nedenlere bağlı mortalite için ürik asit düzeylerinin bağımsız bir öngördürücü olduğu ve her 1 mg/dL'lik serum ürik asit düzeyi artışının ölüm riskini %39 arttırdığı gösterilmiştir (9). Ekici ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invaziv olmayan stres testi pozitif olan hastalara koroner anjiyografi yapılmış ve SYNTAX skorunun koroner arter hastalığı şiddetinin ürik asit düzeyi yüksek olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır(10). Cinsiyet gözetilerek yapılan çalışmalarda erkeklerde ürik asit düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Barbieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde ürik asit düzeyinin KAH ve KAH şiddeti ile arasında bir ilişki saptanamazken, kadınlarda ürik asit düzeyi ile şiddetli KAH prevalansı arasında ilişki saptanmıştır(11).

Bunun yanı sıra yapılan pek çok çalışmada ürik asit düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi saptanamamıştır(12). Framingham çalışmasında erkeklerde yüksek ürik asit düzeylerinin azalmış KKH insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda ürik asit düzeyi olguların %73.3'ünde normal sınırlar içerisinde saptanırken, %26.7'sinde yüksek saptandı. Erkeklerde ortalama ürik asit değeri 5.87 ± 1.87 mg/dL iken kadınlarda 5.48 ± 1.67 mg/dL olarak saptandı. Buna göre kan ürik asit düzeyi, akut koroner sendrom geçiren erkek hastaların %23.8'inde, kadın hastaların %33.3'ünde yüksek saptandı. İstatiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$). Kadın ve erkek cinsiyet arasında kan ürik asit düzeyi ile ilgili ilişki

saptanmadı ($r=0.117$; $p=0.153$). Çalışmaya 65 yaşından büyük hastaların dahil edilmemesinin bu sonucu doğurduğu düşünüldü. Ürik asit düzeyi ile akut koroner sendrom tipleri arasında ilişki saptanmadı ($r=0.048$; $p=0.559$).

Komplikasyon gelişmemiş hastalarda ürik asit ortalama değeri 5.70 ± 1.89 mg/dL iken komplikasyon gelişmiş hastalarda 5.88 ± 1.63 mg/dL olarak saptandı. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ürik asit yüksekliği ile komplikasyon gelişimi ($r=0.082$; $p=0.320$) ve komplikasyon tipleri ($r=0.077$; $p=0.351$) arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olup kötü prognozla ilişkilidir. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda trigliserid ve ürik asit düzeyi arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir (14). Dislipidemi, böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olarak ürik asit klirensini azaltır ve hipreürisemiye neden olur. Çalışmamızda bu sonuçlara paralel olarak ürik asit ile kreatinin ($p < 0.001$), trigliserit ($p < 0.001$) ve üre ($p = 0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Ürik asit düzeyi ile her biri kardiyovasküler hastalık için birer risk faktörü olan ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite, insülin direnci arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmanın sonucu, ürik asitin akut koroner sendromlar üzerinde direkt etkisinin olmadığı yönündedir. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, yüksek ürik asit düzeylerinin düşürülmesinin koroner sendromlar üzerine olumlu etkisinin olabileceği ancak ürik asitin bağımsız bir risk faktörü olarak ele alınamayacağı görüşündeyiz. Bu konuda daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M ve ark. Ateroskleroz ve Aterosklerotik Risk Faktörleri. İstanbul: Koç N. 2007; cilt 2 ,1891-1913
2. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and

- in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34:1421-31
3. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000; 283:2404-10
 4. Puddu PE, Lanti M, Menotti A, et al. Gubbio Study Research Group. Serum uric acid for short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. *Acta Cardiol* 2001; 56:243-51
 5. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18:1149-54
 6. Wannamethee SG: Is serum uric acid a risk factor for coronary heart disease? *J Hum Hypertens* 1999; 13:153-6
 7. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:589-99.
 8. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65:1041-9.
 9. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:623-30.
 10. Ekici B, Kütük U, Alhan A et al. The relationship serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardio Pol.* 2015 Mar 3.
 11. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A et al. Impact of sex on uric acid levels and its relationship with the extent of coronar arter disease: A single-centre study. *Atherosclerosis.* 2015 Jul;241:241-8.
 12. De Luca G, Secco GG, Santagostino M et al. Uric acid does not affect the prevalence and extent of coronary artery disease. Result from a prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 May;22:426-33.
 13. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131:7-13
 14. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006;55:1293-301.