

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**KORONER ARTER HASTALIĞI VE METABOLİK SENDROMU OLAN
HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYLERİNİN KORONER TIMI
KARE SAYILARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet BİLGE

Dr. Emrah İPEK
KARDİYOLOJİ

ANKARA-2011

TEŞEKKÜR

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Servisi'nde uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve gürüşlerinden daima yararlandığım, iyi bir hekim olarak yetişmemiz doğrultusunda çabalarını üzerimizden esirgemeyen başta Kardiyoloji-1 Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Mehmet Bilge, Dr. Ayşe Saatçı Yaşar, Dr.H.Ahmet Kasapkara, Dr.İsa Öner Yüksel ve Dr.Sina Ali'ye teşekkür ederim.

Tez çalışması süresince göstermiş olduğu özveri ve fedakarlık sebebiyle eşim Ecz. Dilek Kübra İpek ,oğlum Melih Can İpek ve yetişmemde emeği geçen aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca destekleri ve ömür boyu unutmayacağım dostlukları için asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığım tüm değerli insanlara teşekkürlerimi bildiririm.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
I-GİRİŞ VE AMAÇ	1
II-GENEL BİLGİLER	3
II.1. METABOLİK SENDROM	4
II.1.1. METABOLİK SENDROM EPİDEMİYOLOJİSİ	4
II.1.2. METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ	4
II.1.3. METABOLİK SENDROM PATOFİZYOLOJİSİ	5
II.1.4. METABOLİK SENDROM VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ	11
II.2. KORONER ARTER HASTALIĞI	12
II.2.1. TANIM VE PATOFİZYOLOJİ	12
II.2.1.1 Ateroskleroz	12
II.2.1.2. Koroner Dolaşım	14
II.2.1.3. Koroner Akım	16
II.2.1.4. Koroner Kan Akımının Kontrolü	16
II.2.1.5. Endotel İşlevi	18
II.2.2. TIMI (TROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION) KARE SAYISI	18
II.2.3. TIMI KARE SAYISI,KORONER AKIM VE KORONER ARTER HASTALIĞI İLİŞKİSİ	21
II.3. ÜRİK ASİT	22
II.3.1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE ÜRİK ASİT	25
II.3.2. ÜRİK ASİT VE ENDOTEL FONKSİYONLARI	26
II.3.3. ÜRİK ASİDİN OKSİDAN VE ANTiOKSİDAN ETKİLERİ	28
II.3.4. ÜRİK ASİT VE İNFLAMASYON	29
III. HASTALAR VE YÖNTEM	30

III.1. METABOLİK SENDROM TANISI	30
III.2. BIYOKİMYASAL PARAMETRELER VE ÜRİK ASİT	30
III.3. EKOKARDİYOĞRAFI	31
III.4. KORONER ANJİYOĞRAFI	31
III.5. ÇALIŞMA HASTALARI	32
III.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
IV. BULGULAR	34
V. TARTIŞMA	45
VI. SONUÇLAR	49
VII. KAYNAKLAR	50
KABUL ONAY	

KORONER ARTER HASTALIĞI VE METABOLİK SENDROMU OLAN HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYLERİNİN KORONER TIMI KARE SAYILARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

ÖZET

AMAÇ

Metabolik sendromu ve koroner arter hastalığı olan hastalarda serum ürik asit düzeylerinin koroner TIMI kare sayıları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

MATERYAL METOD

Çalışmaya 01.11.2010 ile 31.05.2011 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü'ne koroner arter hastalığı tanısı ile yatırılıp koroner anjiyografi yapılan hastalar alındı. Kronik böbrek yetmezliği, kronik diüretik kullanımı ve ürik asit düzeylerini etkileyebilecek metabolik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların servisteki takiplerinde boy-kilo-bel çevresi ölçümleri alınıp beden kitle endeksleri hesaplandı. Lipid profili, serum ürik asit düzeyleri ve diğer rutin biyokimyasal tetkikleri değerlendirildi. Bazal ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları standart iki boyutlu (2D) ekokardiyografi, M-mod ekokardiyografi, pulsed-wave (PW) Doppler ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi (DDE) ile incelendi. Koroner anjiyografi sonrasında hastaların sol ön inen arter (LAD), sirkümfleks arter ve sağ koroner arterlerinin TIMI kare sayıları hesaplandı.

LAD arterin TIMI kare sayısı standardizasyon gereği 1,7 ile bölünerek düzeltildi. Siemens marka anjiyografi cihazından alınan veriler 2 ile çarpılarak düzeltildi. Ortalama TIMI kare sayısı (TFC) her üç damarın verilerinin toplanıp üçe bölünmesiyle hesaplandı. Verilerin analizi SPSS 11.5 paket program kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en az – en çok) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. $P < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya yaşları 31 ile 87 arasında değişen 51'i erkek, 49'u kadın olmak üzere 100 kişi alınmıştır. Olguların yaş ortalaması $58,8 \pm 10,9$ (yıl) olarak saptanmıştır.

Hastaların ortalama beden kitle indeksi $30,2 \pm 4,5$ (kg/m^2) olarak bulunmuştur. Hastaların %20'si aktif olarak sigara kullanmaktayken %17'si içmiş bırakmış, %63'ü ise hiç sigara içmemiştir. Hastaların %74'üne stabil angina pectoris/koroner arter hastalığı, %26'sına ise akut koroner sendrom klinik tanısı konulmuştur. 100 hastanın 20'sinde normal koroner arterler saptanırken diğer hastalarda çeşitli derecelerde koroner arter hastalığı izlenmiştir. Ürik asit düzeyi ile RCA TFC ve Ortalama TFC arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0,241$ ve $r=0,214$). Düzeltilmiş LAD TFC ve ortalama TFC düzeyleri kadınlara göre erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,016$ ve $p=0,041$). Klinik tanılara göre SAP/KAH grubu ile AKS grupları arasında düzeltilmiş LAD TFC, CX TFC, RCA TFC ve ortalama TFC düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Damar yapısına göre normal koroner grubu ile KAH grupları arasında ürik asit, düzeltilmiş LAD TFC, CX TFC, RCA TFC ve ortalama TFC düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

SONUÇ

Serum ürik asit yüksekliği artmış TIMI kare sayıları ile ilişkili olup koroner kan akımını olumsuz yönde etkilemektedir. Metabolik sendromu varlığında erkek cinsiyeti koroner akımın bozulmasında bağımsız bir risk faktörü olabilir. Metabolik sendromu olanlarda başvuru kliniği ve koroner lezyon derecesi, TIMI kare sayıları ve serum ürik asit düzeylerini etkilememektedir.

ANAHTAR KELİMELER

TIMI kare sayısı, metabolik sendrom, ürik asit, koroner akım

**THE EFFECT OF SERUM URIC ACID LEVELS ON TIMI FRAME COUNTS IN
PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND METABOLIC
SYNDROME**

ABSTRACT

OBJECTIVE

The aim of this study is to investigate the relationship between serum uric acid levels and TIMI frame count, which is used for estimation of coronary flow, in patients with coronary artery disease who have metabolic syndrome.

Material and Method: We included patients admitted to our cardiology clinic with prediagnosis of coronary artery disease between 01.11.2010 and 31.05.2011 in whom we performed coronary angiography. Patients with chronic kidney disease, chronic diuretic use and patients having metabolic disorders which may affect serum uric acid levels are excluded. At admission the body weight, height and waist circumference were measured and body mass index was calculated. The lipid profile, serum uric acid level and other routine biochemical parameters were studied. Basic echocardiographic examinations were done. Left ventricular systolic and diastolic functions were assessed with standart 2D, M-mode, pulsed- wave (PW) Doppler and tissue Doppler echocardiography (TDI). TIMI frame counts (TFC) were calculated for left anterior descending (LAD), circumflex and right coronary artery after coronary angiography, individually. TIMI frame counts of LAD were corrected by dividing with 1,7. For standardization, TFC data obtained from Siemens angiography machine were multiplied by 2. Mean TFC were obtained dividing the sum of corrected TFCs of each artery by 3. The analysis of data were made with SPSS 11.5 program. In order to estimate the distribution of continuous variables is whether close to normal or not we used Shapiro Wilk test. Descriptive variables were demonstrated as mean±standart deviation or median (maximum-minimum) and categorical variables were shown as number of cases (%). The Mann-Whitney U test and Kruskall-Wallis analysis were used to test the difference of medians between groups. The Spearman's Correlation test was used to test the correlation between continuous variables. The results with $p < 0,05$ values were assumed to be statisitically significant.

RESULTS

A total of 100 patients (51 males and 49 females) between the ages of 31 and 87 were included in the study. The mean age was $58,8 \pm 10,9$ (years). The mean body mass index was $30,2 \pm 4,5$ (kg/m^2). The 20 % of patients was current smoker, 17 % were ex-smoker and 63 % was never smoked. The clinical diagnosis on admission was stable angina pectoris or stable coronary artery disease in 74 % and acute coronary syndrome in 26 % of patients. In 20 patients normal coronary arteries were detected while other 80 had coronary artery stenoses varying from minimal plaque to severe occlusion. A statistically significant positive correlation was detected between RCA TFC, mean TFC and serum uric acid levels ($r=0,241$ ve $r=0,214$). Corrected LAD TFC and mean TFC values were statistically higher in male patients compared with females ($p=0,016$ ve $p=0,041$). There was not any statistically significant relationship between corrected LAD TFC, CX TFC, RCA TFC, mean TFC and clinical presentation on admission ($p>0,05$). Serum uric acid levels, corrected LAD TFC, CX TFC, RCA TFC and mean TFC values were seem to be statistically unrelated to degree of coronary stenoses ($p>0,05$).

CONCLUSION

Higher serum uric acid levels are related with increased TFCs leading impaired coronary flow. Male gender possibly is an independent risk factor in coronary flow disturbance in patients with metabolic syndrome. In the existence of metabolic syndrome, clinical presentation on admission and degree of coronary stenoses seem not to influence the TIMI frame counts and serum uric acid levels.

KEY WORDS

TIMI frame count, metabolic syndrome, uric acid, coronary flow

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- NHLB/AHA Metabolik sendrom tanı kriterleri	6
Tablo 2- ATPIII Metabolik sendrom tanı kriterleri	6
Tablo 3- Metabolik sendrom tanı kriterleri	7
Tablo 4- Demografik Özellikler	34
Tablo 5- Olguların Laboratuvar Sonuçlarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler	35
Tablo 6- Olguların Eko Parametrelerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler	36
Tablo 7- Olguların TFC Ölçümlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler	36
Tablo 8- Olguların Damar Yapılarına Göre Frekans Dağılımı	37
Tablo 9- Olguların Ürik Asit Düzeyleriyle TFC Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	37
Tablo 10- Cinsiyet Gruplarına Göre TFC Ölçümleri	39
Tablo 11- Sigara Öyküsüne Göre TFC Ölçümleri	41
Tablo 12- Klinik Tanılara Göre TFC Ölçümleri	42
Tablo 13. Damar Yapısına Göre Ürik Asit ve TFC Ölçümleri	42
Tablo 14- Olguların Yaş ve Beden Kitle İndeksleriyle TFC Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	43
Tablo 15- TFC Ölçümlerine Ait Farklı Kesme Noktalarına Göre Olguların Ürik Asit Düzeyleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1- TIMI kare hesaplanmasında ilk karenin tanımlanması	19
Şekil 2- LAD arterin TIMI kare hesaplanmasında kullanılan anatomik belirteçler	20
Şekil 3- CX arterin TIMI kare hesaplanmasında kullanılan anatomik belirteçler	20
Şekil 4- RCA'nın TIMI kare hesaplanmasında kullanılan anatomik belirteçler	21
Şekil 5- Pürin katabolizması ve ürik asit oluşumu	24
Şekil 6- Ürik Asit ile RCA TFC Arasındaki Saçılım Grafiği	38
Şekil 7- Ürik Asit ile Ortalama TFC Arasındaki Saçılım Grafiği	38
Şekil 8- RCA TFC Kesme Noktalarına Göre Ürik Asit Düzeylerinin Dağılımı	39
Şekil 9- Cinsiyete Göre Düzeltilmiş LAD TFC ve Ortalama TFC Düzeylerinin Dağılımı	40
Şekil 10- Sigara Öyküsüne Göre Düzeltilmiş LAD TFC Düzeylerinin Dağılımı	41
Şekil 11- Beden Kitle İndeksi ile RCA TFC Arasındaki Saçılım Grafiği	43

KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetil arginin
AGE	: İleri glikozilasyon son ürünü
Am	: Geç diyastolik miyokardiyal hız
AKS	: Akut koroner sendrom
AP-1	: Aktvatör protein-1
ATP	: Adenozin trifosfat
BKS	: Beyaz küre sayısı
bFGF	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
CK	: Kreatin fosfokinaz
CK-MB	: Kreatin fosfokinaz miyokardiyal band
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
cTFC	: Düzeltilmiş TIMI kare sayısı
CRP	: C-Reaktif protein
CX	: Sirkumfleks koroner arter
dl	: Desilitre
DDG	: Doku Doppler görüntüleme
DM	: Diyabetes mellitus
DZ	: Deselerasyon zamanı
EDHF	: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
Edz	: E dalga deselerasyon Zamanı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram

Em	: Erken diyastolik miyokardiyal hız
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IL-6	: İnterlökin-6
İVA	: İzovolumik akselerasyon
İVKZ	: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
İVRZ	: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
İVS	: İnterventriküler septum
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAP	: Kararsız anjina pektoris
KD	: Ksantin dehidrogenaz
Kg	: Kilogram
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
KO	: Ksantin oksidaz
LAD	: Sol ön inen koroner arter
LVDC	: Sol ventrikül diyastolik çap
LVEDP	: Sol ventrikül enddiyastolik basınç
LVSC	: Sol ventrikül sistolik çap
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
m	: Metre
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mg	: Miligram

MetS	: Metabolik sendrom
MI	: Miyokard infarktüsü
NO	: Nitrik oksit
NSTEMI	: ST yükselmesiz miyokard infarktüsü
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PD	: Posterior desendan arter
PW	: Posterior duvar
RAGE	: İleri glikozilasyon son ürünü reseptörü
RCA	: Sağ koroner arter
SCF	: Koroner yavaş akım
SA=LA	: Sol Atriyum
Sm	: Sistolik miyokardiyal hız
STEMI	: ST yükselmeli miyokard infarktüsü
SÜA	: Serum ürik asit
SV=LV	: Sol ventrikül
TFC	: TIMI kare sayısı
TG	: Trigliserid
TIMI	: Miyokard enfarktüsünde tromboliz
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TPA	: Doku plazminojen aktivatörü
ÜA	: Ürik asit
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada da ölümün birinci nedeni olacağını bildirmiştir [1]. TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde 2009 yılı itibarıyla yaklaşık 3 milyon koroner arter hastası bulunmaktadır [2]. Her yıl 200 bin koroner arter hastalığı ilişkili ölüm yaşanmakla birlikte her yıl 200 bin hasta bu hastalık grubuna eklenmektedir [2]. Koroner arter hastalığı değişik klinik şekillerle karşımıza çıkmaktadır. Kararlı angina pektoris, akut koroner sendromlar (kararsız angina pektoris, ST yükselmesiz ve yükselmeli akut miyokard enfarktüsü), sessiz iskemi, ani kardiyak ölüm, kalp yetersizliği ve ritim-ileti bozuklukları koroner arter hastalığı seyrindeki klinik tablolardan başlıcalarıdır [3].

Koroner arter hastalığının öneminin ve sıklığının giderek artması var olan yöntemlere ek olarak daha ucuz ve pratik olabilecek çeşitli öngördürücülere olan ihtiyacı artırmıştır. İnsülin direnci sendromu olarak da adlandırılan metabolik sendrom (MetS), bir bireyde kardiyovasküler hastalıkla ilişkili çeşitli metabolik bozuklukların bir arada bulunmasıdır [4]. Metabolik sendromu oluşturan risk faktörleri koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler olaylar ve dolayısıyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışla sonuçlanan sinerjistik etkiler gösterirler [5,6].

Daha önceki çalışmalarla metabolik sendromu oluşturan obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi komponentlerin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler doğrultusunda metabolik sendrom, yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir [7].

Ürik asit, insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü olarak ksantin oksidaz enzimi etkisiyle ksantinden oluşur. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi birçok klinik durum, serum ürik asit düzeyi ile de ilişkilidir. Yapılan çalışmaların birçoğunda, serum ürik asit yüksekliğinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler olaylardan kaynaklanan ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir [8]. Ürik asit, oksidatif stres ve oksijen radikalleri oluşumu, vazodilatör kapasitenin bozulması, nitrik

oksid aktivitesinin azalması, inflamasyon ve trombosit adezyonu gibi, birçok proaterojenik süreçle ilişkilidir [9].

Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde ve prognozunda etkili olan ürik asidin, metabolik sendromu olan hastalarda TIMI kare sayıları ve dolayısı ile koroner akım üzerindeki etkisini incelemek amacı ile bu çalışma planlandı.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. METABOLİK SENDROM

İnsülin direnci sendromu olarak da adlandırılan metabolik sendrom (MetS), bir bireyde kardiyovasküler hastalıkla ilişkili çeşitli metabolik bozuklukların bir arada bulunmasıdır [1].

Metabolik sendromda insülin direnci ile birlikte yağ dokusunun anormal dağılım ve fonksiyonu söz konusudur. Metabolik sendrom literatürde sendrom X, insülin rezistansı sendromu gibi farklı isimlendirmeleri de olan ve son yıllarda tıbbın bir çok alanında pek çok araştırmaya konu olmuş bir sendromdur [10]. Metabolik sendrom, 1988'de Reaven tarafından birkaç risk faktörünün bir arada görüldüğünün fark edilmesiyle tanımlanmıştır [11].

ATPIII kriterlerine göre metabolik sendrom, abdominal obesite, aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci ve/veya glukoz intoleransı, proinflamatuvar durum ve protrombotik durumun oluşturduğu altı bileşen ile tanımlanmıştır [12].

Metabolik sendromu oluşturan risk faktörleri koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler olaylar ve dolayısıyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışla sonuçlanan sinerjistik etkiler gösterirler [5,6].

Daha önceki çalışmalarla metabolik sendromu oluşturan obesite, diyabet ve hipertansiyon gibi komponentlerin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olduğunu gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler doğrultusunda metabolik sendrom, yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir [13]. Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklar yanında yağlı karaciğere, diyabet gelişimine ve bazı kanserlere yol açabilmektedir.

MetS çok önemli bir halk sağlığı problemi olmakla beraber sıklığı gitgide artış göstermektedir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da metabolik sendrom komponentlerinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ortaya koyulmuştur [2]. Hipertansiyon, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein seviyesinde düşüklük ve abdominal obezite MetS'in komponentlerini oluşturur.

II.1.1. METABOLİK SENDROM EPİDEMİYOLOJİSİ

Metabolik sendrom prevalansı son yıllarda artan sağlıksız beslenme ve sedanter yaşam koşulları nedeniyle artış göstermektedir. Metabolik sendrom prevalansındaki artış ağırlıklı olarak aşırı kilolu ve obez kişi sayısındaki artışla ilişkilendirilmektedir [14].

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere pekçok hastalığın toplumdaki sıklığının artması metabolik sendromun prevalansındaki artışla yakından ilişkili olup ciddi bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır [15]. Metabolik sendrom, gelişmiş ülkelerde nüfusun %22'lik kısmını etkileyen kardiyovasküler risk faktörleri tarafından oluşturulan bir sendromdur. Bu sendrom 50 yaş ve üzerindeki populasyonun ise %40'dan fazlasını etkilemektedir [5,16]. Bu oranın kısa zamanda %50'nin üzerine çıkması beklenmektedir. Türkiye'de metabolik sendrom görülme sıklığı TEKHARF verilerine göre erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44; kadınlarda ise 60-69 yaş grubunda %56 gibi yüksek değerlerde saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye'de toplam 9.2 milyon kişide metabolik sendrom belirlenmiştir [17,18]

II.1.2. METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ

Günümüze kadar çeşitli sağlık örgütleri ve kuruluşları, metabolik sendromu tanımlamışlardır. Bunların başında Dünya Sağlık Örgütü, Avrupan İnsülin Rezistansı Çalışma Grubu, Uluslararası Diyabet Federasyonu, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (ATPIII) ve Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsü ve Amerikan Kalp Derneği yer almaktadır.

Metabolik sendrom tanısında Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsü ve Amerikan Kalp Derneği tarafından belirlenen kriterler tablo 1 de gösterilmiştir. 5 kriterden 3 ünün bulunması hastada metabolik sendrom tanısını koydurur [19,20]. Tablo 1.'de bahsedilen metabolik sendrom tanı kriterleri, daha önce Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) tarafından belirlenen kriterlere paralel olmakla birlikte küçük değişiklikler içermektedir [7,20]. Bunların başında insülin direncine meyilli kişi ya da etnik gruplarda bel çevresi için daha küçük değerlerin alınması yer alır. Asyalı olmayan Amerikalılar için 94-101 cm (erkek) ve 80-87 cm (kadın), Asya kökenli Amerikalılar için ≥ 90 cm (erkek) ve ≥ 80 cm (kadın) değerlerinin alınması önerilmiştir. HDL-C düşüklüğü, trigliserid ve kan basıncı yüksekliği için ilaç kullanımı da anormal olarak değerlendirilmiş ve kriter olarak alınmıştır.

Kan basıncı için sistolik ya da diyastolik basınçlardan herhangi birinin sınırın üzerinde olması kriter olarak değerlendirilmiştir. Amerikan Diyabet Birliği'nin yeni tanımıyla açlık kan şekeri sınırı ≥ 110 mg/dl'den, ≥ 100 mg/dl'ye indirilmiştir [19,20].

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) da benzer tarzda kriterler önermiştir [20].

Abdominal obezite insülin direnciyle sıkı ilişki içinde olup insülin direncini göstermede basit bir yöntemdir. IDF, obezite ve insülin direncinin metabolik sendromun iki önemli risk faktörü olması nedeniyle bel çevresi artışının metabolik sendromun tanısı için gerekli bir kriter olduğunu vurgulamıştır.

Dünya sağlık örgütü (WHO) ve Avrupa İnsülin Rezistansı Çalışma Grubu'nun (EGIR) metabolik sendrom için tanı kriterleri tablo 3'te gösterilmiştir [20].

II.1.3. METABOLİK SENDROM PATOFİZYOLOJİSİ

Yağ dokusu endokrin, parakrin ve otokrin sinyallerle enerji metabolizmasını düzenler [21]. Yağ dokusu hücrelerinden salınan 'adipokin' adı verilen faktörler insülin direncinde rol oynar. Bu adipokinler insülin antagonistleri (TNF- α , IL-6, rezistin) ve insülin hassaslaştırıcıları (leptin ve adiponektin) olarak iki gruba ayrılır [22]. Bu adiponektinler diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynar.

BMI ≥ 30 kg/m² olan birçok insanda hiperinsülinemi ve azalmış insülin direnci olduğu saptanmıştır. Metabolik sendromu oluşturan komponentler ve insülin rezistansı arasında kısmen genetik faktörlerle belirlenen karmaşık bir ilişki vardır.

Tablo1. NHLB/AHA Metabolik sendrom tanı kriterleri

Kriterler	Sınırlar
<i>Bel çevresi</i>	Erkeklerde ≥ 102 cm Kadınlarda ≥ 88 cm
<i>Trigliserid düzeyi</i>	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L) ya da hipertrigliseridemi için ilaç tedavisi alıyor olmak
<i>HDL-C düzeyi</i>	Erkeklerde < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) Kadınlarda < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) ya da HDL-C düşüklüğü için ilaç tedavisi alıyor olmak
<i>Kan Basıncı</i>	≥ 130 mmHg sistolik ya da ≥ 85 mmHg diastolik ya da Antihipertansif tedavi alıyor olmak
<i>Açlık Kan Şekeri</i>	≥ 100 mg/dl ya da hiperglisemi için tedavi alıyor olmak

5 kriterden 3'ü metabolik sendrom tanısını koydurur.

Tablo 2. ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri

Metabolik Sendrom ATP III Kriterleri	
Risk Faktörü	Düzy
Bel çevresi	
<i>Erkek</i>	> 102 cm
<i>Kadın</i>	> 88 cm
Trigliserid	≥ 150 mg/dl
HDL kolesterol	
<i>Erkek</i>	< 40 mg/dl
<i>Kadın</i>	< 50 mg/dl
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
Açlık glukoz düzeyi	≥ 110 mg/dl

Tablo 3. Metabolik sendrom tanı kriterleri

S. No.	Criteria for metabolic syndrome	Obesity		Dyslipidemia		Blood pressure (Systolic and Diastolic)	Glucose	Insulin resistance	Other
		Male	Female	Male	Female				
1.	WHO (5th or 6th + ≥ 2 criteria), 1999	WHR > 0.90 and/or BMI > 30 kg/m ²	WHR > 0.85 and/or BMI > 30 kg/m ²	TG ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mM); HDL-C < 39 mg/dL (< 0.9 mM)	TG ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mM); HDL-C < 39 mg/dL (< 1.0 mM)	≥ 140/90 mmHg	T2DM, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose	IR measured under hyperinsulinemic/euglycemic conditions	Urinary albumin excretion rate ≥ 20 µg/min or albumin:creatinine ratio ≥ 30 mg/g
2.	EGIR (5th + ≥ 2 criteria), 1999	WC ≥ 94 cm	WC ≥ 80 cm	TG ≥ 177 mg/dL (≥ 2.0 mM); HDL-C < 39 mg/dL (< 1.0 mM)		≥ 140/90 mmHg or on medication	Fasting glucose > 110 mg/dL (≥ 6.1 mM)	IR	-
3.	NCEP-ATP III (≥ 3 criteria), 2001	Abdominal obesity WC ≥ 102 cm or 40 inches	Abdominal obesity WC > 88 cm or 36 inches	TG ≥ 150 mg/dL; HDL-C < 40 mg/dL or on therapy	TG ≥ 150 mg/dL; HDL-C < 50 mg/dL or on therapy	≥ 130/85 mmHg or on therapy	Fasting glucose > 110 mg/dL (≥ 6.1 mM)	-	-
4.	AHA/NHLBI or Updated NCEP criteria, 2005	WC ≥ 102 cm (Asian ≥ 90) or 40 inches	WC > 88 cm (Asian ≥ 80) or 36 inches	TG ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mM); HDL-C < 40 mg/dL (1.0 mM) or on therapy	TG ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mM); HDL-C < 50 mg/dL (1.0 mM) or on therapy	≥ 130/85 mmHg or on medication	Fasting glucose > 100 mg/dL (5.6 mM)	-	-
5.	IDF (1st + ≥ 2 other criteria), 2005	Ethnicity-specific WC for men and ≥ 80 cm for Indian subjects (If BMI is > 30 kg/m ² , central obesity can be assumed and WC does not need to be measured)	Ethnicity-specific WC (≥ 90 cm for men and ≥ 80 cm for women)	TG ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mM); HDL-C < 40 mg/dL (1.03 mM) or on therapy	TG ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mM); HDL-C < 50 mg/dL (1.3 mM) or on therapy	≥ 130/85 mmHg or on therapy	Fasting glucose > 100 mg/dL (5.6 mM) or DM	-	-

Abbreviation: Waist circumference (WC).

İnsülin direnci, esterlenmemiş yağ asitlerinin insüline dirençli kaslardan karaciğere yönlendirilmesine ve serbest yağ asitleri ve aterojenik dislipideminin artışına sebep olur. VLDL üretimini artırır. İnsüline dirençli karaciğerde hepatik glukoneogenez artar ve bu glukoz intoleransını daha da kötüleştirebilir [23].

Hiperinsülinemi ve hiperglisemi ayrıca kan basıncının yükselmesine katkıda bulunan anjiotensin, anjiotensin I ve anjiotensin II reseptörlerini artırarak renin-anjiotensin sistemini aktive eder [23].

Nitrik oksit sentazın endojen bir inhibitörü olan asimetrik dimetil arginin (ADMA) diyabetik olmayan insülin direncine sahip bireylerde, insüline dirençle doğrudan ilişkili olarak yükselmekte ve bu durum glisemik kontrolle iyileşmektedir. Son yapılan çalışmalarla bu mekanizma endotel fonksiyonlarındaki bozulma için yeni bir potansiyel mekanizma olarak tanımlanmıştır [24,25].

Diyabet, vasküler düz kas hücre fonksiyonunu bozmakta ve düz kas hücresinin büyümesi ve inflamasyonuna neden olan endotelin-1 dahil vasokonstriktör araçlarının üretiminde artışa neden olmaktadır [26,27].

Diyabetin hastalarda endotel ve düz kas fonksiyonlarını belirgin şekilde bozduğu daha önce gösterilmiştir. Ayrıca endotele lökosit adezyonunda belirgin bir artış gözlenmektedir ve bu aterogenezde kritik bir basamaktır [28]. Mikroalbuminüri ile tanınan diyabetik nefropati bu süreci hızlandırarak katkıda bulunur. Bu nedenle Tip 2 diyabet hastalarında mikroalbuminüri gelişiminin, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin öngördürücüsü olduğu kabul edilmektedir [29].

Diyabet kalsiyum dağılımını değiştirerek, noradrenalin ve fenilefrine karşı oluşan vazokonstriktör cevabın güçlenmesine yol açmaktadır [30, 31]. Diyabet vasküler düz kaslar hücreleri içindeki PKC, RAGE, NF-Kb gibi aterojenik mekanizmaları ve oksidatif stresin oluşmasını aktive etmektedir [32,33]. Diyabetik hastalarda ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda daha az sayıda damar düz kas hücresi bulunmakta ve bunun sonucunda, olasılıkla daha az esnek fibröz kapsül ve artmış rüptür riski ortaya çıkmaktadır [34,35]. Hiperglisemi hem endotelial NO sentazla NO üretimini azaltmakta hem de reaktif oksijen türleri yoluyla degradasyonunu hızlandırmaktadır. Hiperglisemi enzimatik olan (protein kinaz C ve NADPH oksidaz) ve olmayan (ileri glikozilasyon son ürünleri gibi) oksidatif stres kaynakları yoluyla vasküler hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimine ve vasküler hasara neden olmaktadır

[36, 37, 38]. Oksidatif stres arttıkça NO sentaz NO yerine süperoksit anyonu üretmeye başlar [39]. Süperoksit anyonu peroksinitrit üretimine yol açar. Peroksinitritin ise prostasiklin sentazı ve endotele bağımlı hiperpolarize eden faktör aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir [40,41].

Hiperglisemi ve artan oksidatif stres hemoglobin, birçok protein ve lipidlerin non-enzimatik glikozilasyonuna uğramasına sebep olmaktadır. Örneğin; dönemsel hipergliseminin ölçümünde kullanılan HbA1c hemoglobinin glikozile formudur. Glikozile olmuş LDL ise bağışıklık sistemini üzerinde istenmeyen etkiler gösterebildiği gibi makrovasküler hasar oluşumuna da katkıda bulunmaktadır [42]. Glikozile proteinlerin meydana getirdiği AGE'ler diye bilinen oluşumların, diyabete özgü vasküler komplikasyonların hızlanmasına katkıda buldukları gösterilmiştir [43-44]. Pekçok çalışma ile diyabette oksidatif stresin arttığı saptanmıştır [45]. Reaktif oksijen türevleri, reaktif karbonil türevlerinin oluşumunu artırabilmektedir. Oksidatif olmayan reaksiyonlar da hiperglisemik koşullar altında reaktif karbonil bileşiklerini artırabilmektedir. Reaktif karbonil bileşikleri protein ve lipitleri türevlerine ayırabilmektedir. Proteinlerin reaktif oksijen ve karbonil türevleri ile reaksiyonları sonucu AGE'ler oluşmaktadır. AGE'nin modifiye ettiği proteinler endotel hücrelerinde inflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olmakta, endotel aracılıklı vazodilatasyon fonksiyonunun bozulmasına neden olarak aterosklerozda rol oynadığı düşünülen çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadır [46]. RAGE tanımlanmış bir AGE reseptörüdür ve son dönemde yapılan çalışmalarla RAGE'nin deneysel ateroskleroz gelişmesindeki fonksiyonu gösterilmiştir. Glikozilasyon ürünleri diyabetik olmayan yaşlı kişilerde de birikebilmektedir [45].

Hiperglisemi ayrıca endotel hücrelerinin, vasküler düz kas hücrelerinde kollajen üretimini azaltan sitokinleri üretmesini ve endotel hücrelerinin matriks proteinazlar ve doku faktörü üretimini artırarak plak oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu değişiklikler, aterosklerotik plağın fibröz kapsülünü zayıflatarak plak rüptürü ve tromboz oluşumu olasılık ve şiddet derecesini artırmaktadır [47].

İnsülin direnci, aktivasyon kaskadını ve hücre içi sinyal yollarını bozarak fosfatidilinozitol kinaz yerine tercihen mitojenle aktive olmuş protein kinazları uyarmaktadır. Mitojenle aktive olmuş protein kinaz yollarının aktivasyonu NO üretimini azaltmakta, endotelin üretimini artırmakta, proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu uyarmakta ve sonuç olarak koagulasyona eğilimi artırmaktadır [48].

Metabolik sendromlu hastalarda yükselen fibrinojen, PAI-1 ve muhtemelen diğer koagülasyon faktörleri protrombotik durumu açıklar. Ayrıca NF-kB aktivasyonu, doku plazminojen aktivatörünün doğal bir inhibitörü olan PAI-1 sentezini artırır ve fibrinolizde bozulmaya neden olur [49]. Metabolik sendromun bir parçası olan kronik inflamasyon durumunda, tipik olarak tümör nekrozis faktör- α ve interlökin-6 gibi sitokinler ve CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanları yükselir [49].

Oksidatif stres, NO'da azalma yoluyla AGE üretimi ve reseptörün aktivasyonu ile insülin direncini artırmaktadır. Diyabet hücre içi transkripsiyon faktörleri, nükleer faktör kB ve aktivatör protein-1 (AP-1)'in aktivasyonu ve nükleer translokasyonu yoluyla kemokinler, sitokinler, lökosit adezyon molekülleri ve tümör nekroz faktörü- α gibi proinflamatuvar araçların üretiminden sorumlu olan genlerin ekspresyonuna neden olarak, vasküler inflamasyonu artırmaktadır [50-51].

Kalsiyum, trombositlerin şekil değişikliği, aggregasyonu ve tromboksan oluşumunu düzenlemektedir. Diyabette ise trombositlerdeki kalsiyum homeostazı bozulmakta ve anormal trombosit aktivitesi ortaya çıkmaktadır [52]. Ayrıca diyabetik hastalarda, trombositlerde adeziv glikoprotein 1b, IIb/IIIa'nın ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [53]. Tip 2 diyabet ve ilişkili metabolik anormallikleri, pıhtı oluşumu ve stabilitesini destekleyen koagülasyon/fibrinoliz sistemlerindeki dengesizliğe neden olmaktadır.

Tip 2 diyabet PAI-1 düzeylerini yükselterek fibrinolitik kapasiteyi bozmaktadır [54]. Ayrıca diyabet, doku faktörü ekspresyonunu ve pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerini artırmakta, endojen antikoagülanların düzeylerini azaltmaktadır [55,56]. Pıhtılaşma sistemi üzerindeki bu çeşitli anormallikler, aterosklerozda trombotik komplikasyonlara yatkınlığın artmasına katkıda bulunabilmektedir [56].

Yağ dokusu artışıyla birlikte salınan serbest yağ asitleri de birkaç alanda zararlı etki gösterir. Artan miktarda salınan serbest yağ asitleri de hücre içi protein kinaz C, NADPH oksidazlar ve NO sentaz gibi enzimleri aktive ederek süperoksit anyonunda hiperglisemi etkisine benzer artışlara yol açmaktadır [32,57]. Hiperglisemi öncesi insülin direnci gözlemlendiği dönemde yağ asitlerinin, serbest oksijen radikallerini oluşturan etken olduğu düşünülmektedir [58]. Sağlıklı bir insanda serbest yağ asitlerinin verilmesiyle endotel fonksiyonlarının bozulduğu, bir antioksidan ile birlikte verilmesinin durumu iyileştirdiği gösterilmiştir [59]. Ayrıca serbest yağ asitlerinin hücre içi sinyal yollarını bozarak, kas ve iç organlarla birlikte damarlarda da insüline direnç gelişimine neden olduğu saptanmıştır [60]. Visceral yağ dokusu risk faktörlerinin etkilerini artıran ürünler salgılar.

Bu ürünler:

- Kaslar ve karaciğeri yağ ile yükleyerek insülin direncini artıran esterlenmemiş yağ asitleri,
- Protrombotik duruma neden olan PAI-1,
- Sitokin artışını ve proinflamatuvar durumu gösteren CRP'dir [23].

Artan serbest yağ asitleri ve hiperglisemi diaçilgliserol, metabolitinin hücre içi konsantrasyonunu artırmaktadır [61]. Diaçilgliserol protein kinaz C enzim ailesinin aktivatörüdür. Protein kinaz C aktivasyonu, NO sentaz ekspresyonunu inhibe edebilir. Trombosit kökenli NO üretiminde azalma sonucunda trombosit fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar [62]. Ayrıca insan endotel hücrelerinde prokoagülan aktivite, proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, endotel hücrelerinin proliferasyonu, aterosklerotik lezyon oluşumu sırasında biriken hücre dışı matriks moleküllerin üretimini artırabilir.

II.1.4. METABOLİK SENDROM VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ

Kardiyovasküler hastalık geliştirme riski, NCEP-ATPIII ve diğer organizasyonlarca tanımlandığı üzere çeşitli popülasyonlardaki erkekler ve kadınlarda 2-5 kat artmıştır [20]. Pekçok çalışma ile metabolik sendromda, vasküler olayların artmış olduğu kanıtlanmıştır. Kuopio iskemik kalp hastalığı risk faktörü çalışmasında da benzer şekilde metabolik sendromu olan hastalarda koroner, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin belirgin artış gösterdiği kanıtlanmıştır [59].

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda metabolik sendromla ilişkili birden fazla risk faktörü olanlarda olmayanlara ya da bir tane risk faktörü olanlara göre kardiyovasküler hastalık gelişiminde ciddi relatif risk artışı gözlenmiştir. Örneğin diyabetik olmayan erkek hastada hiperapoB, LDL yüksekliği ve hiperinsülinemi varlığının bu risk faktörü olmayan birine kıyasla kardiyovasküler hastalık riskini 20 kat arttırdığı gösterilmiştir [63].

Benzer şekilde ciddi hipertrigliseridemi varlığında diğer risk faktörleri olmasa da kardiyovasküler hastalık geliştirme riski 3 kat artmıştır. Hipertrigliseridemiye hiperapoB,

düşük HDL-C seviyesi ve artmış insülin düzeyleri eklendiğinde bu risk 13 kata kadar çıkmaktadır [64].

Bu bulgular doğrultusunda insülin direnci ve hiperinsülinemiyle birlikteliğinde düşük HDL düzeyleri, hipertrigliseridemi, hipertansiyon artmış santral obesite, hipofibrinoliz, mikroalbuminüri gibi faktörlerden oluşan metabolik sendromun, daha dikkatli ve yakından takip gerektiren bir sağlık problemi olduğu düşünülmektedir [24].

II.2. KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada da ölümün birinci nedeni olacağını bildirmiştir [1]. TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde 2009 yılı itibarıyla yaklaşık 3 milyon koroner arter hastası bulunmaktadır. Her yıl 200 bin koroner arter hastalığı ilişkili ölüm yaşanmakla birlikte her yıl 200 bin hasta bu hastalık grubuna eklenmektedir [2]. Koroner arter hastalığı değişik klinik şekillerle karşımıza çıkmaktadır. Kararlı angina pectoris, akut koroner sendromlar (kararsız angina pectoris, ST yükselmesiz ve yükselmeli akut miyokard enfarktüsü), sessiz iskemi, ani kardiyak ölüm, kalp yetersizliği ve ritim-ileti bozuklukları koroner arter hastalığı seyrindeki klinik tablolardan başlıcalarıdır [3].

II.2.1.TANIM VE PATOFİZYOLOJİ

II.2.1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyebilir. Arter intimasında başlayan ve lümenin tıkanmasına kadar uzanan süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur. İntima tabakasının endotel ve subendotelial bölgelerinde lipid birikimini, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izler [65]. Lipoprotein partiküllerinin okside olması veya diğer kimyasal modifikasyonlara maruz kalması erken aterosklerozun önemli bir bileşeni olarak kabul edilir. Damar duvarının lipid içeriğe karşı verdiği inflamatuvar yanıt ya da tamir cevabı bu sürecin bir parçasıdır [66]. Ateroskleroz damarlarda fokal tutulum şeklinde kendini gösterir. Plak içeriği farklılık gösterebilir. Ateroskleroza bağlı olarak oluşan klinik semptom ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan ziyade oluşmuş plaklara bağlı

komplikasyonlarla ilişkilidir. Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde endotel fonksiyon bozukluğu ile başlar, daha sonraki evrelerde, intima ve media tabakasında aterosklerotik plak gelişir.

Aterosklerotik plaktaki akut değişiklikler (aterotromboz), ölümlü sonuçlanabilen klinik durumlara dönüşebilir. Aterosklerotik plağın yırtılması, endotel fonksiyonların bozulması ve inflamasyon sonucu aterotromboz gelişir.

Aterom plağının histopatolojik ve klinik özellikleri beş grupta incelenebilir:

Yağlı çizgiler

Aterosklerozun erken lezyonları olup, görünüş olarak sağlam, intimal kalınlaşmanın olduğu ve endotel fonksiyonları bozulmuş bölgelerde meydana gelmektedir.

Yağlı çizgilenmeler ilerlemiş aterosklerotik lezyonlar ile benzer anatomik dağılım göstermektedir. Çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intima tabakasında birikmesiyle oluşurlar (köpük hücreler). Bu evrede lipidlerin lezyona girişi ve çıkışı arasında dinamik bir denge vardır.

Kararlı Aterosklerotik Plak

Komplike olma olasılığının düşük olduğunu ifade eder. Plak, arter lümenine doğru büyür ve lümeni daraltır. Yapı olarak fibröz başlık kalınlığı plağın her bölgesinde eşittir, fibröz başlık düz kas hücresi ve kollajenden zengindir, lipid içeriği, toplam plak içeriğinin %40'ından daha azını oluşturur ve inflamatuvar hücre sayısı azdır.

Kararsız (hassas) Aterosklerotik Plak

Komplikasyon riski yüksektir. Düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince fibröz başlığa sahiptir, lipid içerik, toplam plak içeriğinin %40'ından fazlasını oluşturur ve inflamasyon hücrelerinin sayısı fazladır. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururlar. Akut koroner sendroma neden olan plakların %80-90'ı kararsız plaklardır. Apoptozis sonucunda düz kas hücrelerinin sayısı azalmıştır. Yine bu rüptüre olmaya yatkın plakların bir diğer özellikleri dışa doğru yeniden şekillenmesidir (remodelling). Neovaskülarizasyon, adventisiyal ya da perivasküler inflamasyon hassas, rüptüre olmaya yatkın plakların bir diğer özelliğidir.

Komplike lezyonlar

Lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma veya kanama gibi trombotik olaylar içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın yırtılması sonucu gelişirler. Bu lezyonlarda intima erozyonu ve ülser fazla görülür.

Koroner Tromboz

Akut koroner sendrom gelişmesinde trombozun oynadığı merkezi rol, otopsi verileri ve sorumlu lezyon bölgesinde trombüslerin anjiyografik ve anjiyoskopik olarak saptanması yolu ile yaygın biçimde kanıtlanmıştır [67,68]. Akut koroner sendromda koroner tromboz genellikle hassas plak bölgesinde oluşur. Plak erozyonu veya rüptürü sonucu tromboz gelişir. Rüptüre olan plaktaki lipid içeriği fazla olan çekirdek, büyük oranda trombojenik özelliğe sahiptir ve yüksek oranda doku faktörü içerir [69]. Hiperkolesterolemi, fibrinojen artışı, fibrinoliz sisteminde bozulma ve infeksiyon gibi birçok faktör trombüs oluşumuna katkıda bulunur [69]. Akut koroner sendromda trombüs oluşumu trombosit zengin (beyaz) veya fibrinden zengin (kırmızı) olarak iki şekilde görülür. ST yükselmesiz AKS hastalarında trombüs, trombosit zengin olup kısmen veya aralıklı olarak koroner akımı kesebilir. ST yükselmeli miyokard infarktüsünde ise trombüs fibrinden zengin ve tam tıkaçıcıdır. İskeminin şiddeti ve süresine bağlı olarak, miyokard nekrozu gelişebilir veya gelişmeyebilir. ST yükselmesiz AKS'da söz konusu damarın beslediği miyokard sahasında, trombüs embolizasyonu ile nekroz alanları gelişebileceği öne sürülmüştür.

II.2.1.2. Koroner Dolaşım

Koroner dolaşım kalbin kasılma işlevinin sağlanması için kalbe oksijen sunan ve oluşan metabolitleri ortamdaki uzaklaştıran sistemin bütünüdür. Koroner dolaşım birbirini takip eden üç farklı vasküler sistemden oluşur [3].

1. Arteriyel sistem kanı aorttan metabolit bölgesine taşır ve akım direncinin büyük kısmını kontrol eder.

2. Kapiller sistem kan akımı ve kan doku değişimlerinin bölgesel mikro dağılımını kontrol eder. Kalp kası ortalama 4000/mm² kadar kapillerle beslenir.

3. Venöz sistem diyastol sonunda intramiyokardiyal kan hacmini kontrol eder ve böylece diyastol sonunda oluşan miyokard lif uzunluğunu etkiler. Baskın biçimde sistolde

oluşur, diyastolde yok denecek kadar azdır [3]. Çıkan aortanın proksimal kısmında yer alan üç adet valsalva sinüsleri adı verilen genişlemiş yapılar yer almaktadır. Anterior yerleşimli sağ sinüs valsalvadan sağ koroner arter, sol posterior yerleşimli sol sinüs valsalvadan sol ana koroner arter çıkmaktadır. Diğer sinüs valsalvadan normalde koroner arter çıkmaz. Koroner arterlerin çıktığı noktalara ostium adı verilir. Koroner ostiumlar aortik sinüsler sayesinde aort kapağının açılımından etkilenmezler.

Bazı hastalarda sol ön inen arter ve sirkümfleks arter ayrı ostiumlardan başlayabilir ve bu hastalarda ana koroner izlenmez. Koroner arter çıkış anomalileri toplumda %1 oranında bulunur. Bunlar arasında en sık sirkümfleks arterin farklı bir yerden orijin almasıdır [70]. Sol ana koroner arter sol sinüs valsalvadan çıktıktan sonra sol atriyoventriküler oluğa ulaşır insanların 2/3 ünde sol ön inen arter (LAD) ve sirkümfleks arter (CX) olmak üzere ikiye ayrılır. İnsanların 1/3 ünde ise LAD ve CX arterler arasından üçüncü bir dal, intermediate arter çıkar. LAD arter interventriküler septumun üçte ikisini, sol ventrikülün anterior ve lateral duvarını, anterolateral papiller adeninin bir kısmını ve sağ ventrikülün anteromedial bölümünün üçte birlik kısmını besler. CX arter sol ventrikül serbest duvarının lateralini ve anterolateral papiller adeninin bir kısmını ve atrial dalı ile sol atriumu besler. Cx arter arka inen arteri (PD) veriyorsa sol ventrikülün inferiyorunu ve interventriküler septumun inferiyor üçte birini de besler. Sağ koroner arter (RCA), sağ sinüs valsalvadan dik açığa yakın çıktıktan sonra atriyoventriküler olukta sağa doğru seyreder. Sağ ventrikülün üçte ikisi, sağ atrium ve interventriküler septumun arka üçte birini besler. Sinoatrial düğüm %60 RCA, %40 CX arterden beslenirken atriyoventriküler düğüm %80 RCA, %20 CX arterden beslenmektedir. Posteromedial papiller adele CX ve RCA tarafından beslenmektedir.

Koroner arter sistemi üç bölümden oluşur.

1. Proksimal bölüm, koroner kan akımına az direnç gösteren büyük epikardial koroner arterlerden oluşur.

2. Orta bölüm prearteriyollerden oluşur. Uzunlukları boyunca ölçülebilir basınç azalması olması tipik özelliğidir. Proksimal prearteriyoller akım değişikliklerine, distal prearteriyoller ise basınç değişikliklerine daha duyarlıdır.

3. Distal bölüm arteriollerden oluşur ve uzunlukları boyunca basınçta dikkate değer düşüş ile karakterizedir. Tonusları miyokard metabolizması sırasında üretilen maddelerden etkilendiği için miyokard kan akımının metabolik düzenlenme bölgesini oluştururlar. Görevi

miyokardın ihtiyaç duyduğu oksijen ile miyokard kan akımını dengelemektir. Perfüzyon basıncının azalmasına yanıt olarak genişler ve artışına yanıt olarak da daralır. Arteriyollerde endotelden bağımsız basınç kaynaklı miyojenik kasılma koroner otoregülasyonun temel belirleyicisidir [71].

Büyük epikardiyal arterlerin çapları birkaç milimetre ile 500 mikrometre arasında değişiklik gösterir ve koroner anjiyografide görülebilirler. Prearteriyoller 100-500 mikrometre ve arteriyoller 100 mikrometreden daha küçük olup koroner anjiyografide görülmezler. Koroner dolaşımında arteriyoller arasında yoğun anastomoz ağı bulunmaktadır [71,72].

II.2.1.3. Koroner Akım

Toplam koroner direncin yaklaşık %75'i arteriyel sistemde oluşur. İnsanda normal epikardiyal koroner arterler 0,3-5 mm çapındadır ve kan akımına yeterli direnç oluşturmazlar. Prekapiller arteriyoller epikardiyal arterleri miyokardiyal kapillerlere bağlayan dirençli arterlerdir ve koroner akımın birincil kontrolcüleridir. Distal prekapiller arteriyoller ana noktadır [73,74]. Distal arteriyollerde tonus, nörojenik uyarı ve bölgesel vazoaaktif ürünler ile kontrol edilir. Dirençte bir diğer nokta da intramiyokardiyal kapiller damarlardır. Sol ventrikül hipertrofisi, diyabet gibi durumlar kapillerlerdeki mikrodolaşım direncini bozabilir ve artmış oksijen ihtiyacı durumunda koroner kan akımı artışını sekteye uğratabilir [73]. Koroner arterdeki darlığın koroner akım üzerindeki etkileri karmaşıktır ve bir çok değişkenden etkilenir. Darlık yüzdesi, uzunluğu, koroner vazomotor tonus, damardaki dallanma ve kıvrımlanmalar, küçük damarlarda hastalık olup olmaması kan akımını etkileyebilecek başlıca faktörlerdir. İstirahat sırasında akımın etkilenebilmesi için anjiyografik olarak darlığın %70'in üzerinde olması gerekmektedir. Bununla birlikte egzersiz esnasında %30'a kadar olan darlıkların bile koroner kan akımını etkileyebileceği öne sürülmüştür [3].

II.2.1.4. Koroner Kan Akımının Kontrolü

1. Metabolik Düzenleme

Bölgesel metabolizma, koroner kan akımının temel belirleyicisidir. Kalbin metabolik oksijen gereksinimine yanıt olarak ortaya çıkan bölgesel vazodilatasyon ile koroner kan akımı düzenlenir. Nitrik oksit, adozin ve dipiridamol gibi vazodilatör ajanlar koroner arteriyollerde vasküler düz kasları gevşetebilirler. Oksijen gereksinimi bölgesel kan akımı düzenlenmesinde temel faktördür. Koroner kan akımı kalbin metabolik oksijen tüketimi ile

doğru orantılı olarak artar. Kalbin oksijen tüketimi artıp, oksijen konsantrasyonu azaldığında miyokard hücrelerinden çeşitli vazodilatör maddeler salgılanır. Arteriyel oksijen basıncında azalma, adenozin, K ve H iyonlarının konsantrasyon artışı, parsiyel CO₂ basınç artışı, nitrik oksit, bradikinin ve prostaglandinler başlıca vazodilatör etkenlerdir. Ancak koroner kan akımı ve bölgesel metabolik düzenlemenin ana mediyatörü adenozindir. Üretimi oksijen sunum ve istem dengesizliğinde artar [75,76].

2.Sinirsel Kontrol

Koroner damarlarda hem kasılmaya yönelik alfa, hem de gevşemeye yönelik beta reseptörleri bulunur. Sempatik uyarı ile kalp frekansı, kasılma gücü ve matabolizma hızı artar. Sempatik aktivitenin artması metabolizmayı arttırarak dolaylı yoldan koroner kan akımını arttırır. Sempatik sinir uyarımı sırasında salgılanan nöropeptid Y mikrovasküler kasılmayla iskemiye neden olur. Vagal uyarı sonucunda kalp frekansı, kasılma gücü ve kalbin oksijen ihtiyacı azalır ve dolaylı olarak koronerler daralır.

3.Perfüzyon Basıncı

Ana itici güçteki değişikliklere rağmen miyokard perfüzyonunun sabit seviyelerde tutulabilmesine otoregölasyon denir. Arteriyal kan basıncı artarsa koroner kan akımı artar. Ağır hipotansiyonda koroner kan akımı azaldığı için miyokard hasarı görülebilir [73].

4.Kalp Frekansı

Kalp frekansı arttıkça diyastol süresi kısalır. Koroner dolaşımın %70'i diyastol esnasında olduğu için ileri derecedeki taşikardilerde koroner kan akımı azalır. Ancak orta derecedeki kalp frekansı artışında miyokard metabolizmasının artması koroner kan akımı üzerine olumlu etki yapar.

5.Miyojenik Kontrol

Arteriyoller düz kas artmış lümen içi basınca kasılmayla yanıt verir,sonuçta artan direnç kan akımını artan perfüzyon basıncına rağmen normale döndürür [73]. En küçük arteriyollerde metabolik vazodilatasyon ön planda iken, orta boy arteriyollerde miyojenik kontrol önemlidir.

II.2.1.5. Endotel İşlevi

Endotel, vasküler tonusu düzenleyen tek katlı hücreler topluluğudur. Endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF), NO, prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) gibi vazodilatörler ile endotelin 1 (ET1) gibi bilinen en güçlü vazokonstriktörleri salgılar [73,77]. Normal kan akımının sürdürülebilmesi için normal işlev gören endotel gereklidir. Bu nedenle endotel işlev bozukluğunun ateroskleroz patogenezindeki en erken evrelerden biri olduğu düşünülür. Endotel vazomotor gerilimi, tromboz/fibrinolizi, büyüme faktörleri ve inhibitörleri salgılayarak vasküler hücre büyümesini, lökosit ve trombosit adezyonunu düzenler, lipid oksidasyonunda da önemlidir. NO, koroner kan akımında akım aracılı (asetilkolin aracılı) vazodilatasyona ve arteriyel yeniden düzenlemeye katkıda bulunur. NO, hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerini arttırarak sonuçta hücre içi kalsiyum düzeyini azaltıcı etki edip düz kas gevşemesine aracılık eder [78]. NO'dan farklı biçimde ET 1 ile olan vazokonstriksiyon yavaş başlangıçlıdır ve dakikalar-saatler sürer. ET1'in plazma konsantrasyonları hiperkolesterolemi, hipertansiyon, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetersizliği gibi durumlarda yükselmiştir.

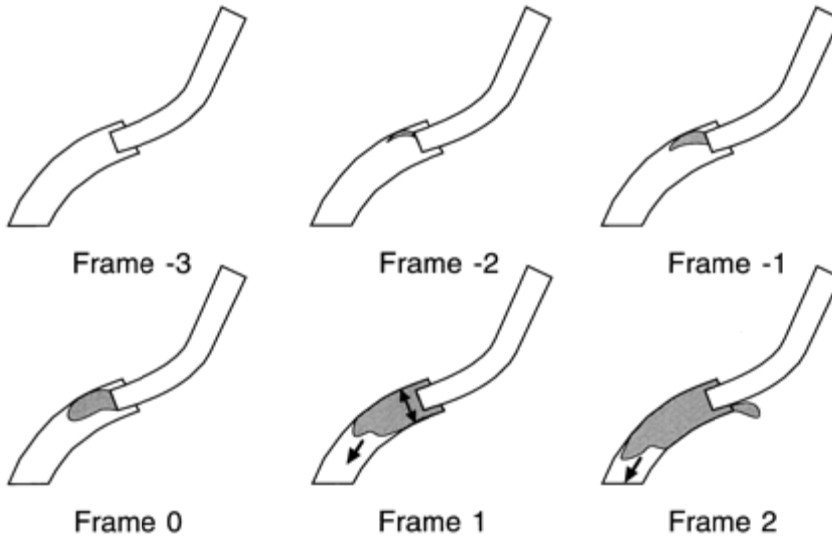
Hiperlipidemi, sigara, kontrolsüz hipertansiyon, kontrolsüz diyabet, postmenapozal östrojen eksikliği, hiperhomosisteinemi, yaşlılık, ailede koroner arter hastalığı öyküsü gibi durumlar endotel işlev bozukluğuna yol açar. Endotel işlev bozukluğu ise damarlarda oksidatif stresin artışına neden olur. Bu artış, lökosit toplanmasını, düşük yoğunluklu lipoproteinin intimaya girerek köpük hücreleri ve aterosklerotik plak oluşturmasını kolaylaştırır.

II.2.2. TIMI (TROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION) KARE SAYISI

Normal hastalarda ve akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda kontrastın tanımlanmış distal yapılara ulaşması için geçen sineframe sayısı olarak tanımlanan TIMI kare sayısı koroner akımı objektif olarak değerlendirmemize olanak tanıyan bir indekstir [79]. TIMI frame sayısı yöntemi, antegrat koroner kan akımının sayısal olarak değerlendirilmesi bakımından önemli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem özellikle akut miyokard infarktüslü hastalarda trombolitik tedavi sonrası koroner arter açıklığı ve akım derecelendirilmesi için geliştirilmiştir [79]. TIMI frame sayısı yöntemi sayesinde, antegrat koroner kan akımı subjektif olmak yerine daha objektif ve nümerik olarak ifade

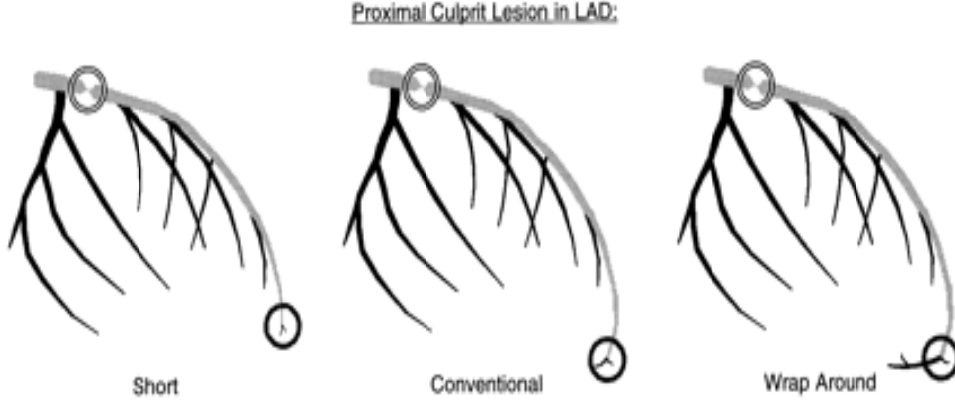
edilebilmektedir [80]. Sol ön inen arterin TIMI kare sayılarının CX ve RCA'ya göre 1,7 kat daha fazla olmasından dolayı LAD arter için hesaplama yapılırken TIMI kare sayıları 1,7 ile bölünür ve düzeltilmiş TIMI kare sayıları (CTFC) elde edilir. TIMI kare hesaplanmasında kullanılan ilk kare, boyanın artere tamamen girdiği karedir. Bunun için üç kriter gereklidir:

1. Arter genişliği boyunca kontrastla boyanmalıdır.
2. Kontrast, arter ostiumunun her iki kenarına da dokunmalıdır.
3. Kontrastın antegrad hareketi olmalıdır (şekil 1) [79].

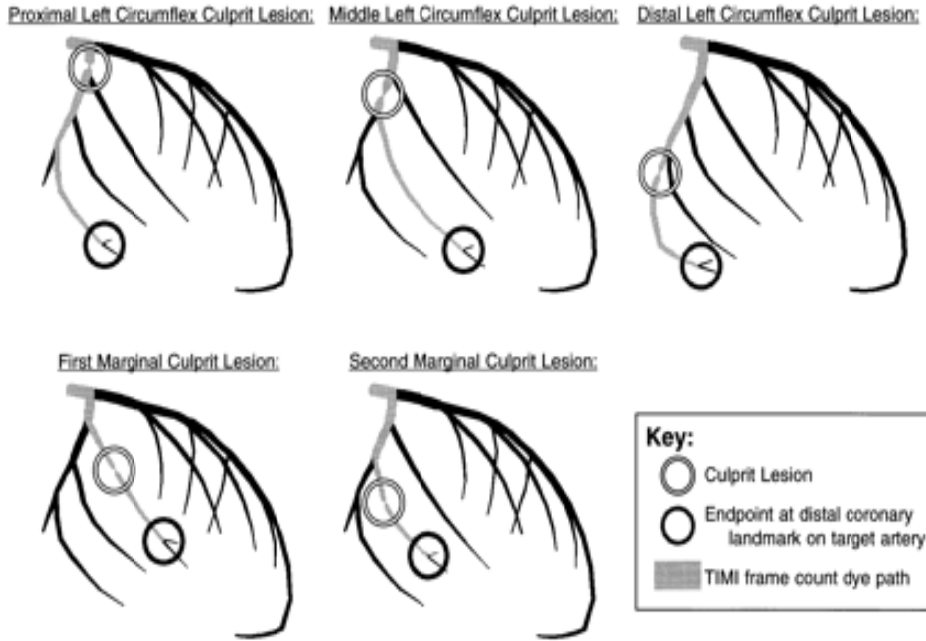


Şekil 1. TIMI kare hesaplanmasında ilk karenin tanımlanması

Son kare ise kontrastın distalde tanımlanmış dala ilk girdiği kare olarak tanımlanır. LAD arter için tanımlanan belirteç LAD arterin distal bifürkasyonudur. Bu bölge balina kuyruğu, bıyık ya da çatal olarak adlandırılır. CX arterde ise sorumlu lezyonu içeren en uzun dalın distal bifürkasyonu son kare olarak alınır. RCA'da ise posterolateral arterin ilk dalı son karenin belirteci olarak değerlendirilir (Şekil 2,3,4).

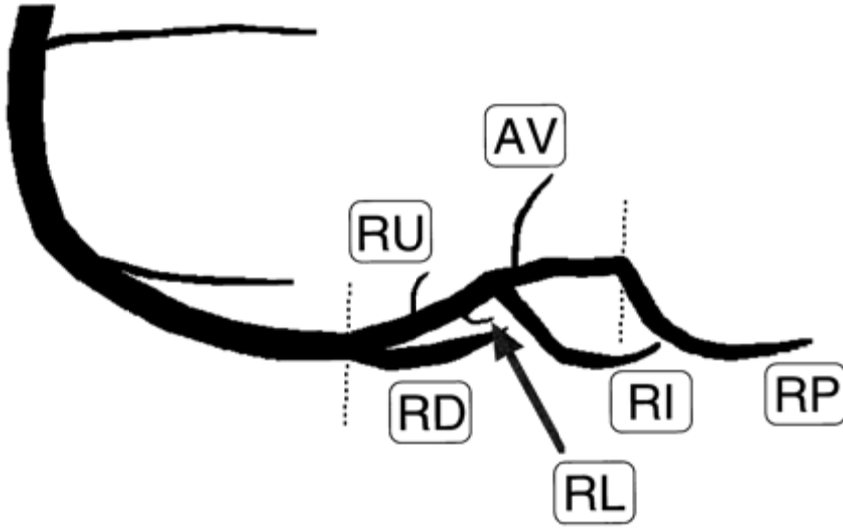


Şekil 2. LAD arterin TIMI kare hesaplanmasında kullanılan anatomik belirteçler



Şekil 3. CX arterin TIMI kare hesaplanmasında kullanılan anatomik belirteçler

Her bir damar için TIMI kare sayısı hesaplandıktan sonra bunların toplamı üçe bölünerek ortalama TIMI kare sayısı hesaplanır. Standardizasyon gereği saniyedeki kare sayısı, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık kullanılan 30 kare/saniyeye dönüştürülür. LAD için normal düzeltilmiş TIMI kare sayısı 36 ± 3 ; CX arter için 22 ± 4 ; RCA için ise 20 ± 3 olarak hesaplanmıştır [106].



Şekil 4. RCA'nın TIMI kare hesaplanmasında kullanılan anatomik belirteçler

Yüksek TFC değerleri arter açık olsa bile mikrovasküler disfonksiyonla ilişkilidir ancak düzeltilmiş TFC değerlerinin 20'nin altında olması normal mikrovasküler fonksiyonla ilişkili olup miyokardial enfarktüs sonrası düşük riskle birlikte [106]. Genel olarak TIMI kare sayısı anjiyografik koroner akımın değerlendirilmesi, tedavi başarısı ve klinik sonuç açısından bilgi veren basit ve tekrarlanabilir bir metoddur.

II.2.3. TIMI KARE SAYISI, KORONER AKIM VE KORONER ARTER HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Koroner kan akımındaki yavaşlama ilk defa 1972'de anjiyografik bir bulgu olarak yayınlanmıştır [81]. Bu hastalarda, etiopatogenez olarak vazomotor bozukluklar, oksijen-hemoglobin uygunsuzluğu, mikrovasküler hastalık, vazomotor ve endotel disfonksiyonu suçlanmıştır [82,83]. Ancak bir çok spekülasyona rağmen, kapiller mikrosirkülasyon yetersizliğinden sorumlu tutulan etioloji, hala bir soru işareti olarak güncelliğini korumaktadır. Bütün tecrübeli anjiyografi uzmanları, koroner yavaş akımı (SCF) çok iyi tanımlarına rağmen, bu hastalığın klinik önemi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır [81,84].

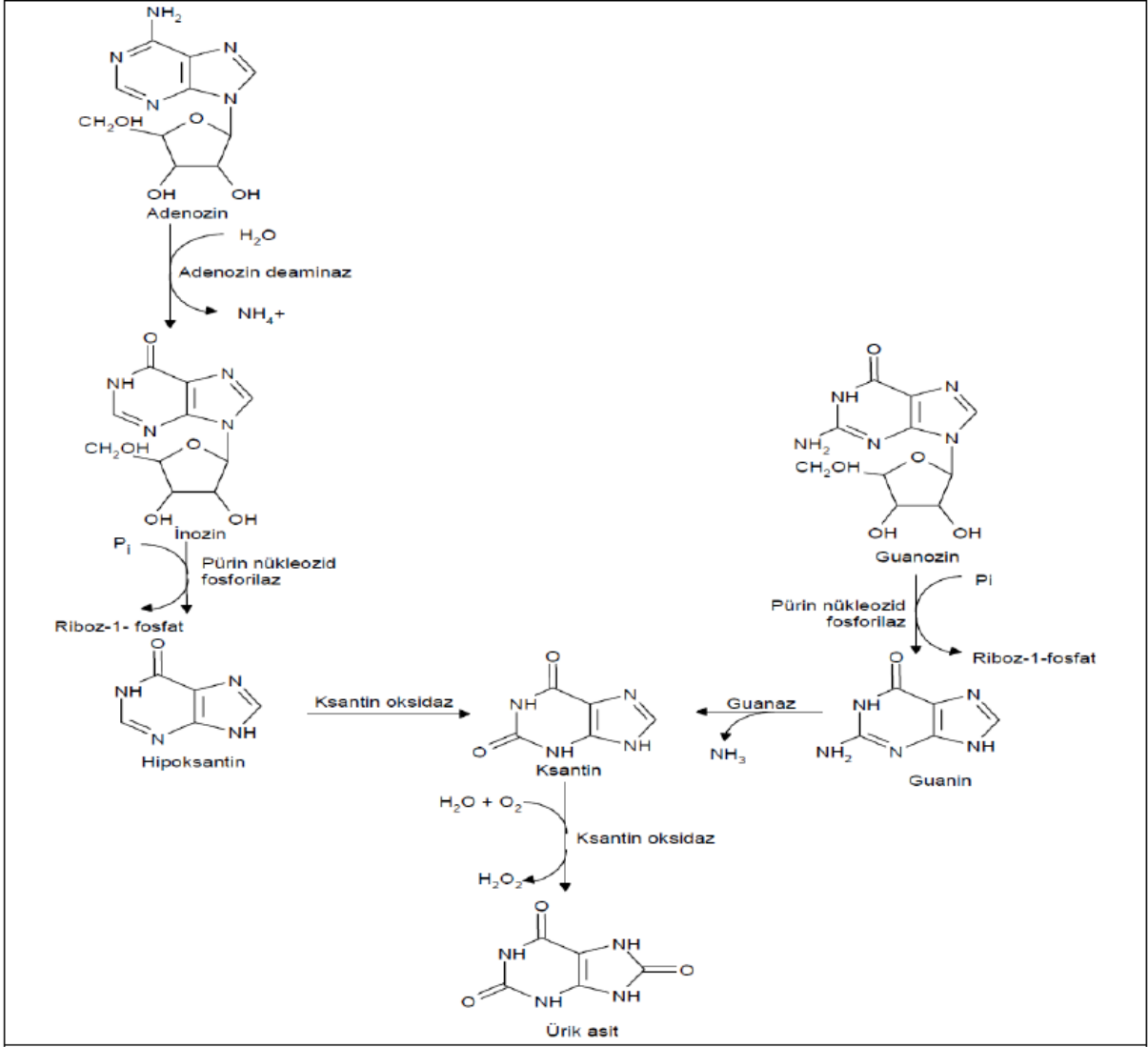
Koroner akımın objektif ve kantitatif indeksi olan TIMI kare sayısı bağımsız olarak ST yükselmeli akut miyokard enfarktüsü sonrası hastane içi mortaliteyi tahmin ettirir ve TIMI 3 akımı olan hastaları düşük ya da yüksek riskli olarak sınıflandırmamıza yardımcı olur [79]. CTFC ayrıca koroner akım rezerviyle de ilişkili olup Doppler ile yapılan ölçümlerle korelasyon göstermiştir [107]. Yüksek CTFC değerleri arter açık olsa bile mikrovasküler disfonksiyonla ilişkilidir ancak düzeltilmiş TFC değerlerinin 20'nin altında olması normal mikrovasküler fonksiyonla ilişkili olup miyokardial enfarktüs sonrası düşük riskle birlikte [106]. Önceki bir çalışmada TIMI 3 akımlarının akut MI hastalarında tromboliz sonrası normalden daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sorumlu olmayan arterdeki TIMI kare sayılarının da normalden %45 daha fazla olduğu görülmüştür. Bu da her 3 arterdeki global bozulmanın artmış mortalite ile ilişkisini desteklemiştir [108]. Miyokard enfarktüsünden 4 hafta sonrası uzamış TIMI kare sayıları 1 yıl sonunda enfarkt ilişkili arterde bozulmuş akımla ilişkili bulunmuştur [109]. CTFC'nin klinik sonuçları tahmin ettirmede de faydalı olduğu gösterilmiştir. Azalmış CTFC MI sonrası düşük mortalite ile alakalı bulunmuştur ve daha hızlı TIMI 3 akımı olanlarda daha iyi klinik sonuçlar gözlenmiştir [110]. Tromboliz sonrası CTFC <14 olanlarda mortalite dramatik olarak düşük izlenmiş olmakla beraber hastane içi ve 1 aylık klinik sonuçlar ile CTFC değerleri arasında anlamlı birliktelik bulunmuştur [111]. MI sonrası 90. dakikada ölçülen CTFC 48 saat sonraki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkisi de bir diğer dikkat çekici durumdur [112]. CTFC ölçümlerinin patent enfarkt ilişkili arterin reoklüzyonunda da tahmin ettirici olduğu görülmüştür [113].TIMI kare sayısı perkütan girişimlerde de önemli bir yer tutmaktadır [110]. İşlem sonu CTFC/minimal lümen çapı oranı restenozun en güçlü belirtecidir [107]. Bu durum “daha büyük ve daha hızlı, daha iyidir” mesajını vermektedir [107]. ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü yanında anstabil angina pectoris ve ST segment yükselmez miyokard enfarktüsünde de CTFC'nin işlem sonrası mortalite ile ilişkisi saptanmıştır [114]. Bu tartışılanların aksine daha önce yapılan bir çalışmada TIMI kare sayılarının koroner yavaş akımı olan hastalarda normal hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmekle birlikte miyokard iskemisi ile TIMI kare sayısının ilişkisi gösterilememiştir [85].

II.3. ÜRİK ASİT

Ürik asit (ÜA), nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Hücresel enerji kaynakları ve genetik materyalin yapısında bulunur. Organizmada ÜA endojen (çoğunlukla kas hücrelerinin

nükleik asitlerinin dönüşümü) ve eksojen (gıdalar) olarak iki kaynaktan elde edilir. Pürin nükleotidlerinin yıkımı 5'-nükleotidaz enzim aktivitesi ile başlar. Adenozinden, adenozi deaminaz enzimi aracılığı ile gerçekleşen reaksiyon sonucu inozin oluşur. İnozin, pürin nükleozid fosforilaz enzimi ile hipoksantine dönüşür. Hipoksantin oluşumundan sonra ksantin oksidaz (KO) enzimi ile önce ksantin daha sonra ÜA oluşur. Guanozin katabolizması da son ürün olarak ÜA oluşturur. Guanozinden, pürin nükleozid fosforilaz enzimi ile guanin oluşur. Guanin, guanaz enzimi ile ksantine dönüşür ve son olarak KO enziminin gerçekleştirdiği reaksiyonla ÜA oluşur (Şekil 5).

Ksantin oksido redüktazın bir birine dönüşebilen iki ayrı formda fonksiyon görebildiği bilinmektedir. Bunlar, ksantin dehidrogenaz (KD) ve KO enzimleridir [86]. Ksantin dehidrogenaz, fizyolojik koşullarda görev yapan formu olup elektron alıcısı olarak okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)'e oksijene kıyasla daha fazla ilgisi vardır fakat her iki ajanı da kullanabilir. Ksantin oksidaz formu ise elektron alıcısı olarak moleküler oksijen kullanarak sonuçta süperoksit bileşikleri, hidrojenperoksit gibi serbest radikal oluşumuna neden olur [87]. Ürik asit günlük sentezi yaklaşık 400 miligram (mg) olup, diyetle alınan kaynaklardan da 300 mg'lık bir katkı olmaktadır. Proteinden yoksun diyetlerle beslenen erkeklerde değiş tokuşa uğrayabilen total vücut urat havuzu 1200 mg, kadınlarda ise 600 mg kadardır. Geri kalan %25'i gastrointestinal sistemden elimine edilir.



Şekil 5. Pürin katabolizması ve ürik asit oluşumu

Renal yetmezliği olan bireylerde gastrointestinal atılım daha belirgindir. Plazma seviyeleri hayat boyunca farklılıklar gösterir. Doğumdan itibaren ilerleyen yıllarda plazma seviyeleri cinsiyet ayırımı gözetmeksizin artar ve pubertede erkeklerde daha yüksek bulunur. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda ÜA düzeyleri artar. Plazma ürat seviyelerindeki bu farklılık renal fraksiyonel ekskresyon farklılığına dayanır, çünkü sağlıklı insanda üratın renal fraksiyonel ekskresyonu kadınlarda (%12) erkeklerden (%8) daha fazladır. Özellikle çocuklarda daha yüksektir (%15-30). Serum ürik asit düzeyi, yaşa ve cinsiyete bağlı değişiklik gösterirken aynı zamanda birçok faktörden de etkilenir. Genel olarak erkeklerde 6.5-7 mg/dl (miligram/desilitre), kadınlarda 6 mg/dl üzerindeki değerler hiperürisemi olarak tanımlanmaktadır [88].

Ürik asit düzeyini artıran nedenler [89,90];

- Pürinden zengin gıdalar ve fazla miktarda alkol tüketme
- Kanser hastalığı veya kemoterapi ilaçlarının neden olduğu hücrel ölüm ve hücrel döngüde artış
- Pürin metabolizması ile ilgili genetik anormallikler
- Böbrek fonksiyon bozukluğu ve ÜA klirensinin azalması
- Sodyum geri emilimindeki artışa bağılı olarak ÜA ekskresyonunun azalması
- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
- Hipertansiyon
- Sodyum içeriğı düşük diyet
- Diüretik tedavi
- Lokal iskemi
- Karmaşık yapılı karbonhidratlar ve doymuş yağlar
- Egzersiz

II.3.1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE ÜRİK ASİT

Serum ürik asit düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki elli yılı aşkın süredir bilinmektedir. Bu ilişkiyi ilk olarak Gertler ve arkadaşları 1951 yılında göstermişlerdir [91]. Ürik asit düzeyi ile her biri kardiyovasküler hastalık için birer risk faktörü olan ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır [91]. Serum ürik asit düzeyi ile vasküler hastalıklardaki ilerleme arasındaki ilişki sadece epidemiyolojik çalışmalarda değil aynı zamanda deneysel araştırmalarla da gösterilmiştir [92]. Ürik asit ve diğer risk faktörleri arasındaki etkileşim dışlandığında, ÜA'nın farklı muhtemel mekanizmalar ile kardiyovasküler hastalığa direk etkisinin olduğu görülebilir [91].

Muhtemel mekanizmalar [92];

- Glomerüllerde afferent arteriollerde kalınlaşmaya neden olur, renin-anjiyotensin sistemini aktive eder.
- Endotelden nitrik oksit (NO) üretimini engelleyerek endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar.
- İnsan vasküler düz kas hücre çoğalmasını ve C-reaktif protein (CRP) sentezini uyarır.
- Platelet adezyonunu ve parçalanmasını artırır.
- Trombüs oluşumunu artırır.
- Oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri oluşumunda rol oynar.
- Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) oksidasyonunu artırır ve lipid peroksidasyonunda rol oynar.

Daha önce yapılan bir çalışmada da akut ST yüksemeli miyokard enfarktüsü ile başvuran hastarda yüksek ürik asit düzeyleri anjiyografik bozulmuş reperfüzyon ve bir yıl sonunda artmış mortalite ilişkili bulunmuştur[115]. Ürik asit düzeyleri yüksek (6,5 mg/dl) olan grupta daha uzun düzeltilmiş TIMI kareleri izlenmiş olup bu hastalarda daha yüksek hipertansiyon prevalansı, daha fazla geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve çoklu damar hastalığı ve daha yüksek Killip fonksiyonel sınıfları (3 ve üzeri) saptanmıştır.

II.3.2. ÜRİK ASİT VE ENDOTEL FONKSİYONLARI

Endotel sağlıklı bireylerde vasküler yapının bütünlüğünün korunmasında, vazoaktif maddelerin sentez ve salınımında önemli rol oynar. Endotel fonksiyon bozukluğunun, erken ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz bulunan hastalarda kardiyovasküler riskte artışın bağımsız bir öngördürücüsüdür [93]. Kardiyovasküler hastalıkların genel olarak endotel fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, dolaşımda artmış sitokinler ve proinflamatuvar durumlarla ilişkili olduğu bilinmektedir [88]. Endotel hücrelerinden salgılanan mediyatörler,

ateroskleroz için koruyucu bir görev üstlenmektedir. Normal şartlarda bazal NO sayesinde oluşan vazodilatasyon, antiagregasyon ve antitrombotik etkiler ön plandadır. Endotel hasarı sonucu vasküler tonus bozulur ve beraberinde inflamatuvar, trombotik, oksidan durum oluşarak neticede aterosklerotik plak gelişimi için zemin hazırlanmış olur. Ksantin oksidaz aracılığıyla oluşan oksidanların, NO sentezi ve aktivitesine etki ederek endotel fonksiyon bozukluğuna yol açabilecekleri ileri sürülmektedir. Ksantin oksidaz aynı zamanda ÜA oluşumunda da rol oynar. Bu iki kesişen yolak hiperürisemi, oksidan oluşumu ve endotel fonksiyon bozukluğunun birbirleri ile olan ilişkilerini göstermektedir. Ksantin oksidazın insanda en yüksek aktivitede olduğu dokular kapiller endotel ve küçük damarların endotelidir [94]. Ksantin oksidaz aktivitesi ile üretilen süperoksit ve hidrojen peroksit damar sistemi üzerine zararlı olabileceği gibi, ÜA'nın kendisinin de direk zararlı etkileri olabildiğini gösteren anlamlı kanıtlar vardır [95,96]. Koroner arter hastalığı patofizyolojisinde altı çizilen önemli bir nokta da endotel kaynaklı NO biyoyararlanımındaki azalmadır [97]. Bir çok klinik durumda, SÜA düzeyi ve azalmış NO aktivitesi arasında korelasyon izlenmektedir. Serum ürik asit yüksekliği ile obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, menapoz, sedanter yaşam ve ileri yaş birlikteliği gösterilmiştir. Tüm bu faktörlerde farklı mekanizmalarla NO üretiminde azalma ve NO yıkılımlında artma gösterilmiştir [98]. Vasküler NO aktivitesinin, ÜA metabolizmasında rol alan enzimlerden etkilendiği bilinmektedir [98]. Endotelden sentezlenen NO, lökosit-platelet agregasyonunu, lipid oksidasyonunu, düz kas hücre çoğalmasını engellerken aynı zamanda vazodilatasyona neden olur [97]. Koroner arter hastalığında, hipoksi ve türbülant akım endotelde KO gen ekspresyonunun artmasına neden olur [97]. Aterosklerotik plaklar içerisinde altı kata kadar artmış bulunabilmektedir, bu KO'nun oksidan üretiminin lokal yansıması, artan pürin oksidasyonunun bir göstergesidir [99]. Koroner arter hastalığı için bir risk faktörü kabul edilen homosisteine benzer şekilde ürik asidin de vasküler yapıya toksik etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Bu toksik etkiyi muhtemelen pıhtılaşma mekanizmalarındaki anormallikler ve oksidatif stres yolu ile yapmaktadır [92]. Benzer şekilde kardiyovasküler hastalıklar için risk olarak kabul edilen mikroalbuminüri ve ÜA arasında bir ilişki söz konusudur. Diyabetik hayvan modellerinde, hipertansiyondan bağımsız olarak ÜA yüksekliğinin albuminüri seviyelerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir [100].

II.3.3. ÜRİK ASİDİN OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN ETKİLERİ

Ürik asit oluşumu karmaşık bir süreçtir. Ksantin oksidaz enzimi aracılığı ile hem ÜA hem de serbest oksijen radikallerinin oluşumu gerçekleşmektedir. Ürik asit düzeyleri, KO aktivitesi ve oksijen radikallerinin bir göstergesidir. Serbest oksijen radikallerinin azaltılması sonucu oksidatif stres azalır ve endotel fonksiyonlarında iyileşme sağlanır [101]. Endotel içerisindeki serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı ise KO enzimidir [95]. Ürik asidin oksidan ve antioksidan yollarındaki konumu tam olarak açıklanamamıştır. İskemik koşullarda ksantin oksido redükdaz enziminin, KO formu görev yaparak sonuçta süperoksit bileşikler, hidrojen peroksit oluştuğu gösterilmiştir [87]. Serbest radikaller yapıları, kimyasal özellikleri, hücresel kaynakları, rol aldıkları tepkimeler ve etkileri ile çeşitli klinik durumların patogeneğinde rol oynarlar. Hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlayan lipid peroksidasyonu oksidan stresin en tipik göstergelerindendir [102]. İskemi reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, kronik inflamasyon, obezite, stres, yaşlılık, ağır egzersiz, aşırı alkol tüketimi, sigara dumanı, radyasyon ve adriamisin gibi ilaçlar organizmada serbest radikal oluşumunu artırır. Kalp yetmezliğinde vasküler tonusta bozulmada sorumlu tutulan major mekanizmalardan bir tanesi oksidatif stres artışı ve bunun sonucu olarak endotel kaynaklı NO'nin prematür yıkılımıdır. Kalp yetmezliği hastalarında, SÜA düzeyi hastanın fonksiyonel sınıfı ile paralellik gösterirken aynı zamanda periferik dolaşım bozukluğu ve vasküler dirençte artışın da göstergesidir [95]. Fizyolojik koşullarda, organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunurlar. Bu dengenin oksidanlar lehine değişmesi oksidatif stres olarak adlandırılan ve doku hasarına yol açan süreci başlatır. Yapılan çalışmalar, NO ile süperoksit anyon ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türevleri arasında bir denge olduğunu göstermektedir ve bunun normal endotel fonksiyonu devamı için gerekli olduğunu vurgulanmaktadır. Ancak oksidatif stresin arttığı durumlarda daha fazla süperoksit anyonu oluşmakta ve NO miktarı azalmaktadır. Bu durum adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna, lökosit adhezyonunun indüklenmesine ve nihayetinde inflamatuvar sürecin ve dolayısıyla aterosklerozun başlamasına neden olmaktadır. Ürik asidin, aterosklerotik sürecin erken safhalarında bir antioksidan gibi davrandığı ancak aterosklerotik sürecin geç dönemlerinde paradoksal olarak oksidan bir hale dönüştüğü ileri sürülmektedir [103]. Bu paradoksal durumun hastalık sürecinin safhası, doku ve substrat lokalizasyonu, asidite, oksidan çevre, diğer lokal antioksidanların azalması, oksidan madde ve enzimlerin ortama salınma ve ortamda bulunma durumu gibi birçok çevresel faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir [104].

II.3.4. ÜRİK ASİT VE İNFLAMASYON

Serum ürik asit düzeyinin, sistemik inflamasyon ve CRP düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir [105]. Hücre hasarı ve ölümü sonrası oluşan ürik asidin, hücre sel immün yanıtı aktive ederek inflamatuvar yanıtı uyardığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir [105]. Ürik asidin, CRP ve diğer major risk faktörlerinden bağımsız olarak inflamasyon yolu ile direk vasküler fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği öne sürülmektedir [93]. Serum ürik asit yüksekliği, CRP düzeyindeki artış ve vücudun herhangi bir bölgesinde inflamasyon aterosklerotik sürece katkıda bulunmaktadır [105].

III. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2010 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji 1 Kliniğine koroner arter hastalığı ön tanısı ile yatırılıp koroner anjiyografisi yapılan ve metabolik sendromu olan 100 hasta alındı. Hastaların servisteki takiplerinde boy, kilo, bel çevresi ölçümleri alınarak beden kitle indeksleri hesaplandı. Metabolik sendromun tanı kriterleri arasında yer alan kan basıncı ölçümleri sağ koldan başvuru esnasında alınarak kaydedildi. Serum kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri, ürik asit seviyeleri ve diğer rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Ürik asit düzeyini etkileyebilecek metabolik hastalığı olanlar ve kronik diüretik tedavisi altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Koroner anjiyografi sonrası hastaların anjiyografik görüntüleri TIMI kare sayısı açısından değerlendirildi.

III.1. METABOLİK SENDROM TANISI

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (ATPIII) ve Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsü ve Amerikan Kalp Derneği tarafınca önerilen metabolik sendrom tanı kriterleri kullanıldı. Erkek hastalar için bel çevresi 102 cm ve üzeri, kadın hastalar için 88 cm ve üzeri olması, trigliserid düzeyleri için her iki cinsiyet grubunda 150 mg/dl ve üzeri olanlar ya da hipertrigliseridemi için tedavi alıyor olmak, HDL kolesterol düzeylerinin erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda ise 50 mg/dl'nin altında olmasıya da hiperlipidemi için tedavi alıyor olmak, arteriyel kan basıncı sistolik 130 mmHg ve üstü, diyastolik 85 mmHg ve üstü ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak, son olarak da açlık kan şekeri 100 mg/dl ve üzerinde olması ya da hiperglisemi için tedavi alıyor olmak birer kriter olarak değerlendirildi. Bu kriterlerin herhangi üçüne sahip olan hastalara metabolik sendrom tanısı koyuldu.

III.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE ÜRİK ASİT

Biyokimyasal parametrelerinin ölçümü için kan örnekleri, bir gecelik açlıktan sonra, kliniğimize başvuru esnasında yatar pozisyonda, ön kol ön yüzünden kola bandaj uygulanarak, 20 gauge iğne uçlu vacutainer ile iki kuru tüpe 5cc kan alındı. Total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterole özgü kitleriyle (Advia 1800-2400 Chemistry System®) çalışıldı. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi Friedewald formülü ($LDL=TK-HDL-[TG/5]$) kullanılarak hesaplandı. Böbrek fonksiyonları için de Advia 1800-2400 Chemistry System® cihazı ve kitleri kullanıldı. Tam kan sayımı parametreleri rutin olarak her

hastanın geliş değerleri incelendi, hastalardan 2 cc EDTA'lı tüpe kan alındı. Tam kan sayımı için Beckman counter cihazı ve kitleri kullanıldı ve 22 parametre çalışıldı. Ürik asit düzeyleri için hastalardan ölçüm için kuru tüpe 2 cc kan alındı. Alınan numuneler biyokimya laboratuvarında, Advia 1800-2400 Chemistry System® cihazı ile bu cihazın kitleri kullanılarak değerlendirildi. Ölçümler, serumda ve fotometrik yöntem ile yapıldı. Sonuçlar birim olarak mg/dl cinsinden verildi.

III.3. EKOKARDİYOĞRAFI

Her hasta için Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kriterlerine göre ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Tüm ekokardiyografik incelemeler VIVID 7 ekokardiyografi cihazında (General electric, Norway) 2.5 mHz transduser kullanılarak yapıldı. Hastalar sol yan pozisyonda yatarken parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk, apikal beş boşluk görüntüleri kullanılarak M-mode, B- mode, renkli akım, pulse-sürekli dalga Doppler ve doku Doppler görüntülerden ölçümleri alındı. Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları,septum ve posterior duvar kalınlıkları,sol atrium ve asendan aorta çapı 2D olarak alındı. 2D görüntüler değerlendirilip sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu tahmin edildi. Spektral Doppler analizi ile mitral kapak e ve a velositeleri, deselerasyon zamanı (Erken diyastolik pik akım hızı seviyesinden akımın taban çizgisine varana kadar geçen süre), kaydedildi. Ek olarak doku Doppler incelemesi ile lateral mitral anuluste erken diyastolik (Em), geç diyastolik (Am) ve sistolik miyokardiyal hız (Sm), izovolümik relaksasyon zamanları (Aortik akımın sonundan mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre) hesaplandı.

III.4. KORONER ANJİYOĞRAFI

Hastalara sağ veya sol femoral yaklaşımla, Judkins tekniği ile 6F veya 7F kateterler kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. Sineanjiyografi donanımı olarak Siemens (Axiom Artis, Siemens, Erlangen, Germany) ve Shimadzu (Shimadzu Instruments Manufacturing. Co., LTD. China.) cihazları kullanıldı. Opak madde olarak Iopromide (Ultravist-370) veya Iohexol (Omnipaque 350 mg/ml) kullanıldı. Her bir poz için ortalama 6–8 ml opak maddenin manuel olarak enjekte edilmesiyle koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kranial ve kaudal açılandırmalar kullanılarak görüntülendi. Koroner anjiyografi görüntüleri disklere kaydedildi ve işlem sonrasında bilgisayar ortamında değerlendirme

yapıldı. Hastaların TIMI kare ölçümleri LAD ve CX arterler için sağ kaudal, RCA için sağ kranial pozisyonda yapıldı. TIMI kare sayıları her üç damar için daha önce tanımlanan anatomik belirteçlere göre en son film karesi sayısından ilk film kare sayısı çıkarılarak hesaplandı. LAD arterin TIMI kare sayıları 1,7 ile bölünerek düzeltilmiş TIMI kare sayısı elde edildi. Standardizasyon gereği (30 kare/sn) Siemens cihazında yapılan anjiyografilerin TIMI kare sayıları 2 ile çarpıldı. Her hasta için düzeltilmiş LAD, CX ve RCA dan elde edilen TIMI kare sayıları toplanıp üçe bölünerek ortalama TIMI kare sayısı bulundu.

III.5. ÇALIŞMA HASTALARI

Çalışmaya servis takipleri sırasında metabolik sendrom tanısı koyulan ve koroner anjiyografi yapılan hastalar alındı. Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri servise kabulleri esnasında kaydedildi. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (ATPIII) ve Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsü ve Amerikan Kalp Derneği tarafınca önerilen metabolik sendrom tanıkriterleri kullanıldı. Erkek hastalar için bel çevresi 102 cm ve üzeri, kadın hastalar için 88 cm ve üzeri olması, trigliserid düzeyleri için her iki cinsiyet grubunda 150 mg/dl ve üzeri olanlar ya da hipertrigliseridemi için tedavi alıyor olmak, HDL kolesterol düzeylerinin erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda ise 50 mg/dl'nin altında olmasıya da hiperlipidemi için tedavi alıyor olmak, arteryel kan basıncı sistolik 130 mmHg ve üstü, diyastolik 85 mmHg ve üstü ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak, son olarak da açlık kan şekeri 100 mg/dl ve üzerinde olması ya da hiperglisemi için tedavi alıyor olmak birer kriter olarak değerlendirildi. Bu kriterlerin herhangi üçüne sahip olan hastalara metabolik sendrom tanısı koyuldu. Vücut kitle indeksi (VKI) (kg/m^2), kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, metre (m) cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. Hastaların geliş kliniği ve koroner anjiyografi sonrası lezyon derecelerine bakılmaksızın her hastanın LAD, Cx ve RCA'larının TIMI kare sayıları ölçüldü. Gerekli düzeltmeler yapıldı. Hastalar, koroner arterlerinde lezyon olup olmamasına göre normal koroner arterler, minimal koroner arter hastalığı (en fazla %30 darlığı olanlar), kritik olmayan lezyonu olup medikal tedavi verilenler (%30 dan fazla ancak %50 den daha az darlığı olanlar), kritik lezyonu olup medikal tedavi kararı verilenler (distal ya da ince damar kritik lezyon varlığı), kritik lezyonu olup girişimsel ya da cerrahi tedavi önerilenler olmak üzere beş gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar SÜA düzeyine göre her hangi bir gruplandırmaya tabi tutulmadı. Hastaların taburculuk öncesi hastalıkları ile ilgili bilgilendirmeler yapıldı, tedavileri düzenlendi ve hayat tarzı değişiklikleri açısından motive edildi.

III.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en az –en çok) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiğinin anlamlı bulunması halinde parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar belirlendi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Araştırmaya yaşları 31 ile 87 arasında değişen 51'i erkek, 49'u kadın olmak üzere 100 kişi alınmıştır. Olguların yaş ortalaması $58,8 \pm 10,9$ (yıl) olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama beden kitle indeksi $30,2 \pm 4,5$ (kg/m^2) olarak bulunmuştur. Hastaların %20'si aktif olarak sigara kullanmaktayken %17'si içmiş bırakmış, %63'ü ise hiç sigara içmemiştir. Medyan paket yıl 30 olup 1 ile 120 paket yıl arasında değişmektedir. Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde %71'inde hipertansiyon, %46'sında diyabet, %67'sinde hiperlipidemi bulunmaktadır. Olguların %13'ünde ise geçirilmiş MI öyküsü, %42'sinde ise koroner anjiyografi öyküsü saptanmıştır. Hastaların %74'üne stabil angina pectoris/koroner arter hastalığı, %26'sına ise akut koroner sendrom klinik tanısı konulmuştur. Tablo 4'de olguların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4. Demografik Özellikler

Değişkenler	n=100
Yaş	58,8±10,9 (31-87)
Cinsiyet Erkek/Kadın	51/49
Boy Uzunluğu	1,64±0,08
Vücut Ağırlığı	81,4±12,4
Beden Kitle İndeksi	30,2±4,5
Sigara Öyküsü	
<i>Hiç İçmemiş</i>	63
<i>İçmiş Bırakmış</i>	17
<i>Sigara İçen</i>	20
Sigara Paket Yıl	30 (1-120)
Yandaş Hastalık HT/DM/HPL	71/46/67
Aile Öyküsü	26
Geçirilmiş MI	13
KAG Öyküsü	42
Klinik Tanı SAP-KAH/AKS	74/26

Olguların laboratuvar ve ekokardiyografik bulgularına ait tanımlayıcı istatistikler tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir. TIMI kare sayılarına ait tanımlayıcı istatistikler tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Olguların Laboratuvar Sonuçlarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Az	En Çok
Sistolik Kan Basıncı	131,3	14,69	130,0	100,0	170,0
Diastolik Kan Basıncı	78,8	10,26	80,0	60,0	110,0
Kalp Atım Hızı	73,4	10,38	73,0	50,0	111,0
Açlık Kan Şekeri	118,4	40,50	111,0	65,0	326,0
Tokluk Kan Şekeri	162,6	63,00	138,0	90,0	524,0
HDL Kolesterol	36,6	8,55	36,0	20,0	62,0
LDL Kolesterol	103,8	34,86	100,5	12,0	187,0
Trigliserid	187,4	98,74	164,5	59,0	674,0
Total Kolesterol	178,3	40,29	175,5	84,0	289,0
Üre	33,3	9,99	32,0	12,0	62,0
Kreatin	1,0	0,17	1,1	0,7	1,4
ALT	24,2	9,68	22,0	8,0	58,0
AST	23,6	12,19	21,0	10,0	88,0
Ürik Asit	5,4	1,31	5,2	2,8	9,2
Hemoglobin	13,3	1,74	13,5	9,1	17,2
Beyaz Küre	8129,0	2204,51	7700,0	3600,0	15400,0
PLT	253080,0	70222,26	242500,0	126000,0	504000,0
MPV	8,5	0,96	8,3	6,2	11,7

Tablo 6. Olguların Eko Parametrelerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Az	En Çok
LVDD	4,7	0,55	4,7	3,6	7,4
LVSD	3,0	0,65	2,8	2,1	5,6
IVS	1,0	0,24	1,0	0,4	1,8
PW	1,0	0,19	1,0	0,7	1,7
LA	4,2	0,67	4,2	2,9	7,3
ME	0,8	0,23	0,7	0,4	1,9
MA	0,9	0,21	0,9	0,5	1,7
DT	264,7	57,94	271,0	120,0	394,0
AAORT	3,4	0,33	3,4	2,6	4,3
SPAB	29,3	9,69	25,0	20,0	70,0
EF	57,8	12,32	64,0	20,0	67,0
EM	0,1	0,06	0,1	0,0	0,6
AM	0,1	0,03	0,1	0,0	0,2
SM	0,1	0,08	0,1	0,0	0,8
IVRT	0,1	0,02	0,1	0,0	0,1

Tablo 7. Olguların TFC Ölçümlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Az	En Çok
LAD TFC	39,1	15,99	36,0	18,0	80,0
Düzeltilmiş LAD TFC	23	9,4	24,1	10,59	47,06
CX TFC	29,2	11,38	26,5	13,0	77,0
RCA TFC	25,0	9,62	24,0	10,0	70,0
Ortalama TFC	25,7	7,4	21,9	13,4	46,2

Olguların damar yapılarına göre frekans dağılımı tablo 5'te özetlenmiştir. 100 hastanın 20'sinde normal koroner arterler saptanırken diğer hastalarda çeşitli derecelerde koroner arter hastalığı izlenmiştir.

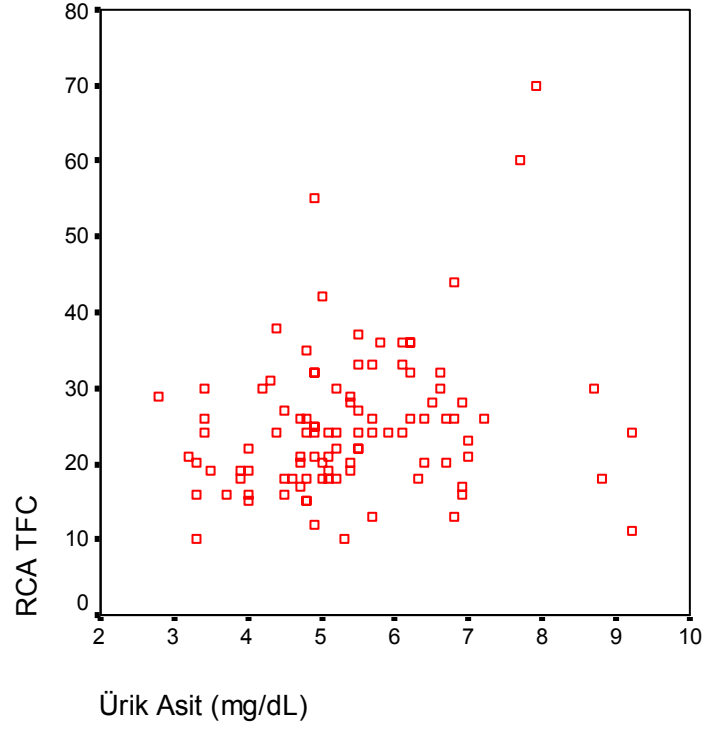
Tablo 8. Olguların Damar Yapılarına Göre Frekans Dağılımı

Değişkenler	n=100
Normal koronerler	20
Minimal KAH	21
Non-kritik darlık	8
Kritik ama ince distal	11
Stent açık non-kritik	1
Kritik darlık	39

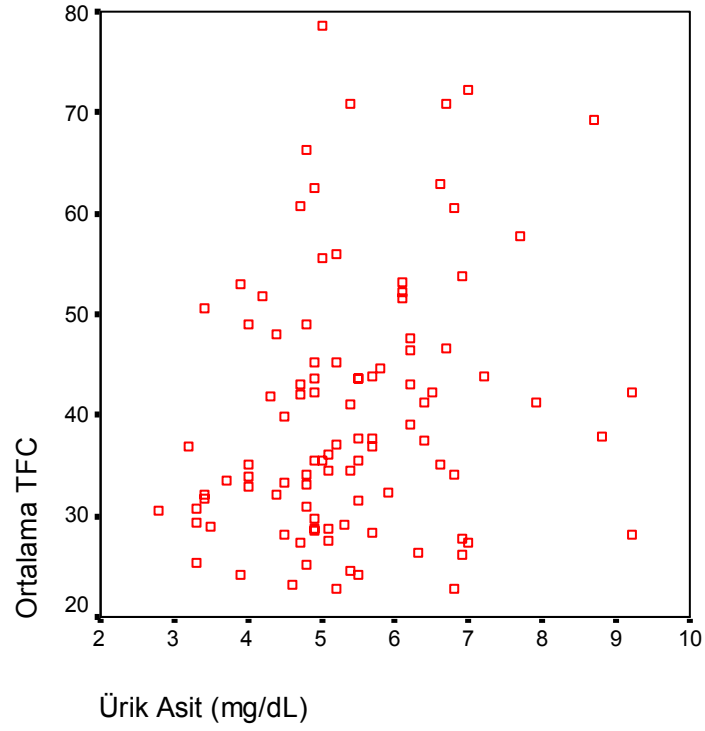
Ürik asit ile düzeltilmiş LAD TFC ve CX TFC arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Ürik asit düzeyi ile RCA TFC ve Ortalama TFC arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0,241$ ve $r=0,214$).

Tablo 9. Olguların Ürik Asit Düzeyleriyle TFC Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
Düzeltilmiş LAD TFC	0,125	0,214
CX TFC	0,166	0,100
RCA TFC	0,241	0,016
Ortalama TFC	0,214	0,033

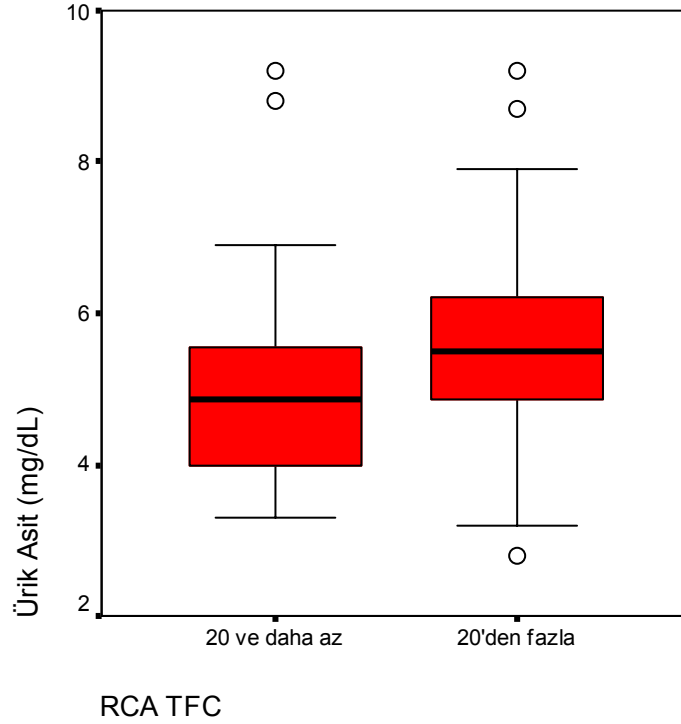


Şekil 6. Ürik Asit ile RCA TFC Arasındaki Saçılım Grafiği



Şekil 7. Ürik Asit ile Ortalama TFC Arasındaki Saçılım Grafiği

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50. yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75. yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri göstermektedir.

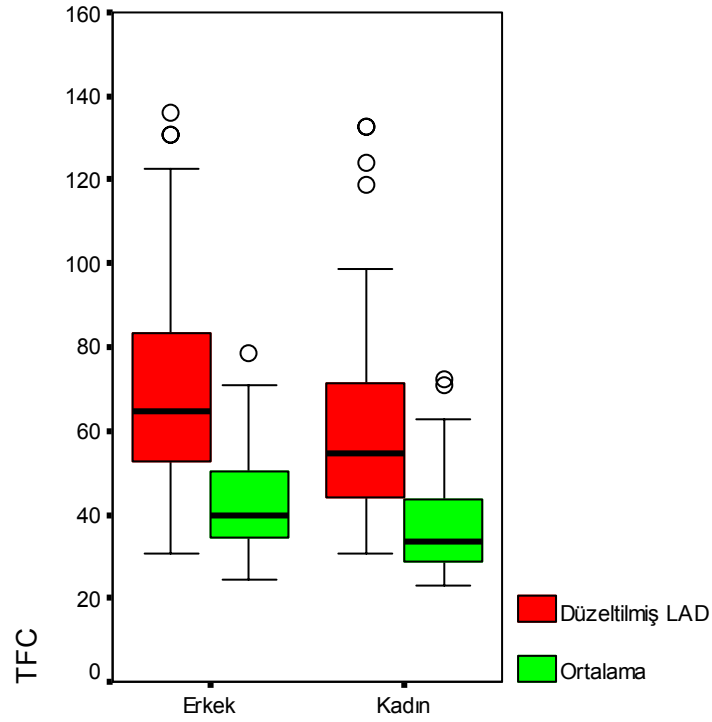


Şekil 8. RCA TFC Kesme Noktalarına Göre Ürik Asit Düzeylerinin Dağılımı

Kadın ve erkekler arasında CX ve RCA TFC düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken düzeltilmiş LAD TFC ve ortalama TFC düzeyleri kadınlara göre erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,016$ ve $p=0,041$).

Tablo 10. Cinsiyet Gruplarına Göre TFC Ölçümleri

Değişkenler	Erkek	Kadın	p-değeri
Düzeltilmiş LAD TFC	38,0(18,0-80,0)	32,0(18,0-78,0)	0,016
CX TFC	27,0 (13,0-70,0)	26,0 (14,0-77,0)	0,256
RCA TFC	24,0 (11,0-60,0)	24,0 (10,0-70,0)	0,673
Ortalama TFC	29,6(14,0-70,0)	27,3(14,0-75,0)	0,041



Şekil 9. Cinsiyete Göre Düzeltilmiş LAD TFC ve Ortalama TFC Düzeylerinin Dağılımı

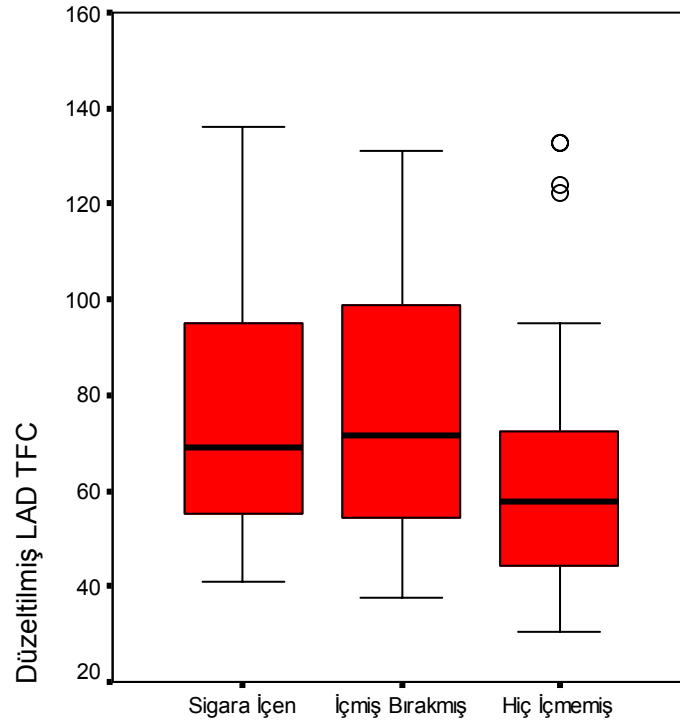
Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50. yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75. yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri göstermektedir.

Sigara öyküsüne göre CX, RCA ve ortalama TFC düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Düzeltilmiş LAD TFC düzeyleri yönünden ise sigara içen ve içmiş bırakmış olan gruplara göre hiç içmemiş olan grupta LAD TFC düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,020$ ve $p=0,040$). Sigara içen ve içmiş bırakmış olan gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,914$).

Tablo 11. Sigara Öyküsüne Göre TFC Ölçümleri

Değişkenler	Sigara İçen	İçmiş Bırakmış	Hiç İçmemiş	p-değeri
Düzeltilmiş LAD TFC	40,4 (24,0-80,0) ^a	42,0 (22,0-77,0) ^b	34,0 (18,0-78,0) ^{a,b}	0,039
CX TFC	27,5 (18,0-43,0)	28,0 (15,0-77,0)	26,0 (13,0-70,0)	0,762
RCA TFC	24,0 (10,0-60,0)	23,0 (11,0-42,0)	24,0 (10,0-70,0)	0,940
Ortalama TFC	30,6 (17,3-61,0)	31 (16,0-65,3)	28,0 (13,6-72,9)	0,17

a Sigara İçen grup ile Hiç İçmemiş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,020$), b İçmiş Bırakmış grubu ile Hiç İçmemiş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,040$).



Şekil 10. Sigara Öyküsüne Göre Düzeltilmiş LAD TFC Düzeylerinin Dağılımı

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50. yüzdellik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75. yüzdellik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri göstermektedir.

Klinik tanılara göre SAP/KAH grubu ile AKS grupları arasında düzeltilmiş LAD TFC, CX TFC, RCA TFC ve ortalama TFC düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. Klinik Tanılara Göre TFC Ölçümleri

Değişkenler	SAP/KAH	AKS	p-değeri
Düzeltilmiş LAD TFC	35,0 (18,0-78,0)	37,0 (18,0-80,0)	0,310
CX TFC	25,5 (13,0-70,0)	32,0 (16,0-77,0)	0,058
RCA TFC	24,0 (10,0-70,0)	24,0 (11,0-60,0)	0,582
Ortalama TFC	28,1 (13,6-72,6)	31,0 (15,0-72,3)	0,199

Damar yapısına göre normal korener grubu ile KAH grupları arasında ürik asit, düzeltilmiş LAD TFC, CX TFC, RCA TFC ve ortalama TFC düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

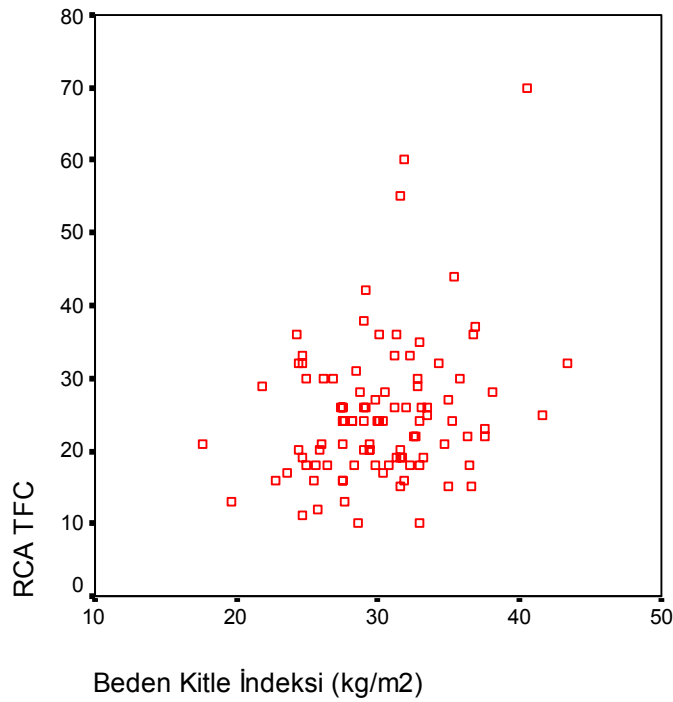
Tablo 13. Damar Yapısına Göre Ürik Asit ve TFC Ölçümleri

Değişkenler	Normal Korener	KAH Grubu	p-değeri
Ürik Asit	4,9 (3,3-7,7)	5,3 (2,8-9,2)	0,135
Düzeltilmiş LAD TFC	41,0 (22,0-78,0)	35,4 (18,0-80,0)	0,136
CX TFC	27,0 (14,0-49,0)	26,0 (13,0-77,0)	0,976
RCA TFC	24,5 (13,0-60,0)	24,0 (10,0-70,0)	0,856
Ortalama TFC	43,4 (16,3-62,3)	36,9 (13,6-75,6)	0,192

Yaş ile düzeltilmiş LAD TFC, CX TFC, RCA TFC ve ortalama TFC arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Beden kitle indeksi ile düzeltilmiş LAD TFC, CX TFC ve ortalama TFC arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). Ancak, Beden kitle indeksi ile RCA TFC arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0,201$).

Tablo 14. Olguların Yaş ve Beden Kitle İndeksleriyle TFC Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	Yaş		Beden Kitle İndeksi	
	Korelasyon Katsayısı	P-değeri	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
Düzeltilmiş LAD TFC	-0,009	0,926	-0,013	0,900
CX TFC	0,174	0,084	-0,141	0,163
RCA TFC	0,102	0,315	0,201	0,045
Ortalama TFC	0,063	0,536	0,032	0,752



Şekil 11. Beden Kitle İndeksi ile RCA TFC Arasındaki Saçılım Grafiği

Düzeltilmiş LAD TFC düzeyi 21 ve daha az olan olgularla 21'den fazla olan olgular arasında ürik asit yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,269$). CX TFC düzeyi 22 ve daha az olan olgularla 22'den fazla olan olgular arasında ürik asit yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,246$). RCA TFC düzeyi 20 ve daha az olan olgulara göre 20'den fazla olan olgularda ürik asit düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,036$).

Tablo 15. TFC Ölçümlerine Ait Farklı Kesme Noktalarına Göre Olguların Ürik Asit Düzeyleri

Değişkenler	Olgu Sayısı	Ürik Asit	p-değeri
Düzeltilmiş LAD TFC			0,269
≤ 21	8	5,4 (3,3-7,9)	
> 21	92	5,1 (2,8-9,2)	
CX TFC			0,25
≤ 22	31	5,1 (2,8-9,2)	
> 22	69	5,2 (3,2-9,2)	
RCA TFC			0,036
≤ 20	36	4,8 (3,3-9,2)	
> 20	64	5,5 (2,8-9,2)	

V. TARTIŞMA

Metabolik sendrom birden fazla kardiyometabolik risk faktörünün birlikte bulunması olarak tanımlanır [1]. Metabolik sendromu oluşturan risk faktörleri, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler olaylar ve dolayısıyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışla sonuçlanan sinerjistik etkiler gösterirler [5,6]. Tüm bu bilgiler doğrultusunda metabolik sendrom, yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir [13]. Kardiyovasküler hastalık geliştirme riski, NCEP-ATPIII ve diğer organizasyonlarca tanımlandığı üzere çeşitli popülasyonlardaki erkekler ve kadınlarda 2-5 kat artmıştır [20]. Pekçok çalışma ile metabolik sendromda, vasküler olayların artmış olduğu kanıtlanmıştır. Kuopio iskemik kalp hastalığı risk faktörü çalışmasında da benzer şekilde metabolik sendromu olan hastalarda koroner, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin belirgin artış gösterdiği kanıtlanmıştır [59]. MetS çok önemli bir halk sağlığı problemi olmakla beraber sıklığı gitgide artış göstermektedir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da metabolik sendrom komponentlerinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ortaya koyulmuştur [2]. Hipertansiyon, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein seviyesinde düşüklük ve abdominal obezite MetS'in komponentlerini oluşturur. Türkiye'de metabolik sendrom görülme sıklığı TEKHARF verilerine göre erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44; kadınlarda ise 60-69 yaş grubunda %56 gibi yüksek değerlerde saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye'de toplam 9.2 milyon kişide metabolik sendrom belirlenmiştir [17,18]. Çalışmamızda incelenen metabolik sendromlu hastaların % 80 ninde koroner arter hastalığı saptanmış olması metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin somut bir göstergesidir.

Ürik asit (ÜA), nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Hücresel enerji kaynakları ve genetik materyalin yapısında bulunur. Organizmada ÜA endojen (çoğunlukla kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü) ve eksojen (gıdalar) olarak iki kaynaktan elde edilir. Serum ürik asit düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki elli yılı aşkın süredir bilinmektedir. Bu ilişkiyi ilk olarak Gertler ve arkadaşları 1951 yılında göstermişlerdir [91]. Ürik asit düzeyi ile her biri kardiyovasküler hastalık için birer risk faktörü olan ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır [91]. Çalışmamızda koroner anjiyografi sonuçlarına göre normal koroner ya da çeşitli derecelerde darlık olan hasta grupları arasında serum ürik asit düzeyleri

arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bazalde her hastada metabolik sendromun var olması farklı lezyon derecelerine rağmen gruplar arasında anlamlı fark oluşmamasını açıklayabilir.

Koroner arter hastalığı tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada da ölümün birinci nedeni olacağını bildirmiştir [1]. TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde 2009 yılı itibarıyla yaklaşık 3 milyon koroner arter hastası bulunmaktadır. Her yıl 200 bin koroner arter hastalığı ilişkili ölüm yaşanmakla birlikte her yıl 200 bin hasta bu hastalık grubuna eklenmektedir [2].

Normal hastalarda ve akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda kontrastın tanımlanmış distal yapılara ulaşması için geçen sineframe sayısı olarak tanımlanan TIMI kare sayısı koroner akımı objektif olarak değerlendirmemize olanak tanıyan bir indekstir [79]. TIMI frame sayısı yöntemi, antegrat koroner kan akımının sayısal olarak değerlendirilmesi bakımından önemli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem özellikle akut miyokard infarktüslü hastalarda trombolitik tedavi sonrası koroner arter açıklığı ve akım derecelendirilmesi için geliştirilmiştir [79]. TIMI frame sayısı yöntemi sayesinde, antegrat koroner kan akımı subjektif olmak yerine daha objektif ve numerik olarak ifade edilebilmektedir [80]. Koroner kan akımındaki yavaşlama ilk defa 1972'de anjiyografik bir bulgu olarak yayınlanmıştır [81]. Koroner akımın objektif ve kantitatif indeksi olan TIMI kare sayısı bağımsız olarak ST yükselmeli akut miyokard enfarktüsü sonrası hastane içi mortaliteyi tahmin ettirir ve TIMI 3 akımı olan hastaları düşük ya da yüksek riskli olarak sınıflandırmamıza yardımcı olur [79]. Yüksek CTFC değerleri arter açık olsa bile mikrovasküler disfonksiyonla ilişkilidir ancak düzeltilmiş TFC değerlerinin 20'nin altında olması normal mikrovasküler fonksiyonla ilişkili olup miyokardial enfarktüs sonrası düşük riskle birlikte [106].

Koroner arterdeki darlığın koroner akım üzerindeki etkileri karmaşıktır ve bir çok değişkenden etkilenir. Darlık yüzdesi, uzunluğu, koroner vazomotor tonus, damardaki dallanma ve kıvrımlanmalar, küçük damarlarda hastalık olup olmaması kan akımını etkileyebilecek başlıca faktörlerdir. İstirahat sırasında akımın etkilenmesi için anjiyografik olarak darlığın %70'in üzerinde olması gerekmektedir. Bununla birlikte egzersiz esnasında %30'a kadar olan darlıkların bile koroner kan akımını etkileyebileceği öne sürülmüştür [3].

Daha önce yapılan bir çalışmada ise Dağdelen ve ark., TIMI kare sayılarının koroner yavaş akımı olan hastalarda normal hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte miyokard iskemisi ile TIMI kare sayısının ilişkisini gösterememiştir [85].

Çalışmamızda her üç koroner arter için hesaplanan düzeltilmiş ve ortalama TIMI kare sayıları çeşitli yönlerden değerlendirildi. Cinsiyet açısından bakıldığında sol ön inen arterin düzeltilmiş ve ortalama TIMI kare sayısının erkeklerde anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum erkek cinsiyetinin bir risk faktörü olarak koroner akımda diğer faktörlerden bağımsız olarak daha fazla yavaşlamaya yol açtığını düşündürebilir.

Sigara kullanmış ya da hali hazırda kullanıyor olanlarda sol ön inen arterin TIMI kare sayısında anlamlı artış izlenmekle birlikte diğer damarların ve ortalama TIMI kare sayısının değişmediği gözlenmiştir. Bu bulgu sigara içmenin sol ön inen arterde diğer damarlara kıyasla daha etkili bir şekilde akım bozukluğuna yol açtığı yorumunu yaptırabilir.

Hastaneye başvuru esnasındaki klinik durum ile TIMI kare sayıları arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Bu durumun seçilen hasta grubunda akut ST yükselmeli miyokard enfarktüsü ile başvuran hasta sayısının, stabil angina pectoris ve diğer akut koroner sendromlu hastalara kıyasla daha az olmasına bağlanabilir.

Serum ürik asit düzeyleri ve koroner arter hastalığı derecesi arasındaki ilişkiye benzer şekilde TIMI kare sayıları ve koroner arter hastalığı derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum TIMI kare sayısı ve dolayısıyla koroner akımın, her hastada metabolik sendrom tanısı olması nedeniyle lezyon derecesinden bağımsız olarak benzer şekilde bozulmuş olabileceğini düşündürebilir.

Başar N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü ile başvuran hastalarda artmış ürik asit düzeylerinin uzamış TIMI kare sayıları ile ilişkili olduğu bulunmuştu [115]. Bu çalışmada artmış ürik asit düzeylerinin anjiyografik bozulmuş reperfüzyon ve artmış 1 yıllık mortalite ile ilişkisi saptanmıştı. Bizim çalışmamızda da TIMI kare sayısı ve serum ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Sol ön inen arter ve sirkümfleks arter TIMI kare sayılarıyla anlamlı bir ilişki saptanmazken sağ koroner arterde artmış TIMI kare sayıları daha yüksek ürik asit düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Sağ koroner arter TIMI kare sayısı ve serum ürik asit düzeyindeki anlamlı ilişki ortalama TIMI kare sayısını da etkileyerek benzer bir ilişki içerisine girmesini sağlamıştır. Bu durum artmış serum ürik asit düzeylerinin koroner akımda

yavaşlamaya yol açabileceğini desteklemekle beraber LAD ve Cx arterlerde benzer ilişkinin saptanmadığı da belirtilmelidir. Sağ koroner TIMI karesindeki artış ile beden kitle indeksi arasında da benzer bir ilişki saptanması bu arterdeki akımının diğer damarlara kıyasla altta yatan metabolik risk faktörlerinden daha fazla etkilenebileceğini gösterebilir.

Her bir damar kendi içinde TIMI kare sayıları açısından ürik asit ile karşılaştırıldığında RCA'da anlamlı fark saptansa da diğer damarlarda kendi içlerinde yüksek ve düşük TIMI kare sayıları ürik asit düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır. Bu durum daha önceki yorumlara benzer olarak başlangıçta her hastada metabolik sendrom bulunmasının damar bazında bütün hastalarda benzer şekilde akımı bozabileceğini düşündürülebilir.

VI. SONUÇLAR

- Metabolik sendromu olan koroner arter hastalarında artmış serum ürik asit düzeyleri ile TIMI kare sayıları arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Serum ürik asit yüksekliği koroner akımı olumsuz yönde etkilemektedir.
- Erkek hastalarda düzeltilmiş LAD arter ve ortalama TIMI kare sayısı kadın hastalara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Erkek cinsiyet koroner akımın bozulmasında bağımsız bir risk faktörüdür.
- Sigara içiciliği ile ortalama TIMI kare sayıları arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak düzeltilmiş LAD TIMI kare sayıları sigara içenlerde veya daha önce içmiş olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
- Başvuru kliniği ile TIMI kare sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Koroner arter hastalığı varlığı ve hastalığın derecesi ile ürik asit seviyeleri ve TIMI kare sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Yaş ve beden kitle indeksi ile TIMI kare sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak RCA'daki TIMI kare sayıları ile beden kitle indeksi arasında doğru orantılı bir ilişki saptandı.
- Her bir damar için yapılan TIMI kare sayısı ve ürik asit ilişkisi analizinde RCA'da artmış ürik asit düzeyleri uzamış TFC ile ilişkili bulunurken LAD ve CX arterler için benzer bir ilişki bulunamadı.

VII. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study . Lancet 1997 ; 349:1436-1442.
2. Onat A, Keleş I, Çetinkaya A ve ark: On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre, Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29; 8-19
3. Kozan Ö., Temel Kardiyoloji. Güneş Tıp Kitabevleri, 2011. pp:741-86.
4. Apoor S. Gami, MD and colleagues. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. J Am Coll Cardiol 2007;49:403-14. © 2007 by the American College of Cardiology Foundation.
5. Lakka HM., et al., The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA, 2002. 288(21): p. 2709-16.
6. Chinali M., et al., Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). Am J Cardiol, 2004. 93(1): p. 40-4.
7. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation, 2002. 106(25): p. 3143-421.
8. Cristine E, Berry MH, Joshua MH. Xantine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanism and pathophysiological implication. J Physiol 2004;555(3):589-606.
9. Manzato E. Uric acid: an old actor for a new role. [Letter] Intern Emerg Med 2007; 2(1):1-2.
10. Dursunoglu D., et al., Do female patients with metabolic syndrome have masked left ventricular dysfunction? Anadolu Kardiyol Derg, 2005. 5(4): p. 283-8.
11. Reaven GM., Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988. 37(12): p. 1595-607.

12. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002. 106(25): p. 3143-421.
13. Murphy JG., MA. Lloyd, and Mayo Clinic., *Mayo Clinic cardiology : concise textbook*. 3rd ed. 2007, Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press : Informa Healthcare USA. xxiii, 1580 p.
14. de las Fuentes L., et al., Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J*, 2007. 28(5): p. 553-9.
15. Carr MC. and JD. Brunzell, Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): p. 2601-7.
16. Ford ES., WH. Giles, and WH. Dietz, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 2002. 287(3): p. 356-9.
17. Onat A., et al., Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*, 2002. 165(2): p. 285-92.
18. Ozsahin AK., et al., Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab*, 2004. 17(4): p. 230-4.
19. Scott M. Grundy and colleagues. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement: Executive Summary. *Circulation* 2005;112:e285-e290; originally published online Sep 12, 2005.
20. Abhishek Gupta, Vani Gupta. Metabolic syndrome: What are the risks for humans? *BioScience Trends*. 2010; 4(5):204-212.
21. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22:1145-1158.
22. Anastassios GP, Nandini AJ, Greenberg AS Adipocytokines and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:447-452.

23. Camm AJ., et al., The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2006, Malden, Mass. Sophia Antipolis France: Blackwell Pub.; European Society of cardiology. xiv, 1122 p.
24. Zipes DP. and E. Braunwald, Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. 2005, Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders.
25. Asagami T., et al., Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2002. 51(7): p. 843-6.
26. Park JY., et al., Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes*, 2000. 49(7): p. 1239-48.
27. Browatzki M., et al., Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-kappaB in human vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*, 2000. 95(2): p. 98-105.
28. Ito A., et al., Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 1999. 99(24): p. 3092-5.
29. Lin KY., et al., Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 2002. 106(8): p. 987-92.
30. Tesfamariam B. and RA. Cohen, Enhanced adrenergic neurotransmission in diabetic rabbit carotid artery. *Cardiovasc Res*, 1995. 29(4): p. 549-54.
31. Fleischhacker E., et al., Human diabetes is associated with hyperreactivity of vascular smooth muscle cells due to altered subcellular Ca²⁺ distribution. *Diabetes*, 1999. 48(6): p. 1323-30.
32. Inoguchi T., et al., High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000. 49(11): p. 1939-45.
33. Hattori Y., et al., High-glucose-induced nuclear factor kappaB activation in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*, 2000. 46(1): p. 188-97.
34. Suzuki LA., et al., Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels. *Diabetes*, 2001. 50(4): p. 851-60.

35. Fukumoto H., et al., Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*, 1998. 5(1): p. 29-35.
36. Paiva H., et al., Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism*, 2003. 52(3): p. 303-7.
37. Nishikawa T., et al., Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 2000. 404(6779): p. 787-90.
38. Brownlee M., Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001. 414(6865): p. 813-20.
39. Shinozaki K., et al., Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium-dependent relaxation through nitric oxide/O₂- imbalance in insulin-resistant rat aorta. *Diabetes*, 1999. 48(12): p. 2437-45.
40. Zou MA, Yesilkaya, and V. Ullrich, Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration. *Drug Metab Rev*, 1999. 31(2): p. 343-9.
41. Liu Y., et al., Peroxynitrite inhibits Ca²⁺-activated K⁺ channel activity in smooth muscle of human coronary arterioles. *Circ Res*, 2002. 91(11): p. 1070-6.
42. Witztum JL., Role of modified lipoproteins in diabetic macroangiopathy. *Diabetes*, 1997. 46 Suppl 2: p. S112-4.
43. Wendt T., et al., Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler Rep*, 2002. 4(3): p. 228-37.
44. Stitt AW., R. Bucala, and H. Vlassara, Atherogenesis and advanced glycation: promotion, progression, and prevention. *Ann N Y Acad Sci*, 1997. 811: p. 115-27; discussion 127-9.
45. Baynes JW. and S.R. Thorpe, Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999. 48(1): p. 1-9.
46. Brownlee M., Negative consequences of glycation. *Metabolism*, 2000. 49(2 Suppl 1): p. 9-13.

47. Uemura S., et al., Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res*, 2001. 88(12): p. 1291-8.
48. Montagnani M., et al., Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem*, 2002. 277(3): p. 1794-9.
49. Paresh Dandona and colleagues, Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation* 2005;111;1448-1454
50. Morigi M., et al., Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J Clin Invest*, 1998. 101(9): p. 1905-15.
51. Schmidt AM. and D. Stern, Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep*, 2000. 2(5): p. 430-6.
52. Li Y., V. Woo, and R. Bose, Platelet hyperactivity and abnormal Ca²⁺ homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. 280(4): p. H1480-9.
53. Beckman JA., M.A. Creager, and P. Libby, Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002. 287(19): p. 2570-81.
54. Pandolfi A., et al., Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. 21(8): p. 1378- 82.
55. Bruno G., et al., Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001. 17(2): p. 124-30.
56. Carr ME., Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*, 2001. 15(1): p. 44-54.
57. Goldstein BJ., Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002. 90(5A): p. 3G-10G.
58. Steinberg HO. and A.D. Baron, Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*, 2002. 45(5): p. 623-34.
59. Pleiner J., et al., FFA-induced endothelial dysfunction can be corrected by vitamin C. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(6): p. 2913-7.

60. Griffin ME., et al., Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*, 1999. 48(6): p. 1270-4.
61. Itani SI., et al., Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. *Diabetes*, 2002. 51(7): p. 2005-11.
62. Assert R., et al., Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia*, 2001. 44(2): p. 188-95.
63. Lamarche B., et al., Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998; 279:1955-1961.
64. Lamarche B, et al., Variability in the risk of IHD associated with moderate hypertriglyceridemia. *Circulation*. 1999; 100(suppl 1):i739.
65. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
66. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;29(6423):801-9.
67. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71(4):699-708.
68. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al. Angioscopic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326(5): 287-91.
69. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23(23): 1809-40.
70. Yamanaka O. Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 21: 28-40.
71. Camm AJ., et al., *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. 2006, Malden, Mass. Sophia Antipolis France: Blackwell Pub.; p 391-404

72. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction *N Engl J Med.* 2007;356(8): 830-40
73. Zipes DP. and E. Braunwald, *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine.* 8th ed., Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders, p 1103-1127.
74. Gewirtz H. Regulating myocardial blood flow in health and disease *Curr Cardiol Rep.* 2009;11(2):117-24.
75. Berne RM: The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ Res.* 1980; 47:807-813.
76. Ishibashi Y., et al.: ATP sensitive K channels, adenosine and nitric oxide mediated mechanisms account for coronary vasodilatation during exercise. *Circ Res.* 1998; 82:346-359.
77. Mombouli JV., et al.: Endothelial dysfunction: From physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:61-74.
78. Murphy JG., MA. Lloyd. *Mayo Clinic cardiology* 2008, p 45-49, p1327-1341.
79. C. Michael Gibson MS, MD, et al. TIMI Frame Count. A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation.* 1996;93:879-888.
80. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, Sequeira RF, Leya F, Kirshenbaum JM, Magorien RD, Palmeri RF, Davis V, Gibson CM, Poole WK, Braunwald E for the TIMI 4 Investigators. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1602-10.
81. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972;84:66-71.
82. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: An ideal vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986;73:444-51.
83. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y: Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964-72

84. Przybojewski JZ, Becker PH: Angina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow flow phenomenon" in nonatherosclerotic coronary arteries: A case report. *Angiology* 1986;37:751-61.
85. Dr. Sinan DAĞDELEN, Dr. Bengi YAYMACI, Dr. Akın İZGİ, Dr. Nuri KURTOĞLU, Dr. Onur DEMİRKOL, Dr. Serdar SOYDİNÇ, Dr. İsmet DİNDAR. Koroner Yavaş Akım ve Miyokardiyal İskemi İlişkisinin TIMI Kare Sayısı ve İntrakoroner Ultrason Ölçümleri ile Değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28:747-751
86. Cristine E, Berry MH, Joshua MH. Xantine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanism and pathophysiological implication. *J Physiol* 2004;555(3):589-606.
87. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4145-51.
88. Richard JJ, Duk-Hee K, Daniel F, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease. *Hypertension* 2003;41(6):1183-90.
89. Pasquale S, Juan GP. Uric acid and oxidative stress: Relative impact on cardiovascular risk. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2007;17(6):409-14.
90. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006;55(10):1293-301.
91. Michael WR. Uric acid: Is it a risk factor for cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2000;85:1018-20.
92. Manzato E. Uric acid: an old actor for a new role. [Letter] *Intern Emerg Med* 2007;2(1):1-2.
93. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SRJ. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(12):2572-9.
94. Jarasch ED, Grund C, Bruder G, et al. Localization of xanthine oxidase in mammary-gland epithelium and capillary endothelium. *Cell*. 1981;25(1):67-82.
95. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients

- with chronic heart failure: Results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002;105(22):2619-24.
96. Mazalli M, Hughes J, Kim YG. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38(5):1101-06.
 97. Baldus S, Köster R, Chumley P, et al. Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(9):1184-90.
 98. Maxwell AJ, Bruinsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1850-8.
 99. Patetsios P, Song M, Shutze WP, et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol* 2001;88(2):188-91.
 100. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH. Hyperuricemia cause glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003;23(1):2-7.
 101. George J, Carr E, Davies J, Belch JJF, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.
 102. Halliwell B, Chirico S. Lipid Peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993;57(5):724-25.
 103. Naghavi M, John R, Naguib S, et al. pH Heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque. *Atherosclerosis* 2002;164(1):27-35.
 104. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(9):1402-8.
 105. Ruggiero C, Cherubini A, Miller E 3rd, et al. Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin-6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years. *Am J Cardiol* 2007;100(1):115-21.
 106. Donald S. Baim, MD, Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention 7th ed. 2006, Philadelphia, PA 19106 USA. p:341-42.

107. Stankovic G, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Athanassopoulos G, Ostojic M, Cokkinos DV: Prediction of restenosis after coronary angioplasty by use of a new index: TIMI frame count/minimal luminal diameter ratio. *Circulation* 2000, 101:962- 968.
108. Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, Mesley R, Marble SJ, Guigliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E: Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. The TIMI Study Group. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 1999, 34:974-982
109. French JK, Ellis CJ, Webber BJ, Williams BF, Amos DJ, Ramanathan K, Whitlock RM, White HD: Abnormal coronary flow in infarct arteries 1 year after myocardial infarction is predicted at 4 weeks by corrected Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count and stenosis severity. *Am J Cardiol* 1998, 81:665-671.
110. Mark A Appleby, Andrew D Michaels, Michael Chen and C Michael Gibson. Importance of the TIMI frame count: implications for future trials. University of California at San Francisco Medical Center, San Francisco, California, USA. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000, 1:31–34.
111. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F, Braunwald E: Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Circulation* 1999, 99:1945–1950.
112. French JK, Straznicky IT, Webber BJ, Aylward PE, Frey MJ, Adgey AA, Williams BF, McLaughlin SC, White HD for the HERO 1 Investigators: Angiographic frame counts 90 minutes after streptokinase predict left ventricular function at 48 hours following myocardial infarction. *Heart* 1999, 81:128–133.
113. French JK, Ellis CJ, White HD: The corrected TIMI frame count. The new gold standard? *Aus N Z J Med* 1998, 28:569–573.
114. Gibson CM, Goel M, Dotani I, Rizzo MJ, McLean C, Martin NE, Al-Mousa EN, Marble SJ, Daley WL, Dodge T: The post-PTCA TIMI frame count and mortality in RESTORE [abstract]. *Circulation* 1996, 94:85.
115. Basar N. ve ark. Elevated Serum Uric Acid Predicts Angiographic Impaired Reperfusion and 1-Year Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients

Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. J Investig Med.2011 Mar 16. [Epub ahead of print]