

**HİPERÜRİSEMİ'NİN
KALP ATIMI TOPARLANMA HIZI İLE İLİŞKİSİ**

**Ümit GÜRKAN
1118204102**

**KARDİYOYASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ**

Tez No: 2013 / 5

2013 – TEKİRDAĞ
TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPERÜRİSEMİ’NİN KALP ATIMI TOPARLANMA HIZI İLE İLİŞKİSİ

Ümit GÜRKAN
1118204102

KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ

Tez No: 2013 / 5

2013 – TEKİRDAĞ

T.C.
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİPERÜRİSEMİ’NİN
KALP ATIMI TOPARLANMA HIZI İLE İLİŞKİSİ

Ümit GÜRKAN

Kardiyovasküler Fizyoloji AnaBilim Dalı

DANIŞMAN: Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ

TEKİRDAĞ-2013

Her hakkı saklıdır

KABUL ve ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kardiyovasküler Fiziyojji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ danışmanlığında yürütölmüş bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/07/2013

Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Şeref ALPSOY

Üye

Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ

Üye

Yrd. Doç. Dr. Murat AYDIN

Kardiyovasküler Fiziyojji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ümit GÜRKAN'ın “**Hiperürisemi'nin Kalp Atımı Toparlanma Hızı İle İlişkisi**” başlıklı tezi 8 Temmuz Pazartesi günü saat 16:50'de Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Niyazi GÜLER
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli danışman hocam Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ'e teőekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımı destekleyen ilgi ve yakınlığını esirgemeyen Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan ERDOĐAN'a, Kardiyoloji Bölümü öğretim üyeleri Prof. Dr. Niyazi GÜLER'e, Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ'e, Yrd. Doç. Dr. şeref ALPSOY'a, Yrd. Doç. Dr. Dursun ayan AKKOYUN'a, istatistiksel çalışmalarımda yardımını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU'ya teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ümit GÜRKAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HİPERÜRİSEMİ'NİN KALP ATIMI TOPARLANMA HIZI İLE İLİŞKİSİ

Ümit GÜRKAN

Namık Kemal Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Aydın AKYÜZ

Giriş ve Amaç: Kalp Atımı Toparlanma Hızı (KATH), maksimal egzersizdeki kalp hızından, dinlenmenin 1. dakikasındaki kalp hızının çıkarılması ile elde edilir. KATH'ın normalin altındaki değerleri, miyokard infarktüsü, diyabetes mellitus gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızdaki amacımız, azalmış KATH'ın hiperürisemiyle arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Yöntem: Ocak 2012 - Nisan 2013 tarihleri arasında, Namık Kemal Üniversitesi hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran 56'sı (Erkek:42, Kadın:14) hiperürisemik, 200'ü normoürisemik (Erkek:109, Kadın:91) hastalar rutin fizik muayene ve biyokimyasal parametrelerle birlikte retrospektif olarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student-t, Mann Whitney-U ve Ki-kare testleri kullanıldı. Ürik asit ve KATH arasındaki ilişki için Pearson korelasyon testi ve lineer regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hiperürisemik ve normoürisemik gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, hemoglobin (Hb), istirahat kalp hızı, ST depresyonu, egzersiz sonrası istirahat 1. dk kalp hızı, istirahat ve pik sistolik ve diastolik kan basınçları arasında fark yoktu. Hiperürisemik grupta KATH=17.8±7.5 atım olmasına karşın, normaürisemik grupta KATH 20.5±12 atım idi. Hiperürisemik olguların normoürisemik olanlara göre metabolik ekivalant (Mets), pik kalp hızı, kalp hızı rezervi ve KATH değerleri daha düşüktü. Azalmış KATH olgularda normal KATH'lılara göre Mets, pik kalp hızı, kalp hızı rezervi anlamlı olarak düşüktü. Ürik asit ile KATH arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif bir korelasyon ($r = -0.191$, $p = 0.003$) ve regresyon (Unstandardized $\beta \pm SE = -0.024 \pm 0.008$, $p = 0.003$ GA: -0.039 ve -0.008 arası) saptandı. Diğer azalmış KATH öngördürücü faktörler diyabetes mellitus, yaş, sigara ve hipertansiyon olarak bulundu.

Sonuç: Azalmış KATH kalbin azalmış kronotropik cevabı ve azalmış egzersiz kapasitesi ile birlikte daha sık görülmektedir. Çalışmamızda azalmış KATH'ın yaş, hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus'un yanı sıra hiperürisemi ile birlikteliği gösterildi. Hiperüriseminin vasküler endotelial fonksiyonlar üzerine toksik etkileri iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, azalmış KATH ile arasındaki ilişkinin patofizyolojik detaylarını açıklamak için ek prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar kelimeler: Hiperürisemi, kalp atımı toparlanma hızı
2013 , 43 sayfa

ABSTRACT
MSc. Thesis

**THE RELATIONSHIP HYPERURICEMIA AND HEART RATE
RECOVERY**

Ümit GÜRKAN

Namık Kemal University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Cardiovascular Physiology

Supervisor : Ass. Prof. Aydın AKYÜZ

Introduction and Objective: Heart Rate Recovery (HRR1) is obtained from maximal exercise heart rate minus heart beat rate at first minute in resting. HRR1 values lower than normal are found to be correlated with diseases such as myocardial infarction and diabetes mellitus. The aim of our study was to determine whether there is correlation between hyperuricemia and lower HRR values.

Methods: The patients were evaluated retrospectively with routine physical examination and biochemical parameters ; 56 patients (male: 42, female: 14) with hyperuricemia, 200 with normouricemia (male: 109, female: 91) were presented at Namik Kemal University Hospital Polyclinic of Cardiology between January 2012 - April 2013. Student's t, Mann-Whitney-U and Chi-square tests were used in group comparisons. The Pearson correlation test and linear regression analysis was performed to find out correlation between uric acid and HRR1.

Results: There is no difference between hyperuricemic and normouricemia groups in terms of age, body mass index, urea, creatinine, fasting blood glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, hemoglobin (Hb), resting heart rate, ST depression, first minute resting heart rate after exercise, resting and peak systolic and diastolic blood pressures. Hyperuricemic group's HRR1= 17.8 ± 7.5 beats, although HRR1 normouricemia group was 20.5 ± 12 beats. Hyperuricemic patients' metabolic equivalence (Mets), peak heart rate, heart rate reserve and HRR1 values were lower than normouricemia group. According to normal HRR1 group; low HRR group's Mets, peak heart rate and heart rate reserve was significantly lower. Between uric acid and HRR1 there was statistically significant negative correlation ($r = -0.191$, $p = 0.003$), and regression (unstandardized $\beta \pm SE = -0.024 \pm 0.008$, $p = 0.003$, GA: -0.039 to -0.008). Other low HRR1 predictor factors were diabetes mellitus, age, smoking and hypertension.

Conclusion: Decreased is HRR1 occurred with reduced exercise capacity and reduced chronotropic response more frequently. In our study, it was found that low HRR related to age, hypertension, smoking and diabetes mellitus, as well as hyperuricemia. Hyperuricemia toxic effects on vascular endothelial functions are well known. However, additional prospective randomized controlled studies are needed to clarify the details of pathophysiological relationship between decreased HRR1 and hyperuricemia.

Keywords: Hyperuricemia, Heart Rate Recovery
2013 , 43 pages

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
DIŞ KAPAK.....	i
İÇ KAPAK.....	ii
ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ürik Asit.....	3
2.2. Hiperürisemi.....	7
2.3. Kalp Atımı Toparlanma Hızı (Heart Rate Recovery).....	10
3. MATERYAL ve METOD	15
3.1. Çalışmanın Şekli.....	15
3.2. Olgu Seçimi.....	15
3.3. Ürik asit.....	15
3.4. Değişkenler	16
3.5. Egzersiz Testi ve KATH.....	16
3.6. Anjiyografik Değerlendirme.....	17
3.7. İstatistik.....	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	30
7. KAYNAKLAR	31

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

KATH	Kalp atımı toparlanma hızı
KAH	Koroner arter hastalığı
URFE	Üratin renal fraksiyonel ekskresyonu
HCO₃	Bikarbonat
HT	Hipertansiyon
NO	Nitrik Oksit
MS	Metabolik Sendrom
DM	Diyabetes mellitus
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
DYL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
VKİ	Vücut kitle indeksi
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
EKG	Elektrokardiyografi
AKŞ	Açlık kan şekeri
SKB	Sistolik kan basıncı
DKB	Diastolik kan basıncı
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid
PSS	Parasempatik sistem
SSS	Sempatik sinir sistem
DNA	Deoksi ribo nükleik asit
RNA	Ribo nükleik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Ürik Asitin Oluşumu.....	4

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Tablo 1:Hiperürisemik ve normoürisemik gurubun antropometrik ve klinik özellikleri.....	19
Tablo 2: Hiperürisemik ve normoürisemik gurubun egzersiz özellikleri	20
Tablo 3: Kalp Atımı toparlanma hızına göre iki gurubun antropometrik ve biyokimyasal özellikleri.....	21
Tablo 4: Kalp Atımı toparlanma hızına göre iki gurubun egzersiz özellikleri....	24
Tablo 5: Ürik asit düzeyi ile KATH arasındaki linear regresyon analizi.....	26
Tablo 6: Hiperürisemi ve aterosklerotik risk faktörlerine göre anormal ve normal KATH'nın belirleyici parametrelerinin logistik regresyon analiz sonuçları.....	26

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 1: Çalışma olgularının cinsiyete, anormal ve normal KATH ve Ürisemi gurubuna göre sınıflandırılması	17
Grafik 2: Toplam olguların cinsiyet dağılımı	17
Grafik 3: Hiperürisemik ve normoürisemik grubun KATH değerleri.....	21
Grafik 4: Anormal KATH olan ve olmayanların kan ürik asit düzeyleri.....	23
Grafik 5: Anormal KATH olan ve olmayanların kan ürik asit düzeyleri.....	25

1.GİRİŞ

Ürik asit, nükleik asitlerden adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. DNA ve RNA, ksantin oksidaz enzimiyle, adenozin ve guanozin nükleotidlerine yıkılır. Guanozin, direkt ksantin'e, adenozin ise önce hipoksantin'e, sonra da ksantin'e ve sonuçta ikisi de ürik asit'e dönüşür. Vücudumuzda ürikaz enzimi bulunmadığından yıkımın son ürünü ürik asittir. Ancak ürik asit primatlar dışındaki memelilerde; allantoin, üre ve amonyağa kadar parçalanabilir. (Dantzler W.H. 1996, Bayraktar A. 2010). Ürik asit, vücudumuzdan üçte iki oranında idrar yoluyla atılmakta, geri kalan üçte bir oranında ise gastrointestinal sistemden elimine edilmektedir (Wright P.A. 1995). Plazmada ürik asitin %98'i sodyum-ürat olarak serbest dolaşırken glomerüler filtrasyon'dan geçmektedir; %5'ten az bir kısmı da proteine bağlanmaktadır (Roch-Ramel F. 1999).

Hiperürisemi, ürik asitin sentezindeki artış veya böbreklerden atılımındaki azalmayla karakterize fizyopatolojik durumdur. Serum ürik asit (ürat) konsantrasyonunun 7,0 mg/dL'den büyük olması hiperürisemi olarak tanımlanır (Kalyon S. 2011, Price C.P. 1988, Spencer K. 1986).

Kalp atımı toparlanma hızı (KATH), maksimal egzersizdeki kalp hızının egzersizden sonraki soğuma döneminde azalması ile değerlendirilir ve kalbin aşırı sempatik uyarı sonrası parasempatik yanıtı olarak kabul edilir. KATH'ın normalin altındaki değerleri, mortalite göstergesi olarak kabul edilmiştir (Lauer M. 2005). Egzersiz sonrası soğuma dönemi hafif bir yürüme veya hemen oturarak veya yatarak dinlenme şeklinde yapılabilir. Egzersiz sonrası en az 2 dakika yürüme şeklinde bir soğuma dönemi saatte 1,5 mil ve % 2,5 eğimle yürürken yapılırsa 1. veya 2. dakikada KATH değerlendirilebilir. Birinci dakikada ayakta soğuma sırasında bakılan KATH 12 vuru/dk ve altında ise anormal kabul edilmiştir (Cole C.R. 1999, Maddox T.M. 2008, Cole C.R. 2000). İkinci dakika da ise 42 vuru/dk ve altında anormal kabul edilmiştir (Lipinski M.J. 2004). Eğer soğuma dönemi hemen egzersiz sonrası yatarak yapılırsa KATH 18 vuru/dk ve altı anormal kabul edilmiştir (Ghaffari S. 2011, Watanabe J. 2001, Tigen K. 2009). Yatarak soğuma sırasında KATH'ı 21 ve altını kabul eden yazarlar da vardır (Georgoulas P. 2003).

Egzersiz sonrası sağlıklı bireylerde ve sporcularda başlangıçta 30 sn içinde hızlı bir düşme, sonrasında daha yavaş bir düşme saptanır. Hızlı düşüşün atropin tarafından önlenmesi, düşüşün vagal etkiyle olduğunu düşündürür (Imai K. 1994). Sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonu bozuk olanlarda ve egzersiz kapasitesi düşük olanlarda bu düşüşün daha yavaş olduğu görülmüştür (Higgins J.P. 2007). Egzersiz sonrası KATH büyük ölçüde kronotropik cevaba bağlıdır. Egzersizden sonra anormal bir KATH kronotropik yetersizlikle ilişkili olduğu düşünölmektedir (Desai M.Y. 2001).

KATH yaş, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, sigara, hipertansiyon ve metabolik sendrom durumlarında bozulmaktadır (Carnethon, M.R., 2012). Ürik asit yüksekliği sıklıkla bu sayılan hastalıklarla birlikte görölmektedir. Ancak, KATH ve ürik asit ilişkisiyle ilgili literatürdeki verileri incelediğimizde yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki amacımız hiperürisemi'li ancak koroner arter hastalığı olmayan bireylerde KATH ve ürik asit düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Ürik Asit

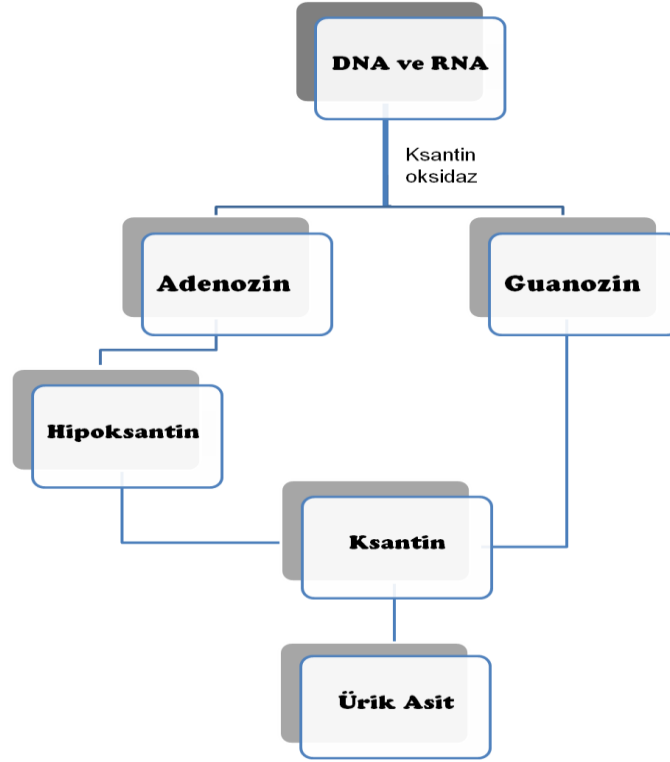
Ürik asit; yapısında C, H, N, O ($C_5H_4N_4O_3$) atomlarını ihtiva eden, molekül ağırlığı 168 g/mol olan, kimyasal formülü 7,9-dihydro-1H-purine-2,6,8(3H)-trione olan organik bir bileşiktir. Ürik asit, adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünü olarak açığa çıkmaktadır. Vücudumuzda ürikaz enzimi olmadığı için yıkımın son ürünü ürik asit olarak açığa çıkmaktadır. Nükleik asitler ve pürin nükleotidlerinden ürik asit'e kadar meydana gelen katabolizma basamaklarından hipoksantin ve ksantin oluşmaktadır; ksantin de ksantin oksidaz enzimi ile katalize edilerek ürik asit oluşmaktadır (Dantzler W.H. 1996).

Ürik asit sentezinde gerçekleşen reaksiyonlar şekil 1 'de gösterilmiştir. Ürik asidin vücudumuzdan atılımının üçte ikisi idrarla, üçte biri de gastrointestinal sistemden elimine edilerek atılmaktadır (Wright P.A. 1995). Ürik asitin böbreklerden süzülmesi glomerüler filtrasyon'la, tübüler geri emilimle, sekresyonla ve postsekretuar geri emilim ile gerçekleşmektedir. Plazmada %98'i sodyum-ürat olarak serbest dolaşırken glomerüler filtrasyondan geçmektedir; %5'ten az bir kısımda proteine bağlanmaktadır (Roch-Ramel F. 1999).

İskemi ve koroner arterlerin reperfüzyon'u sırasında ksantin oksidaz'ın aktivitesi artmaktadır (Ashraf M. 1993). Buna bağlı olarak koroner arter tıkanmasıyla oluşan hipoksi, ürik asidin dolaşımdaki yoğunluğunun artmasına sebep olmaktadır (De Scheerder I. 1991).

Azalan renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon sonucunda renal atılımın azalması ürik asit artışına neden olmaktadır. Kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılan tiazid ve loop diüretikleri tubuluslardan ürik asit reabsorbsiyon'unu arttırarak ekskresyonunu azaltmaktadırlar (Doehner W. 2005, Bergamini C. 2009, Roch-Ramel F. 1997).

Hipertansiyon, hiperinsülinemi, diabetes insipidus, anjiyotensin infüzyonu, gibi Na^+ reabsorbsiyonunun arttığı durumlarda üratın renal fraksiyonel ekskresyon (URFE)'unda azalma gözlenmiştir. Buna ters olarak da extraselüler sıvı hacminin arttığı izotonik veya hipertonic salin durumlarda URFE' nun arttığı gözlemlenmiştir (Roch-Ramel F. 1999).



Şekil 1: Ürik asitin oluşumu

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünü olup birçok çalışmada makrovasküler ve mikrovasküler etkilerle kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli ve bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (Freedman D.S. 1995). Patofizyolojik mekanizma net olmamakla birlikte yüksek ürik asit düzeylerinin inflamasyon, endotel disfonksiyonu, antiproliferatif etki, yüksek hücre içi oksidatif stres ve subklinik ateroskleroz ile önemli derecede ilişkili olduğu bilinmektedir (Kaya E.B. 2010, Cheng T.H. 2010).

Serum ürik asit düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Heinig M. 2006).

Ürik asit, endojen ve ekzojen olmak üzere iki kaynaktan oluşur ve insan metabolizmasında günlük ürik asit döngüsü 600-800 mg'dir. Endojen olarak denovo purin sentezinden ve doku katabolizmasından yaklaşık 300-400 mg/ gün ürik asit oluşur. Gut, konjenital enzimatik defektler (Lesch-Nyhan sendromu, Tip 1 Glikojen Depo hastalığı), miyeloproliferatif hastalıklar endojen olarak ürik asidin aşırı üretimine neden olur. Ekzojen olarak hayvansal proteinlerden zengin diyetle

beslenenlerde de pürin, dolayısıyla da son ürün olarak ürik asit düzeyi yükselir. Bununla birlikte pürin metabolizma bozukluklarına bağlı hiperürikozüri, ürik asit taşı olan hastaların sadece dörtte birinde gösterilebilmektedir (May P. 1973).

Hiperüriseminin hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve renal hastalıklar için diagnostik bir parametre olduğu vurgulanmaktadır (Nan H. 2007, Goldbourt U. 1980, Herman J.B. 1976).

Dehidrogenaz formu ürik asit ve Nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) oluştururken, oksidaz formu ise ürik asit ve süperoksit üretir. Ürik asidin normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu rapor edilmektedir (Yıldırım A. 2004).

Kronik kalp Hastalığı gibi hastalıklarda serum ürik asit düzeylerinde hastalığın ağırlıkları ile ilişkili artış olduğu gösterilmiştir (Anker S.D. 2003, Leyva F. 1997). Obstrüktif uyku apneli hastalarda idrar ürik asit atılımının arttığını göstermiştir (Sahebjami H. 1998).

Ürik asit arteriyel kan basıncını artırarak hipertansiyon gelişmesine yatkınlık oluşturmaktadır. İntraserebral hemoraji risk faktörleri arasında önemli yer tutmakta olan hipertansiyonu olan hastalarda, ürik asit düzeyleri sağlıklı bireylere oranla daha yüksek bulunmuştur (Mazzali M. 2002). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ürik asit düzeyleri ile koroner kalp hastalığı ve inme gibi serebrovasküler iskemik vasküler olaylar arasında ilişki olduğu ve ürik asidin prognoz üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (Bos M.J. 2006, Edwards N.L. 2009, Hozawa A. 2006, Kim S.Y. 2009).

Nitrik oksit (NO) sentezinin baskılanması, endotel işlev bozukluğu, oksidatif stres artışı, renal arteriolar hastalık gelişimi, renal vazokonstrüksiyon ve iskemi gelişimi ile ürik asidin kan basıncını artırdığı bildirilmiştir (Kanbay M. 2010).

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da Metabolik Sendrom komponentlerinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ortaya koyulmuştur (Onat A. 2001). Ürik asit düzeyi Kardiyovasküler hastalıklar için birer risk faktörü olan ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (Michael W.R. 2000). Koroner kan akımındaki yavaşlama ilk defa 1972'de anjiyografik bir bulgu olarak yayınlanmıştır (Tambe A.A. 1972).

Ürik asit, karaciğerde endojen ve diyet ile alınan pürin bileşiklerinin yıkımı ile oluşur. Serum ürik asit seviyesi, pürinlerin diyetle alınımına, urat sentezine ve urat atılımına bağlıdır. Ürat başlıca idrar ile atılır. Serum ürik asit düzeylerinin düzenlenmesinde böbreklerin önemli bir rolü vardır. Glomerül filtrasyon hızında azalma veya ürik asitin tübüler absorpsiyonunda artış hiperürisemiye yol açabilir. Hiperürisemi de gut, hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, inme ve böbrek yetmezliği ile ilişkilidir (Kutzing M.K. 2008).

Ürik asidin normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu rapor edilmektedir. Ancak normal düzeylerden 1/3 kat veya daha fazla artacak olursa bir pro-oksidan olarak rol oynadığı rapor edilmektedir (Yıldırım A. 2004).

2.2.Hiperürisemi

Hiperürisemi serum ürik asit seviyesinin artması demektir. Serum ürik asit (ürat) konsantrasyonunun 7.0 mg/dL'den büyük olması hiperürisemi olarak tanımlanır. Yüksek ölçümlerden emin olmak için bazen birkaç ölçüm gerekebilir. Erişkin erkeklerin yaklaşık % 10'unda hiperürisemi görülür. Hiperürisemi primer olabildiği gibi sekonder de olabilmektedir. Sekonder hiperüriseminin nedenleri, antiürükozürük ilaç kullanımı, kurşun intoksikasyonu, psöriazis, lösemi, polisitemia vera, sekonder polisitemi, malign lenfomalardır. Hipertansiyon, diabetes mellitus, miksödem, obesite, alkol kullanımı ve bazı kardiovasküler hastalıklar hiperürisemiye sıklıkla eşlik eden hastalıklardır (Bayraktar A. 2010).

Hiperüriseminin, obezite, hipertansiyon, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve artmış insülin direnci gibi multipl risk faktörleri ile ilişkili olduğu ve bunun sonucunda inme riskinde artış olduğu saptanmıştır (Lee J. 1995, Selby J.V. 1990). Diğer risk faktörleri ile ilişkisinin yanı sıra, ürik asit yüksekliğinin pürin metabolizması üzerinden trombüs oluşumuna yol açarak, aterogenezi veya serebrovasküler hastalığın klinik seyrini etkileyebileceği düşünülmektedir (Lehto S. 1998).

Hiperürisemi herhangi bir sebeple oluştuğundan sonra diyabetin önemli komplikasyonlarından biri olan nefropatinin oluşmasına da katkıda bulunabilir. Hiperürisemi durumunda nitrik oksit üretimi azaldığından, endotel fonksiyon bozulmakta ve böylece hipertansiyona da yol açmaktadır (Khosla U.M. 2005).

Epidemiyolojik çalışmalarda, ürik asit düzeyleri ile koroner ve serebrovasküler iskemik olaylar arasında ilişki bulunmuştur (Bos M.J. 2006, Edwards N.L. 2009, Hozawa A. 2006, Kim S.Y. 2009). Diğer risk faktörleri ile ilişkisinin yanı sıra, ürik asit yüksekliğinin pürin metabolizması üzerinden trombüs oluşumuna yol açarak, aterogenezi veya serebrovasküler hastalığın klinik seyrini etkileyebileceği düşünülmektedir (Lehto S. 1998).

Diyabeti olan ve inme geçiren hastalarda yüksek ürik asit düzeyleri, yeni vasküler olayların gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (Newman E.J. 2006). Yüksek serum ürik asit düzeylerinin, kan basıncı ve insülin rezistansı üzerine etkili olarak diabetik hastalarda endotelial disfonksiyona neden

olabileceği düşünülmektedir (Modan M. 1987, Facchini F. 1991). İskemik veya hemorajik inme ile geçici iskemik atak nedeniyle başvuran hastaların incelendiği çalışmada, diyabeti olan hastalarda serum ürik asit düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hemorajik inme olan hastalar göz ardı edilerek incelendiğinde de, ürik asit düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiş ve iskemik inme ile ürik asit düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. İskemik inmeli hastalarda 90 günlük takip sonucunda prognoz üzerine diyabet tek başına etkili bulunmamış; ancak hiperürisemi varlığında prognozu kötü yönde etkilediği gösterilmiştir (Seghieri G. 2002).

Yapılan deneysel çalışmalarda yüksek serum ürik asit düzeyinin nefropati ve hipertansiyon gelişmesinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Mazzali M. 2002). Hiperürisemisi olan farelerde kan basıncından bağımsız olarak afferent arteriollerde arteriolopatiye neden olduğu bulunmuştur. Yüksek serum ürik asit düzeyi arteriolopatiye neden olmuş olabilir ve bu duruma büyüme etkenlerini, kemokinleri, siklooksijenaz-2 ve reninanjiotensin- aldesteron sistemini uyararak neden olabilir. Arteriyoller lezyonlar oluştuktan sonra serum ürik asit düzeyinden bağımsız olarak tuz duyarlı hipertansiyon gelişmektedir (Feig D.I. 2003, Feig D.I. 2004).

Hiperüriseminin, renal vazokonstriksiyon, sistemik hipertansiyon, tubulointertisyel hasar, nitrik oksit sentaz yapımında azalma ve afferent arteriolopatiye yol açtığı gösterilmiştir (Nakagawa T. 2006, Mazzali M. 2002, Corry D.B. 2008). Yapılan çalışmalarda, hiperürisemi, metabolik sendrom, renal ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (Ford E.S. 2007, Siu Y.P. 2006, Tuttle K.R. 2001). Ürik asitin nitrik oksit bioaktivitesini baskılama, inflamatuvar faktörler ve adipositokinler yolu ile insülin direncini etkilediğini göstermektedir (Khosla U.M. 2005, Roy D. 1998, Sautin Y.Y. 2007).

Metabolik sendrom'lu hastalarda görülen hiperüriseminin hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu genel olarak kabul edilse de, hiperürisemi sıklıkla hiperinsülinemi, obezite ve diyabet gelişiminden önce saptanmaktadır (Feig D.I. 2008, Nakagawa T. 2005, Carnethon M.R. 2003, Mellen P.B. 2006).

Serum ürik asit konsantrasyonu birçok nedene bağlı olarak yükselebilir. Diyetle fazla miktarda pürinden zengin gıda alımı, yoğun alkol tüketimi, neoplastik hastalıklar, diüretik ve sitotoksik ilaç kullanımı bu nedenlerin başında gelir. Ürik asit

klirensinde azalmaya yol açan renal fonksiyon bozukluğu ve daha nadir görülen pürin metabolizması genetik anormallikleri de hiperürisemiye yol açmaktadır.

(Strazzullo P. 2007).

Yapılan başka bir çalışmada da bayanlarda ürik asit düşüklüğü muhtemel östrojen ve steroid hormonlara bağlanmıştır (Numata T. 2008). Ülkemizde yapılan çalışmada ürik asit seviyeleri VKİ ve trigliserid düzeyleri ile korele bulunmuştur (Sarı I. 2009). Teh-Ling Liou'nun yaşları 40-60 olan 393 erkek hastada yaptığı çalışmada hiperürisemik kişilerde VKİ ve trigliserid düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (Liou T.L. 2006). Yine 4053 beyaz ve siyah erkekte yapılan kardiyak çalışmasında hiperürisemi ile trigliserid düzeyi arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Gagliardi A.C. 2009).

Yapılan çalışmaların birçoğunda, serum ürik asit yüksekliğinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler olaylardan kaynaklanan ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir. Hiperürisemi; gut, hipertansiyon (Shankar A. 2006), metabolik sendrom (Tsouli S.G. 2006), Kronik böbrek yetmezliği (KBY), iskemik kalp hastalığı ile ilişkilidir (Chonchol M. 2007).

2.3.Kalp Atımı Toparlanma Hızı (Heart Rate Recovery)

Maksimum egzersizdeki (egzersizin testin sonlandırılmasından hemen önceki zamanı) kalp hızından dinlenme döneminin 1. dakikasındaki kalp hızının çıkarılması ile elde edilir (Chacko K.M. 2008, Ören H. 2008).

$$\mathbf{KATH} = \mathbf{KATH}_{\max} - \mathbf{KATH}_{1.\text{dk}}$$

KATH, Kalp hızının egzersizden sonra azalmasına denir (Lauer M. 2005). Hastaların kalp hızının, kan basıncının ve EKG'lerinin bazal seviyeye ulaşmasına kadar devam eden süredir (Higgins J.P. 2007, Ören H. 2008); bu süreçte yaklaşık 9 dakika sürmektedir. Sağlıklı insanlarda, egzersizden sonraki ilk 30 saniye içinde kalp hızında hızlı düşüş gözlemlenirken, daha sonra ise daha yavaş bir düşüş gözlenir. (Imai K. 1994, Ören H. 2008). LV fonksiyonu bozuk olanlarda ve egzersiz kapasitesi düşük olanlarda bu düşüş daha yavaş olduğu görülmüştür (Higgins J.P. 2007, Ören H. 2008). Egzersiz sonrası KATH büyük ölçüde kronotropik cevaba bağlıdır. Egzersizden sonra anormal bir KATH kronotropik yetersizlikle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Desai M.Y. 2001, Ören H. 2008). Efor sırasında maksimum egzersizde ulaşılan kalp hızı aşağıdaki formülle ifade edilmektedir.

Kalp Hızının Ulaşılan Yüzdesi (%) = [Maksimum Kalp Hızı/220-Yaş] X 100' dur (Desai M.Y. 2001, Ören H. 2008).

Kronotropik yetersizlikle ilgili diğer bir gösterge aşağıdaki formülle tanımlanan kalp hızı rezervidir.

Kalp Hızı Rezervi = [(Maksimum Kalp Hızı – Bazal Kalp Hızı) / (220 - yaş – Bazal Kalp Hızı)] X 100'dır (Lauer M.S. 1999, Ören H. 2008).

Araştırmacılar, anormal KATH'nı açıklarken egzersizden sonraki ilk dakika içinde hastanın ayaktayken kalp hızının ≥ 12 atım düşme kapasitesi gösterememesi olarak ifade etmişler ve anormal KATH'ın erkeklerde ve kadınlarda mortalitenin belirleyicisi olarak göstermektedirler (Youn H.J. 2005, Jagthesan R. 2005, Ören H. 2008). 1. dakikadaki düşüş ne kadar hızlı olursa mortalitenin o kadar az olduğu

gözlemlenmiştir (Morshedi-Meibodi 2002, Ören H. 2008). Sempatetik hiperaktivite kardiyovasküler yükü ve hemodinamik stresi artırır ve hastayı endotel disfonksiyona, koroner arter spazmına, sol ventrikül hipertrofisine, ciddi aritmilere, inme ve kardiyak nedenlere bağlı mortaliteye duyarlı hale getirir (Ören H. 2008).

Bazı araştırmacılar da maksimum kalp hızından istirahatın 1. ve 2. dakikasındaki hıza değişimi ölçmüşler ve buradaki azalma eğrisinin eğimini kullanmışlardır. İstirahatın kaotik ortamında kalp hızını ölçmek çok zor olsa da, istirahat dönemine ait fonksiyonel bir çizgi belli bir zaman dilimindeki kalp hızının saptanmasına yardımcı olur (Freeman J.V. 2006).

Kronik sempatetik hiperaktivite kardiyovasküler yükü ve hemodinamik stresi artırır ve hastayı endotel disfonksiyona, koroner spazma, LV hipertrofisine ve aritmilere maruz bırakır (Metra M. 2000). Artan vagal aktivite ise iskemiye bağlı aritminin gelişmesini önlerken, kan basıncını ve kalp hızını düşürmektedir (Iellamo F. 2000). MI, ani ölüm ve inme riski sempatetik aktivitenin yüksek olduğu sabah uandıktan sonraki ilk saatlerde en yüksektir (Müller J.E. 1999).

KATH, basit bir prognostik bilgi olmasının yanı sıra değiştirilebilir bir risk faktörü de olabilir (Chacko K.M. 2008). Egzersiz yapmanın otonomik disfonksiyonu ve böylece de KATH'ı düzelttiği gösterilmiştir (Hao S.C. 2002). Düzenli egzersiz ile istirahat kalp hızı düşer ve daha yüksek KATH elde edilir (Mensink G.B. 1999, Bijnen F.C. 1996). Düzenli egzersiz kalp hızı değişkenliğinde ve baro refleks sensitivitede de düzelmeye (Iellamo F. 2000), karotid aterosklerozun yavaş ilerlemesine (Lakka T.A. 2001) ve böylece ani ölüm riskinde düşmeye neden olur (Lemaitre R.N. 1999).

Yapılan bir çalışmada daha önce MI öyküsü olup bypass öyküsü olmayan erkek hastalara egzersiz testi uygulanmış ve testin sonlandırılmasından sonra hastalar yürütülmemiş ve sırtüstü yatırılmıştır. Bu çalışmada egzersiz sonrası 2. dakikadaki KATH \leq 22 atım ise mortalitenin önemli bir prediktörü olduğunu ve bu etkinin beta-bloker etkisinden bağımsız olduğunu saptamışlardır. Fakat bu çalışmada bulunan 22 atım'lık cutt-off değerinin çalışmaya alınan bireylerin seçimine ve egzersiz testinde uygulanan protokole bağlı olarak değişebileceğini belirtmişlerdir (Shetler K. 2001).

Bir başka çalışmada ise 2. dakikadaki KATH $<$ 22 atım olanlarda, \geq 22 olanlara göre mortalitenin önemli oranda arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada 2.

dakikadaki KATH < 22 atım ve 5. dakikadaki KATH < 30 atım değerlerinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile direkt bağlantılı olduğu da saptanmıştır (Lipinski J.M. 2004).

9500 kişiyle yapılan bir çalışmada, egzersiz sonrası 1. dakikada kalp hızının 12 atımdan fazla azaltamayan kişilerde gelecek 5 yılda ölüm oranının 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Nishime E.O. 2000). Başka bir çalışmada ise 5200 sağlıklı yetişkinin KATH'ı anormal olan bireylerde ölüm riskinin normal olan bireylere göre 2.58 kat daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Cole C.R. 2000).

İstirahatın erken dönemindeki azalmada parasempatik sistem (PSS) reaktivasyonu daha önemli iken, geç dönemdeki azalmada sempatik sinir sistem (SSS) nin geri çekilmesi etkili olmaktadır (Sears C.E. 1998). İstirahattan sonraki süreçte gerçekleşen azalmada vagal etkinin belirgin olduğunu gözlemlenmiştir (Imai K. 1994); istirahatın sonra 30. sn ve 2. dk'da kalp hızında görülen azalma atropin ve dual blokaj ile zayıflatılmaktadır, fakat 2. dk'da dual blokaj ile atropinin tek başına sağladığı zayıflamadan daha fazla zayıflama sağlanmıştır, yani kalp hızı daha yüksek seyretmiştir. Bu da kalp hızındaki düzelmede geç dönemde SSS'nin modülasyonunun daha önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Imai K. 1994).

Açlık kan şekeri, trigliserit/HDL oranı, diyabet, endotel disfonksiyonu, yeni geçirilmiş MI öyküsüne sahip hastalarda düşük KATH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Georgoulis P. 2007, Seshadri N. 2003, Panzer C. 2002, Makimattila S. 2000, Singh J.P. 2000, Shishehbor M.H. 2004). Kan glukoz düzeylerinin KATH'nın azalmasına neden olduğunu ve diyabetiklerin anormal bir KATH ile birlikte olduğunu saptanmıştır (Seshadri N. 2003).

Framingham Kalp Çalışması'nda da, hem diyabetiklerde hem de glukoz intoleransı olanlarda kalp hızı değişkenliğinin azaldığı ve sempatetik-parasempatetik dengesizliği olduğu gösterilmiştir (Makimattila S. 2000, Singh JP. 2000).

Kardiyovasküler hastalıklar tip 2 diyabetli hastalarda ölümün en önde gelen nedenidir. Bu hastalarda HT, sigara içme, hiperlipidemi, mikroalbuminuri, sol ventrikül kitlesi ve otonomik fonksiyon bozukluğu koroner olay gelişme riskinin önemli prediktörleridir. Fakat bu risk faktörlerinin diyabetin geç döneminde ortaya çıkması güvenilirliklerini azaltmaktadır. Erken dönemde saptanabilen yeni prognostik belirteçler de, diyabetin daha iyi tedavi edilmesini sağlamaktadır. Bu

nedenle KATH, tip 2 diyabetli hastaların risk sınıflamasında diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden daha değerlidir (Chacko K.M. 2008). Bu hastalarda egzersizden sonra düşük bir KATH saptanması, klinik olarak sessiz seyreden bir otonomik dengesizliğin göstergesi olabilir (Freeman J.V. 2006).

Düşük KATH Tip 2 diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin önemli bir prediktörü, kardiyovasküler olayların gelişmesi için de önemli bir risk faktörüdür (Chacko K.M. 2008). Duke skorlamasından ve altta yatan koroner arter hastalığının yaygınlığından bağımsızdır (Diaz L.A. 2001, Vivekananthan D.P. 2003).

2333 diyabetik hasta üzerinde 15 yıl takip ettikleri çalışmada hastalar egzersiz sonrası 5. dakikadaki KATH'larına göre 4 gruba ayrılmışlardır: KATH'ı < 55 olanlar 1. grup, 55-66 olanlar 2. grup, 67-75 olanlar 3. grup ve > 75 atım olanlar 4. grup olarak klasifiye edilmiş ve 15 yıl sonunda gruplar kendi aralarında karşılaştırılmışlardır. 15 yılın sonunda KATH'si düşük olanlarda daha yüksek olanlara göre hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı mortalite oranı 1.5-2 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç yaş, bazal kalp hızı, açlık kan şekeri, sigara içme durumu, vücut-kütle indeksi, alkol kullanımı, lipidiler ve kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi muhtemel tüm nedenlerin etkisi çıkarıldıktan sonra saptanmıştır (Cheng Y.J. 2003).

Yapılan bir başka çalışmada 1. dk'daki KATH ≤ 12 atım olan bireylerde 6 yıllık bir süre içinde herhangi bir nedenle ölüm riskinin > 12 atım olanlara göre 4 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, talyumlu miyokart perfüzyon sintigrafisinde defekte olup olmaması, klasik kardiyak risk faktörleri, bazal kalp hızı, egzersiz sırasında kalp hızında oluşan değişim ve ulaşılan iş yükü gibi parametreler çıkartıldığında bile tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Cole C.R. 2000).

Lipid Research Clinics Prevalans çalışmasında ise submaksimal bir egzersizden sonra 2. dakikadaki KATH hesaplanmış ve < 43 atım olanlarda 12 yıllık izlemde tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin ≥ 43 atım olanlara göre 2.58 kat daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Cole C.R. 2000). Diğer bir çalışmada ise 5713 asemptomatik erkek bireyi 23 yıl izlemeleri sonucunda, 1. dakikadaki KATH değeri ≤ 25 atım olan bireylerde ≥ 25 atım olanlara göre ani ölüm riskinin 2 kattan daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir (Jouven X. 2005).

KATH büyük ölçüde egzersiz sonrası kronotropik cevaba bağlıdır. Egzersizden sonra anormal bir KATH kronotropik yetersizlikle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Desai M.Y. 2001). LV fonksiyonu bozuk olanlarda ve egzersiz kapasitesi düşük olanlarda bu düşüş daha yavaş olduğu görülmüştür (Higgins J.P. 2007).

3.MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız, Ocak 2012 – Nisan 2013 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran hiperürisemi'li hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesiyle gerçekleştirildi. Çalışmamız, Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan Aralık 2012 tarihli 2012/81/09/19 numaralı karar ile izin alınarak yapıldı.

3.2.Olgu Seçimi

Toplam 256 (erkek:151, kadın:105) hastanın 56'sı (erkek:42, kadın:14) hiperürisemi'li, 200'ü normal ürik asit düzeyindeki sağlıklı birey (erkek:109, kadın:91) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınanların hepsi anormal efor testi nedeniyle 3 ay içinde koroner anjiyografi yapılan bireylerden oluşmaktaydı. Vakaların %60,1'i erkek, %39,9'u kadın, %21,4 diyabetik, %30,4 hipertansif, %24'ü sigara içicisiydi. Tiazid diüretik ile anjiotensin reseptör blokeri veya anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü %20 vaka kullanılmaktaydı. Olgular egzersiz testinde yaşa uyumlu maksimal kalp hızı ([220-yaş] X %85)'na varanlardan ve koroner arter hastalığı olmayanlar arasından seçildi.

Dışlanma kriterleri; koroner sendrom öyküsü, 75 yaş üstü, submaksimal egzersiz testinde maksimal kalp hızına çıkamama, atrial fibrilasyon veya atrial flutter, koroner arter bypass ameliyatı geçirme, perkütan koroner arter girişimi, yavaş koroner arter akımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, orta ve ileri derecede kapak hastalığı olanlar ile beta bloker, ivabiridine, digoksin, kalsiyum antagonisti, nitrat ve türevi ilaçlar kullananlar, kalp yetersizliği, kronik renal yetersizliği ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar olarak belirlendi.

3.3.Ürik asit

Ürik asit analizlerinde Olympus AU640 otoanalizatöründe uric asid kiti kullanılarak enzimatik trinder yöntemiyle çalışıldı. Hastaların ürik asit düzeylerinde 7 mg/dl' den büyük değerler hiperürisemi'li hasta olarak verilere kaydedildi.

3.4.Değişkenler

Egzersiz performans değişkenleri; istirahat ve pik kan basıncı, istirahat ve pik kalp hızı, KATH, kalp hızı rezervi, fonksiyonel egzersiz kapasitesi (metabolik ekivalent).

Diğer bağımsız değişkenler yaş, vücut kitle indeksi(VKİ), cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi idi. VKİ kilonun boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Hipertansiyon sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg olması ve/veya diastolik kan basıncının ≤ 90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Diyabetes mellitus ise Amerikan Diyabet Birliğinin tanımladığı gibi veya insülin ve /veya oral antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı (Chobanian A.V. 2003).

Dislipidemi ise düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) ≥ 160 mg/dl, veya Total kolesterol ≥ 220 mg/dl, Triglicerid ≥ 150 mg/dl veya lipid düşürücü tedavi kullanımı olarak kabul edildi (National Cholesterol Education Program, 2004 (NCEP)). Koroner arter hastalığı olmayanlar %30 ve altında koroner anjiyografik bulgusu olanlar olarak kabul edildi.

3.5.Egzersiz testi ve KATH

Tüm efor testleri egzersiz sonrası soğuma dönemi olarak hemen yatarak veya oturarak yapıldı. Soğuma döneminde yürüyüş yapılanlar çalışmaya alınmadı. (Submaksimal) Egzersiz testinde Bruce protokolü kullanıldı. EKG lead sistemi olarak 12 lead Mason Likar modifikasyonu kullanıldı. Sürekli EKG digital olarak kayıt edildi ve 500 Hz'de CardioSoft exercise ECG sistem (version 4.14, GE Healthcare, Freiburg, Germany) yazılım kullanılarak depo edildi. Kalp hızı ve kan basıncı ve EKG'ler egzersiz öncesi ve sonrası devamlı kayıt edildi. Pik egzersiz durdurulduktan sonraki soğuma döneminde oturur veya yatar pozisyonda egzersiz sonrası KATH saptandı, 18 ve altı değerler anormal olarak kabul edildi.

3.6.Anjiografik değerlendirme

Tüm selektif koroner anjiyografi incelemeleri (Integris, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands) Judkins tekniği kullanılarak femoral arter yoluyla yapıldı. Anjiogramlar kapsamlı olarak incelendikten sonra %30 ve altında darlık olanlar çalışmaya alındı.

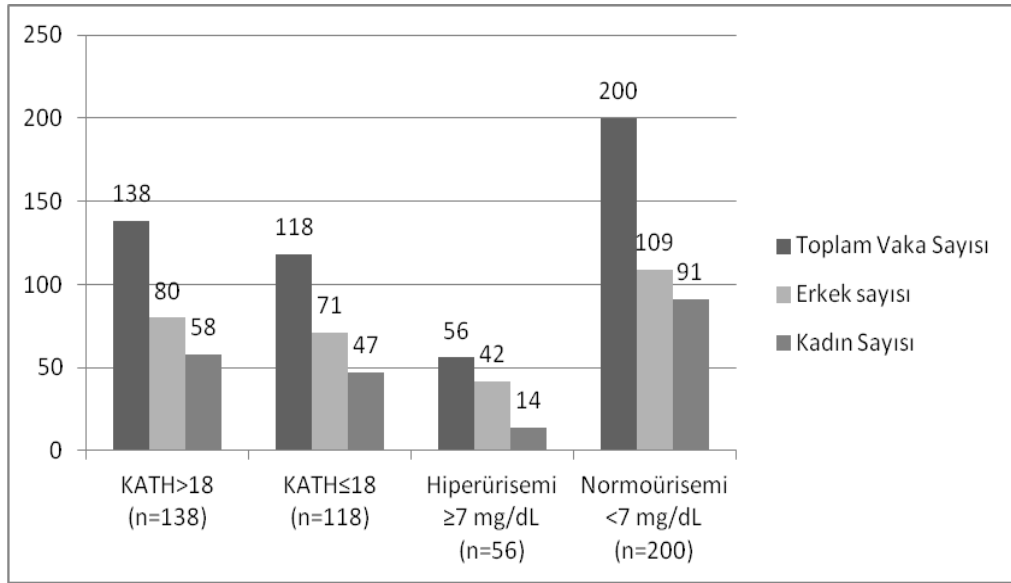
3.7.İstatistik

Çalışma verileri SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programına yüklenerek verilen değerlerin değerlendirilmesi yapıldı. Tüm değişkenlerin dağılım normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Tüm veriler normal olarak dağıldığı için ortalama \pm standard sapma olarak ifade edildi. KATH normal grup ile KATH azalmış grubun ve Hiperürisemik ile Normoürisemik grubun karşılaştırmada Student-t testi kullanıldı. Cinsiyet diabetes mellitus, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperürisemi gibi kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Ürik asit ve KATH arasındaki ilişki için Pearson korelasyon testi ve lineer regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

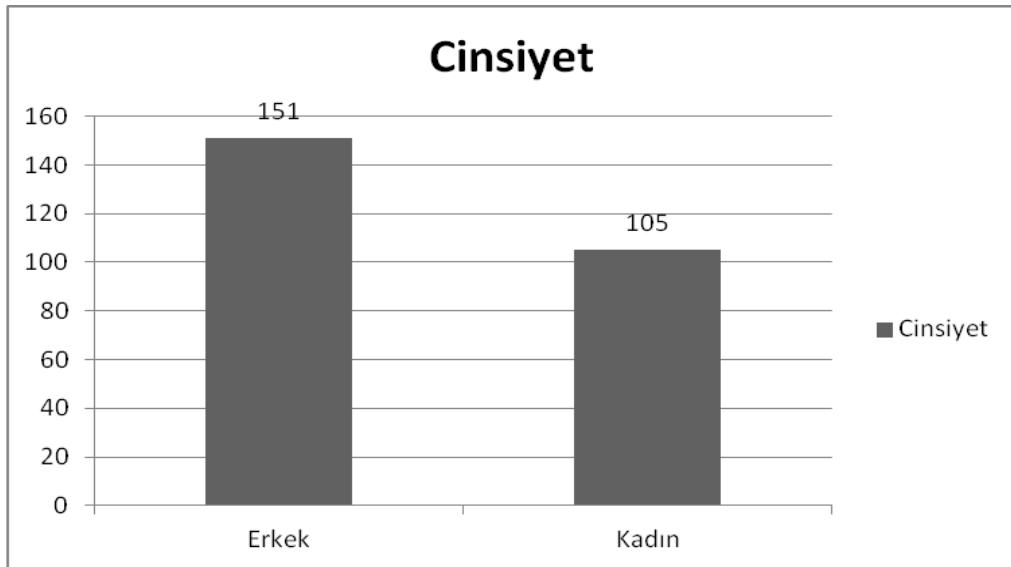
4.BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2011–Nisan 2013 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran toplam 256 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 33 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama yaş 57.61 ± 11.21 'dir. Çalışmaya alınan olguların 256 hastanın 151'i (%58.98) erkek; 105'i (%41.02) kadındı. (Grafik 1,2)

Grafik 1. Çalışma olgularının cinsiyete, anormal ve normal KATH ve Ürisemi gurubuna göre sınıflandırılması.



Grafik 2. Toplam olguların cinsiyet dağılımı



Hiperürisemili hastaların 42'si erkek 14'ü kadındı; yaşları 33 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama yaşları 58.2 ± 10.9 'tür. Normoürisemili grubun 109 u erkek 81'i kadındı; yaşları 33 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama yaşları 57.4 ± 9.2 'tü. Her iki grup arasında cinsiyet anlamında fark vardı ($p=0.01$)

Hiperürisemik grubun kan ürik asit düzeyleri normoürisemik grubun kan düzeylerinden belirgin olarak daha yüksekti (8.9 ± 1.03 e karşın 4.8 ± 1.1 , $p < 0.001$).

Her iki grup antropometrik ve biyokimyasal özellikleri yönünden karşılaştırıldığında yaş, VKİ, üre, kreatinin, AKŞ, total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, hemoglobin değerleri benzerdi (tüm p değerleri > 0.05)(Tablo 1)

Tablo 1:Hiperürisemik ve normoürisemik gurubun antropometrik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Min-Max	Hiperürisemili grup (n=56)	Min-Max	Normoürisemili grup (n=200)	P value*
Cinsiyet, E (%)#		42 (75)		109 (54.5)	0.01
Yaş, yıl	33-75	58 ± 11	33-75	57 ± 9	AD
VKİ, kg/m ²	24-39	30 ± 4	19-45	28.9 ± 4.3	A.D.
Ürik asit, mg/dl	7-13	8.9±1.03	1.1-6.9	4.8 ± 1.1	<.001
Üre, mg/dl	22-116	37± 14	13-82	32± 9	A.D.
Kreatinin, mg/dl	0.5-1.4	0.89 ± 0.18	0.4-11	0.78 ± 0.75	A.D.
AKŞ, mg/dl	65-266	113 ± 33	66-325	116± 42	A.D.
TK, mg/dl	108-336	207 ± 55	121-365	209± 48	A.D.
Trigliserid, mg/dl	61-680	202± 138	18-497	159± 88	A.D.
YYL-K, mg/dl	29-82	43 ± 10	25-111	46 ± 11	A.D.
DYL-K, mg/dl	61-226	131± 43	66-325	137 ± 42	A.D.
Hgb, mg/dl	10 -18.3	14 ± 2	6-18	14 ± 2	A.D.

*Student t test ve Mann-Whitney U test, # Kikare tseti A.D: Anlamli değil, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, E: Erkek, DYL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, Hb: Hemoglobin,VKİ: Vücut kitle indeksi, TK: Total kolesterol, YYL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

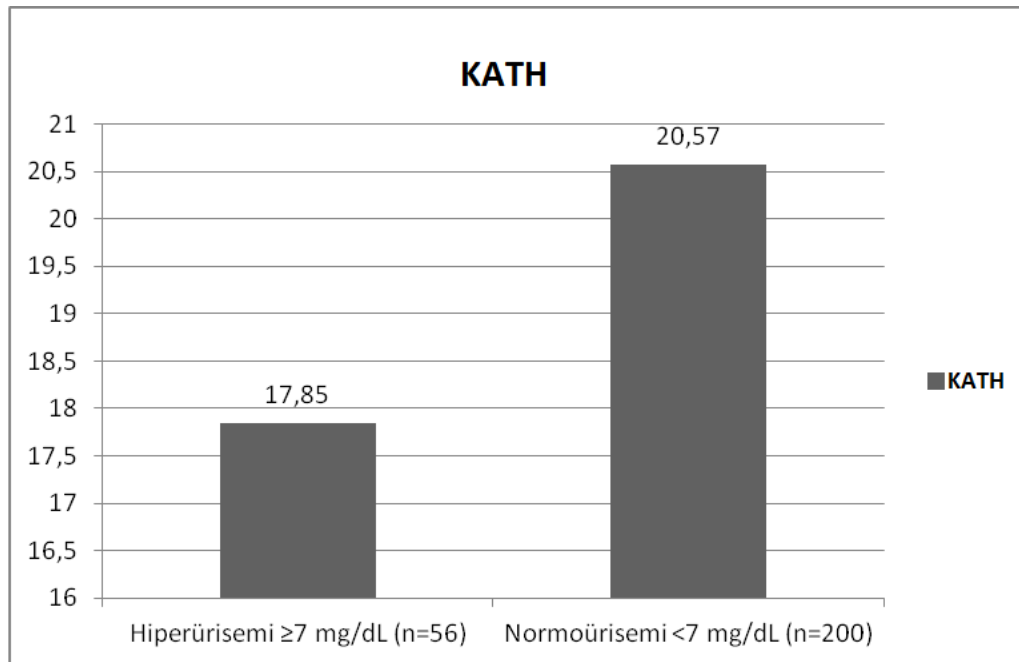
Hiperürisemik ve normoürisemik grup egzersiz parametreleri yönünden karşılaştırıldığında istirahat kalp hızı, kalp hızı, ST depresyonu, istirahat 1. dk kalp hızı, İstirahat sistolik ve diastolik kan basıncı, pik sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı yönünden fark yoktu.(tüm p değerleri>0.05). Metabolik ekivalant iş değerleri (8.7 ±2.5'e karşın 9.1±2.3, p=0.001) pik kalp hızı (145.4 ± 19.2'ye karşın 147.3 ± 22.5, p=0.001) kalp hızı rezervi(62 ± 18.9 e karşın 62.6 ± 20.6, p<0.001) ve KATH (17.85 ±7.5 e karşın 20.57 ±12, p<0.001) (Grafik 3) anlamında hiperürisemik grup değerleri normoürisemiklere göre daha azdı.(Tablo 2).

Tablo 2: Hiperürisemik ve normoürisemik grubun egzersiz özellikleri

Değişken	Min-Max	Hiperürisemili grup (n=56)	Min-Max	Normoürisemili grup (n=200)	P value
Metabolik ekivalant	4.7-14.1	8.7 ± 2.5	2.2-15.3	9.1 ± 2.3	0.001
Pik kalp hızı	108-181	145 ± 19	100-214	147 ± 23	0.001
İstirahat KH	62-134	83 ± 16	56-126	85 ± 15	A.D.
KHR	25-104	62 ± 19	14-139	63 ± 21	0.001
ST Depresyonu	0.5-3.5	1.73 ± 0.7	0-9.40	1.57 ± 1.1	A.D.
İstirahat 1.dk KH	88-173	129 ± 20	75-203	127 ± 21	A.D.
İstirahat SKB	102-185	142 ± 21	89-197	138 ± 20	A.D.
İstirahat DKB	54-108	80 ± 13	51-115	80 ± 11	A.D.
Pik SKB	146-249	198 ± 22	125-254	191 ± 27	A.D.
Pik DKB	65-128	85 ± 11	61-121	83 ± 12	A.D.
KATH	3-32	18 ± 8	4-52	20 ± 12	0.001

Student t test ve Man-Whitney U test, A.D: Anlamli değil, KH: Kalp Hızı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, KATH: Kalp atımı toparlanma hızı, KHR: kalp hızı rezervi

Grafik 3: Hiperürisemik ve normoürisemik grubun KATH değerleri



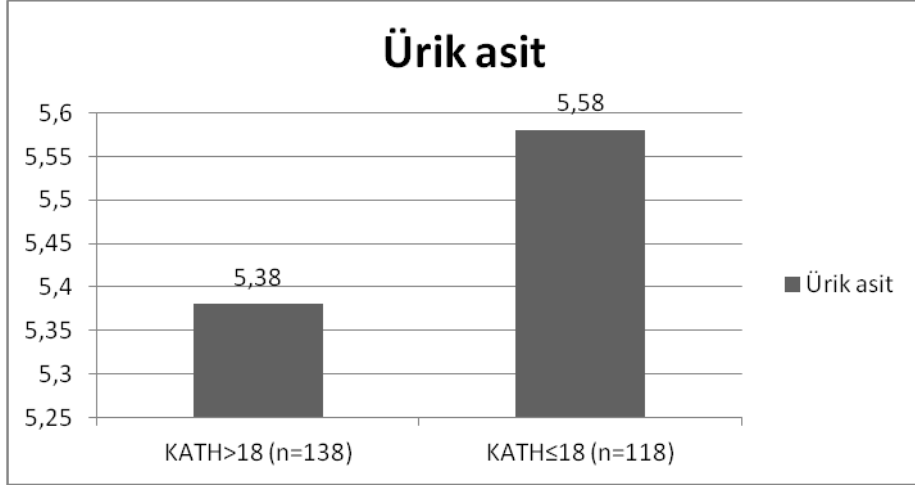
Anormal KATH olanlar 71(%60.1) i erkek toplam 118 idi. Normal KATH olanlar ise 80(57.9) i erkek toplam 138 idi. Her iki grup arasında cinsiyet, yaş, VKİ, ürik asit, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, hemoglobin değerleri benzerdi (tüm p değerleri> 0.05)(Tablo 3) (Grafik 4)

Tablo 3: Kalp Atımı toparlanma hızına göre iki gurubun antropometrik ve biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	Min-Max	Normal KATH KATH>18 (n=138)	Min-Max	Anormal KATH KATH≤ 18 (n=118)	P value*
Cinsiyet, E (%)#		80 (57.9)		71(60.1)	A.D.
Yaş, yıl	33-75	56 ± 9	33-75	60 ± 9.6	A.D.
VKİ, kg/m ²	19-41	28 ± 4	22-45	30 ± 4.3	A.D.
Ürik asit, mg/dl	1.1-9.7	5 ± 2	2-13	6 ± 2	A.D.
Üre, mg/dl	17-67	32 ± 9	13-116	34 ± 12	A.D.
Kreatinin, mg/dl	0.4-1.4	0.74 ± 0.18	0.40-11.00	0.88 ± 0.2	A.D.
AKŞ, mg/dl	66-325	113 ± 38	65-291	119 ± 43	A.D.
TK, mg/dl	121-361	212 ± 48	108-365	205 ± 50	A.D.
Trigliserid, mg/dl	18-680	167 ± 101	30-644	170 ± 103	A.D.
YYL-K, mg/dl	29-111	46 ± 12	25-82	45 ± 10	A.D.
DYL-K, mg/dl	42-267	138 ± 43	61-262	132 ± 40	A.D.
Hgb, mg/dl	6.1-18.3	14 ± 2	8.2-14.7	14 ± 1	A.D.

*Student t test ve Mann-Whitney U test, # Kikare testi, A.D: Anlamli değil, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, E: Erkek, DYL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, Hb: Hemoglobin, VKİ: Vücut kitle indeksi, TK: Total kolesterol, YYL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Grafik 4: Anormal KATH olan ve olmayanların kan ürik asit düzeyleri



Anormal KATH olan ve olmayan grup egzersiz parametreleri yönünden karşılaştırıldığında istirahat kalp hızı, kalp hızı, ST depresyonu, istirahat 1. dk kalp hızı, İstirahat sistolik ve diastolik kan basıncı, pik sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı yönünden fark yoktu.(tüm p değerleri>0.05). Metabolik ekivalant iş değerleri(8.1 ± 2.4 'e karşı 9.5 ± 2.4 , $p=0.001$) pik kalp hızı (141 ± 20 'ye karşı 151 ± 21 , $p=0.001$) kalp hızı rezervi (54 ± 18 'e karşı 69 ± 19 , $p<0.001$) ve KATH (12 ± 4.5 'e karşı 36.1 ± 9 , $p<0.001$) anlamında hiperürisemik grup değerleri normoürisemiklere göre daha azdı.(Tablo 4).

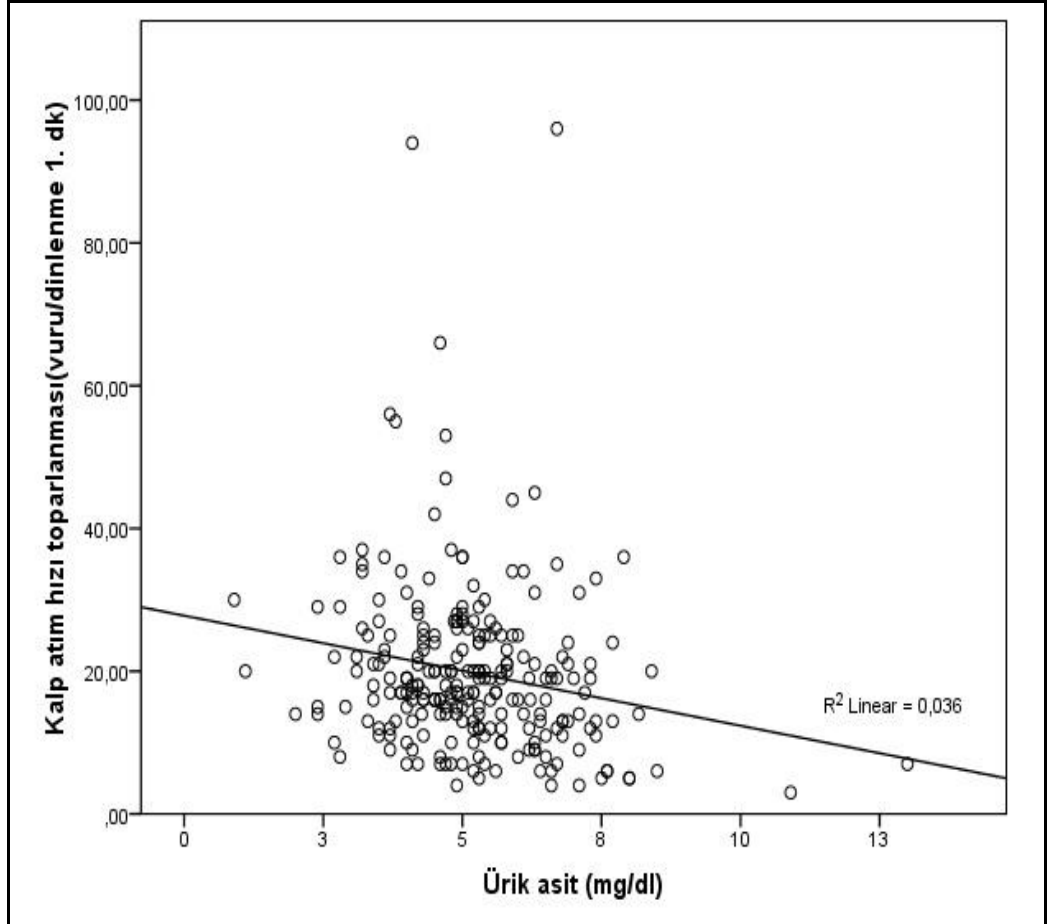
Tablo 4: Kalp Atımı toparlanma hızına göre iki gurubun egzersiz özellikleri

Değişkenler	Min-Max	Normal KATH KATH>18 (n=138)	Min-Max	Anormal KATH KATH≤ 18 (n=118)	P value*
Metabolik ekivalant	2.2-15.3	10 ± 2	2.4-14.6	8 ± 2	0.001
Pik kalp hızı	100-206	151 ± 21	100-214	141 ± 20	0.001
İstirahat kalp hızı	56-126	82 ± 14	56-134	86 ± 15	A.D.
KHR	28-134	69 ± 19	14-139	54 ± 18	0.001
ST Depresyonu	0-9.40	1.63 ± 1.1	0- 4.6	2 ± 0.9	A.D.
İstirahat KH, 1.dk.	75-171	125 ± 20	90-203	128 ± 20	A.D.
İSKB	89-197	135 ± 19	93-193	143 ± 21	A.D.
İDKB	51-111	80 ± 11	52-115	80 ± 13	A.D.
Pik SKB	125-253	190 ± 26	129-254	195 ± 27	A.D.
Pik DKB	59-124	83 ± 10	56-129	83 ± 11	A.D.
KATH	19-60	36 ± 9	3-18	12 ± 4	0.001

Student t test ve Mann-Whitney U test, A.D: Anlamli değil, KH: Kalp Hızı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, KATH: Kalp atımı toparlanma hızı, KHR: kalp hızı rezervi

Korelasyon analizi yapıldığında ürik asit ile KATH arasında istatistiksel olarak anlamlı ama zayıf negatif bir korelasyon vardı ($r = -0.191$, $p = 0.003$, grafik 5).

Grafik 5: Ürik asit ile Kalp Atım Toparlanma Hızı (KATH) arasındaki ilişki
Pearson analizi $r = -0.191$, $p = 0.003$



Ürik asit düzeyi ile KATH arasındaki lineer regresyon analizi sonucunda ise anlamlı ilişki vardı. (unstandartized Beta \pm SE: -0.024 ± 0.008 , $p = 0.003$ GA: -0.039 ve -0.008 arası, tablo 5)

Tablo 5: Ürik asit düzeyi ile KATH arasındaki lineer regresyon analizi

	Unstandartized Beta ± standart hata	t	P değeri	Güvenlik aralığı
Ürik asit	-0.024 ± 0.008	-3.026	0.003	-0.039 ve -0.008

Tablo 6. Hiperürisemi ve aterosklerotik risk faktörlerine göre anormal ve normal KATH'nın belirleyici parametrelerinin logistik regresyon analiz sonuçları

Değişkenler	Anormal KATH (n=118)	Normal KATH (n=138)	P value	Odds ratio	Güvenlik aralığı
Erkek cinsiyet, n(%)	71 (60.1)	80 (57.9)	0.649	1.21	0.65-1.74
Diyabet, n(%)	35 (29.6)	20 (14.5)	0.038	2.41	1.17-4.42
Dislipidemi, n(%)	34 (28.8)	39 (28.2)	0.195	0.54	0.34-1.71
Hipertansiyon, n(%)	44 (37.2)	34 (24.6)	0.044	1.85	1.1-3.56
Sigara, n(%)	30 (25.4)	22 (15.9)	0.029	1.71	1.1-3.2
Hiperürisemi, n(%)	32 (27.1)	24 (17.3)	0.003	1.85	1.1-3.1

Hiperürisemi ve aterosklerotik risk faktörlerine göre anormal ve normal KATH'nın belirleyici parametrelerinin logistik regresyon analizi ile bakıldığında, diyabetes mellitus (OR: 2.41, p=0.038, GA:1.17-4.42), hipertansiyon (OR: 1.85, p=0.044, GA:1.1-3.56), sigara (OR: 1.71, p=0.029, GA:1.1-3.2) ve hiperürisemi (OR: 1.85, p=0.003, GA:1.1-3.1) başlıca anormal KATH'nın öngördürücüleri idi. Erkek cinsiyetin ve dislipideminin öngördürücü özelliği yoktu. (Tablo 6).

5.TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hastaların %21,5'inde hiperürisemi tespit edildi. Hiperürisemi düzeyleri erkeklerin %27.8'inde, kadınların ise %13.3'ünde normal değerlerin üstünde kaydedildi. Türk toplumunda erkekler de kadınlara göre ürik asit ortalama değerleri %20 oranında daha fazla bulunmuştur. Kadınlar da hiperürisemi erkekler göre daha az oranda olmasına rağmen koroner arter hastalığı ile daha ilişkili bulunmuştur (Hergenç G.2004). Bu nedenle bizim serimizde de erkeklerde daha fazla görülmesi literatüre uygundur.

Üniversite hastanemizin efor testi ünitesinde egzersiz sonrası soğuma dönemi kullanılmadan olgularımız oturur veya yatar pozisyonda dinlenme fazı kayıtları alınmakta olduğu için, biz literatüre uygun olarak anormal kalp hızı toparlanma değerini 18 vuru/dk ve altı olarak aldık (Ghaffari S. 2011, Watanabe J. 2001, Tigen K. 2009). Çalışmamızda hiperürisemili hastaların kalp atımı toparlanma hızı (KATH) ile ilişkili olduğunu belirledik ($p<0,05$). Hastaların 138 (Erkek:80, Kadın:58)'i KATH 18'den büyük, 118 (Erkek:71, Kadın:47)'i KATH 18 ve altındaydı. Yaptığımız çalışmada, ürik asit düzeyleri ile KATH arasında ilişki saptandı. Hiperürisemi olan ve olmayan hastalar arasında antropometrik ve biyokimyasal değerleri istatistiksel olarak benzerdi, bu da bizim çalışmamızın verilerini daha geçerli kılmaktadır.

Pik kalp hızı, kalp hızı rezervi ve KATH rutin pratikte kalbin kronotropik cevabını değerlendirmekte kullanılan parametrelerdir (Metra M. 2000, Iellamo F. 2000). Bu parametrelerin hiperürisemi grubunda benzer olarak anormal cevapları olması kan ürik asit ve hiperürisemiye eşlik eden metabolik sendrom komponentlerinin bu olgularda daha fazla bulunması ile ilgiliydi. Çalışmamızın verilerine göre hiperürisemisi olan olgularda pik kalp hızı, kalp hızı rezervi, egzersiz kapasitesi ve KATH değerleri daha düşüktü. Logistik regresyon ve lineer regresyon analizlerimizde de bu ilişki doğrulandı. Hiperürisemi olan ve olmayanlarda egzersiz testine kan basıncı cevabı anlamında fark yoktu. Bu bulgular hiperürisemi ile kalbin azalmış kronotropik ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda anormal KATH hızı olan olgu sayısı 118 idi ve bu olgular özellikle koroner arter hastalığı olan ancak metabolik sendrom komponentleri olan

olgulardan oluşmaktaydı. Anormal KATH olan ve olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, VKİ ve biyokimyasal değerler benzerdi. Bu nedenle çalışma sonuçlarını analizinde anormal KATH olanlar ve olmayanlar arasında yaptığımız karşılaştırmalar çalışmamızın sonuçlarının yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır. Bu karşılaştırma sonucunda egzersiz testi kronotropik cevabı olarak yukarıda bahsettiğimiz pik kalp hızı, kalp hızı rezervi değerleri de iki grup arasında belirgin olarak farklıydı. Anormal KATH olanların egzersiz kapasitelerinin daha düşük olması kronotropik yetersizlik ile kondisyon arasındaki ilişki ile açıklanabilir (Metra M. 2000, Iellamo F. 2000).

Bulgularımız KATH'nın sadece yaş, diabetes mellitus, metabolik sendrom, sigara, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, otonomik nöropati gibi literatürde bilinen sebeplerin dışında, yüksek ürik asit düzeyleri ile de ilişkili olduğunu desteklemektedir. Hiperüriseminin vasküler endotel üzerinde zararlı etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı için bir predispozan faktör olarak gösterilmiştir. Bu ilişki komplekstir ve farklı mekanizmalar olduğu ileri sürülmüştür. Ürik asidi aterosklerotik risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Artmış ürik asit düzeylerinin yüksek hücre içi oksidatif stres sonucu inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve antiproliferatif etkileri olduğu bilinmektedir (Cheng T.H. 2010).

Artmış ürik asit düzeyleri oksidatif stres ile endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Ancak çalışmamızda bilinen koroner arter hastalığı özellikle dışlanan bir kriter olması, bu oksidatif stresin potansiyel olarak sadece endotel hücrelerine değil aynı zamanda otonomik refleks mekanizmalarında görev alan hücrelerde de olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bununla ilgili daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Serum ürik asit düzeyinin kardiovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Heinig M. 2006).

Yapılan bazı çalışmalarda, hiperürisemi, metabolik sendrom, renal ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (Ford E.S. 2007, Siu Y.P. 2006, Tuttle K.R. 2001). Hiperüriseminin obezite, hipertansiyon, YYL-kolesterol düşüklüğü, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve artmış insülin direnci gibi multipl

risk faktörleri ile ilişkili olduğu ve inme riskinde artış olduğu saptanmıştır (Lee J. 1995, Selby J.V. 1990). Açlık kan şekeri, trigliserit/YYL-kolesterol oranı, diyabet, endotel disfonksiyonu, yeni geçirilmiş myokardiyal enfarktüs öyküsüne sahip hastalarda düşük KATH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Georgoulas P. 2007, Seshadri N. 2003, Panzer C. 2002, Makimattila S. 2000, Singh J.P. 2000, Shishehbor M.H. 2004). Kan glukoz düzeylerinin KATH'nın azalmasına neden olduğunu ve diyabetiklerin anormal bir KATH ile birlikte olduğunu saptanmıştır (Seshadri N. 2003).

Yüksek ürik asit düzeylerinin endotel disfonksiyonu, antiproliferatif etki, yüksek hücre içi oksidatif stres ve subklinik ateroskleroz ile önemli derecede ilişkili olduğu bilinmektedir (Kaya E.B. 2010, Cheng T.H. 2010). Hiperürisemi'nin, renal vazokonstrüksiyon, sistemik hipertansiyon, tubulointerstisyel hasar, nitrik oksit sentaz yapımında azalma ve afferent arteriopatı'ye yol açtığı gösterilmiştir (Nakagawa T. 2006, Mazzali M. 2001, Corry D.B. 2008, Mazzali M. 2002).

KATH, basit bir prognostik bilgi olmasının yanı sıra değiştirilebilir bir risk faktörü de olabilir (Chacko K.M. 2008). Egzersiz yapmanın otonomik disfonksiyonu ve böylece de KATH'nı düzelttiği gösterilmiştir (Hao S.C. 2002). Düzenli egzersiz ile istirahat kalp hızı düşer ve daha yüksek KATH elde edilir (Mensink G.B. 1999, Bijnen F.C. 1996).

Biz bu çalışmamızı metabolik sendromlar diye ayrı bir grupta çalışmayı ve istatistiki olarak değerlendirmeyi düşünmedik. Bununla ilgili literatürlerde bazı çalışmalar olmasına rağmen hasta gruplarımızdan özelliklerine göre bu çalışma yapılabilir. Bu çalışma prospektif randomize kontrollü bir çalışma olarak tasarlansaydı daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Anormal KATH yaş, hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus'un yanı sıra hiperürisemi ile birlikte de bulunmaktadır. Ancak anormal KATH ye predispozan olan bu hastalıklar ile hiperürisemi arasında yakın bir birliktelik vardır. Ancak hiperürisemisi olanlarda her zaman bu ek predispozan hastalıklar eşlik etmeyebilir. Bu nedenle hiperüriseminin anormal KATH sebebi olarak değerlendirilmesi için ek çalışmalar yapılması gereklidir. Ayrıca, Anormal KATH kalbin azalmış kronotropik cevabı ve azalmış egzersiz kapasitesi ile birlikte daha sık görülmektedir. Hiperüriseminin azalmış kronotropik cevabını patofizyolojik olarak açıklamak için ek çalışmalar gereklidir.

7.KAYNAKLAR

ANKER S.D., DOEHNER W., RAUCHHAUS M., SHARMA R., FRANCIS D., KNOSALLA C. 2003. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*; 107: 1991-7.

ASHRAF M., SAMRA Z.Q. 1993. Subcellular distribution of xanthine oxidase during cardiac ischemia and reperfusion: an immunocytochemical study. *J Submicrosc Cytol Pathol* ; 25: 193-201.

BAYRAKTAR A., 2010. Hiperürisemi ve GUT, TEB Haberler,. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mart-Nisan 2010 sayı:2;22-25.

BERGAMİNİ C., CICOİRA M., ROSSİ A., VASSANELLİ C. 2009. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure *Eur J Heart Fail.* May;11(5):444-52.

BİJNEN F.C., FESKENS E.J., CASPERSEN C.J., 1996. Physical activity and cardiovascular risk factors among elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am J Epidemiol*;143:553-61.

BOS M.J., KOUDSTAAL P.J., HOFMAN A., WITTEMAN J.C.M., BRETELER M.M.B. 2006. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. The Rotterdam Study. *Stroke*;37:1503-1507.

CARNETHON, M.R., 2012. Correlates of heart rate recovery over 20 years in a healthy population sample. *Med Sci Sports Exerc.* **44**(2): p. 273-9.

CHACKO K.M., BAUER T.A., DALE R.A., 2008. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*;40:288-95.

CHENG T.H., LIN J.W., CHAO H.H., 2010. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol.*;139:42Y49.

CHENG Y.J., LAUER M.S., EARNEST C.P. 2003. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care*;26:2052-7.

CHONCHOL M., SHLÍPAK M.G., KATZ R., SARNAK M.J., NEWMAN A.B., SÍSCOVÍCK D.S., KESTENBAUM B., CARNEY J.K., FRIED L.F. 2007. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 50: 239-247

COLE C.R., BLACKSTONE E.H., PASHKOW F.J. 1999. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*;341:1351-7.

COLE C.R., FOODY J.M., BLACKSTONE E.H. 2000. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med*;132:552-5.

CORRY D.B., ESLAMÍ P., YAMAMOTO K., NYBY M.D., MAKINO H., TUCK M.L. 2008. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*; 26: 269-275.

CRÍSTINE E., BERRY M.H., JOSHUA M.H. 2004. Xantine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanism and pathophysiological implication. *J Physiol*; 555: 589-606.

DANTZLER W.H . 1996. Comparative Aspects of Renal Urate Transport ; 49 (6) : 1549-1551

DE SCHEERDER I., VAN DE KRAAY A.M., LAMERS J.M., KOSTER J.F., DE JONG J.W., SERRUYS P.W. 1991. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol*; 68: 392–95.

DESAI M.Y., PENA-ALMAGUER P., MANNTING F. 2001. Abnormal heart rate recovery after exercise as a reflection of an abnormal chronotropic response. *Am J Cardiol*;87:1164-69.

DÍAZ L.A., BRUNKEN R.C., BLACKSTONE E.H. 2001. Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*;37:1558- 64.

DOEHNER W., ANKER S.D. 2005. Uric acid in chronic heart failure. *Semin Nephrol. Jan*;25(1):61-6.

EDWARDS N.L. 2009. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol*;21(2):132-137.

FACCHINI F., CHEN Y.D.I., HOLLENBECK C.B., REAVEN G.M. 1991. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*;266:3008–3011.

FEIG D.I., JOHNSON R.J. 2003. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*; 42: 247-252

FEIG D.I., NAKAGAWA T., KARUMANCHI S.A., OLIVER W.J., KANG D.H., FINCH J., JOHNSON R.J. 2004. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*; 66: 281-287.

FEIG D.I., SOLETSKY B., JOHNSON R.J. 2008. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *JAMA*; 300: 924-932

FORD E.S., LI C., COOK S., CHOI H.K. 2007. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation*; 115: 2526-2532.

FREEDMAN D.S., WILLIAMSON D.F., GUNTER E.W. 1995. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*; 141:637-44.

FREEMAN J.V., DEWEY F.E., HADLEY D.M. 2006. Autonomic Nervous System Interaction With The Cardiovascular System During Exercise. *Progress in Cardiovascular Diseases*; 48:342-62.

GHAFFARI S., KAZEMI B., ALIAKBARZADEH P.. 2011. Abnormal heart rate recovery after exercise predicts coronary artery disease severity. *Cardiol J* ;18 (1):47-54.

GAGLIARDI A.C.M, MINAME M.H., SANTOS R.D. 2009. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*; 202:11-7.

GEORGOULIAS P., DEMAKOPOULOS N., ORFANAKIS A., 2007. Evaluation of abnormal heart-rate recovery after exercise testing in patients with diabetes mellitus: correlation with myocardial SPECT and chronotropic parameters. *Nucl Med Commun*; 28:165-71.

GOLDBOURT U., MEDALIE J., HERMAN J., NEUFELD H. 1980. Serum uric acid: correlation with biochemical, anthropometric, clinical and behavioral parameters in 10,000 Israeli men. *J Chron Dis.* 33: 435–443.

HAO S.C., CHAI A., KLIGFIELD P. 2002. Heart rate recovery response to symptom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. *Am J Cardiol*;90:763-5.

HEINIG M., JOHNSON R.J. 2006. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*; 73: 1059-1064

HERGENÇ G., ONAT A., TÜRKMEN S., UYAREL H., UZUNLAR B., YAZICI M. 2004. Toplumumuzda ürik asit düzeyleri . Metabolik sendromun bir belirleyicisi ve koroner arter hastalığının özellikle kadınlarda göstergesi. *Türk Kardiyoloji Derneği Araş.*; 32(2): 71-81.

HERMAN J.B., MEDALIE J.H., GOLDBOURT U. 1976. Diabetes, prediabetes and uricaemia. *Diabetologia*. 12: 47–52.

HIGGINS J.P., HIGGINS J.A. 2007. Electrocardiographic exercise stress testing: An update beyond the ST segment. *Int J Cardiol*;116:285-99.

HOZAWA A., FOLSOM A.R., IBRAHİM H., JAVIER NIETO F., ROSAMOND W.D., SHAHAR E. 2006. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis*;187(2):401-407.

IELLAMO F., LEGRAMANTE J.M., MASSARO M., 2000. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: a randomized, controlled study. *Circulation*;102:2588-92.

IMAI K., SATO H., HORI M., 1994. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*;24:1529-35.

JAGETHESAN R., KAUFMANN P.A., ROSEN S.D., 2005. Assessment of the long-term reproducibility of baseline and dobutamine- induced myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *The Journal Of Nuclear Medicine* Vol. 46 No. 2 February 2005.

JOUVEN X., EMPANA J.P., SCHWARTZ P.J., 2005. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*;352:1951-8.

KALYON S., UZUN H., HELVACI A., YENİCE N. 2011. Hipertansiyonun Hiperürisemi ile İlişkisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 27(3):138-143, 2011

KANBAY M., SOLAK Y., DOĞAN E., LANASPA M.A., COVIĆ A. 2010. Uric acid in hypertension and renal disease: The chicken or the egg? *Blood Purif*; 30: 288-295.

KAYA E.B., YORGUN H., CANPOLAT U. 2010. Serum uric acid levels predict the severity and morphology of coronary atherosclerosis detected by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis*;213:178-83.

KHOSLA U.M., ZHARIKOV S., FINCH J.L., NAKAGAWA T., RONCAL C., MU W. 2005. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 67: 1739–1742.

KİM S.Y., GUEVARA J.P., KİM K.M., CHOI H.K., HEIJAN D.F., ALBERT D.A. 2009. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*;61(7):885-92.

KUTZİNG M.K., FIRESTEİN B.L. 2008. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther*; 324: 1-7.

LAKKA T.A., LAUKKANEN J.A., RAURAMAA R., 2001. Cardiorespiratory fitness and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Ann Intern Med*;134:12-20.

LAUER M., FROELICHER E.S., WILIAMS M. 2005. Exercise testing in asymptomatic adults:A statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention.; *Circulation* 112;771-6.

LAUER M.S., FRANCIS G.S., OKIN P.M. 1999. Impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality. *JAMA*;281:524-9.

LEE J., SPARROW D., VOKONAS P.S., LANDBERG L., WEISS S.T. 1995. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin-resistance syndrome: the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*.;142:288-294.

LEHTO S., NISKANEN L., RONNEMAA T., LAAKSO M. 1998. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*; 29: 635–639.

LEMAITRE R.N., SISCOVICK D.S., RAGHUNATHAN T.E. 1999. Leisure-time physical activity and the risk of primary cardiac arrest. *Arch Intern Med*;159:686-90.

LEYVA F., ANKER S., SWAN J.W., GODSLAND I.F., WINGROVE C.S., CHUA T.P., STEVENSON J.C., COATS A.J.S. 1997. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart*; 18: 858-65.

LIU T.L., LIN M.W., HSIAO L.C., TSAI T.T., CHAN W.L., HO LT. 2006. Is hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome?. *J Chin Med Assoc*;69:104-9.

LIPINSKI J.M., VETROVEC G.W., FROELICHER V.F. 2004. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol*;93:445-9.

MADDOX T.M., ROSS C., HO P.M., MASOUDI F.A., MAGID D., DAUGHERTY S.L. 2008. The prognostic importance of abnormal heart rate recovery and chronotropic response among exercise treadmill test patients. *Am Heart J*;156(4):736-44.

MAKIMATTILA S., SCHLENZKA A., MANTYSAARI M. 2000. Predictors of abnormal cardiovascular autonomic function measured by frequency domain analysis of heart rate variability and conventional tests in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*;23:1686-93.

MAY P., SCHINDLER E. 1973. Methods and results of conservative treatment of uric acid stones. In: *Urinary Calculi. Recent Advances in Aetiology, Stone Structure and Treatment.* Edited by L. Cifuentes Delatte, A. Rapada and A. Hodgkinson. Basel: S. Karger,; 111.

MAZZALI M., KANELLIS J., HAN L., 2002. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*; 282: 991-997.

MELLEN P.B., BLEYER A.J., ERLINGER T.P. 2006. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Hypertension*; 48: 1037–1042.

MENSINK G.B., ZIESE T., KOK F.J. 1999. Benefits of leisure-time physical activity on the cardiovascular risk profile at older age. *Int J Epidemiol*;28:659-66.

METRA M., NODARI S., D'ALONIA A., BONTEMPI L. 2000. A rationale for the use of β -blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J*;139:511-21.

MICHAEL W.R. 2000. Uric acid: Is it a risk factor for cardiovascular disease? *Am J Cardiol*; 85: 1018-20.

MODAN M., HALKIN H., KARASIK A., LUSKY A. 1987. Elevated serum uric acid: a facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia*;30:713–718.

MORSHEDI-MEIBODI A., LARSON M.G., LEVY D. 2002. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events(The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*;90:848-52.

MULLER J.E. 1999. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J*;137 (4, pt2):S1-S8.

NAKAGAWA T., KANG D.H., FEIG D. 2006. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int*; 69: 1722-1725.

NAKAGAWA T., TUTTLE K.R., SHORT R.A., JOHNSON R.J. 2005. Fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol*; 1: 80-86.

NAN H., DONG Y., GAO W., TUOMILEHTO J., QIAO Q. 2007. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 76: 68–74.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). 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):3143–3421.

NEWMAN E.J., RAHMAN F.S., LEES K.R., WEIR C.J., WALTERS M.R. 2006. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*;22(1):79-82.

NİSHİME E.O., COLE C.R., BLACKSTONE E.H. 2000. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. JAMA

NUMATA T., MİYATAKE N., WADA J., MAKİNO H. 2008. Comparison of serum uric acid levels between Japanese with and without metabolic syndrome. Diabetes Res and Clin Pract;80:e1-5.

ONAT A., KELEŞ I., ÇETİNKAYA A., BAŞAR Ö., YILDIRIM B. 2001. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre, Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş; 29: 8-19.

ÖREN H., AYTEMİR K. 2008. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (Heart Rate Recovery): Klinik Kullanım ve Yöntemler. Turk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi Cilt 6, Sayı 3, 141-150.

PANZER C., LAUER M.S., BRİEKE A. 2002. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. Diabetes;51:803-7.

PİERPONT G.L., STOLPMAN D.R., GORNİCK C.C. 2000. Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity. J Auton Nerv Sys;80:169-74.

PİERPONT G.L., VOTH E.J. 2004. Assessing Autonomic function by analysis of heart rate recovery fromvexercise in healthy subjects. Am J Cardiol; 94:64-8.

PRİCE C.P., JAMES D.R. 1988. Analytical reviews clinical biochemistry: the measurement of urate. Ann Clin Biochem; 25:484-498.

ROCH-RAMEL F., GUİSAN B., DİEZİ J. 1997. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. J Pharmacol Exp Ther;280:839–845

ROCH-RAMEL F., GUÏSAN B. 1999. Renal transport of urate in humans . *News Physiol. Sci.* ;14 : 80-84

ROY D., PERREAULT M., MARETTE A. 1998. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol* ; 274: 692-699.

SAHEBJAMÍ H. 1998. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*; 113: 1604-8.

SARI I., AKAR S., PAKOZ B., ŞIŞMAN A.R., GÜRLER O., BİRLİK M. 2009. Hyperuricemia and its related factors in an urban population, Izmir, Turkey. *Rheumatol Int*;29(8):869–74.

SAUTİN Y.Y., NAKAGAWA T., ZHARÍKOV S., JOHNSON R.J. 2007. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/ nitrosative

SEARS C.E., CHOATE J.K., PATERSON D.J. 1998. Inhibition of nitric oxide syntase slows heart rate recovery from cholinergic activation. *J Appl Physiol*;84:1596-1603.

SEGHIERÌ G., MORUZZO D., FASCETTÌ S., BAMBİNÌ C., ANICHİNÌ R., DE BELLÌS A. 2002. Increase in serum uric acid is selectively associated with stroke in type 2 diabetes. *Diabetes Care*;25(6):1095.

SELBY J.V., FRIEDMAN G.D., QUESENBERRY C.P.J. 1990. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol.*;131:1017-1027.

SESHADRI N., ACHARYA N., LAUER S.M. 2003. Association of diabetes mellitus with abnormal heart rate recovery in patients without known coronary artery disease. *Am J Cardiol*;91:108-11.

SHANKAR A., KLEIN R., KLEIN B.E., NIETO F.J. 2006. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: Population-based cohort study. *J Hum Hypertens*; 20: 937-945.

SHETLER K., MARCUS R., FREOLICHER V.F. 2001. Heart rate recovery: Validation and Methodologic Issues. *J Am Coll Cardiol*;38:1980-7.

SHISHEBOR M.H., HOOGWERF B.J., LAUER M.S. 2004. Association of triglycerides-to-HDL cholesterol ratio with heart rate recovery. *Diabetes Care*;27:936-41.

SINGH J.P., LARSON M.G., O'DONNELL C.J. 2000. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*;86:309-12.

SIU Y.P., LEUNG K.T., TONG M.K., KWAN T.H. 2006. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*; 47: 51-59

SPENCER K. 1986. Analytical reviews in clinical biochemistry: The estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem*; 23:1-25.

STRAZZULLO P., PUIG J.G. 2007. Uric acid and oxidative stress: Relative impact on cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;17(6):409-14.
stress. *Am J Physiol Cell Physiol*; 293: 584- 596.

TAMBE A.A., DEMANY M.A., ZIMMERMAN H.A., MASCARENHAS E. 1972. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries a new angiographic finding. *Am Heart J*; 84: 66-71.

TİGEN K., KARAAHMET T., GÜREL E. 2009. The utility of heart rate recovery to predict right ventricular systolic dysfunction in patients with obesity. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* ;9(6):473-9.

TSOULİ S.G., LIBEROPOULOS E.N., MİKHAİLİDİS D.P., ATHYROS V.G., ELİSAF M.S. 2006. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*; 55: 1293-1301.

TUTTLE K.R., SHORT R.A., JOHNSON R.J. 2001. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol*; 87: 1411-1414.

VİVEKANANTHAN D.P., BLACKSTONE E.H., POTHİER C.E. 2003. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol*;42:831-8.

WATANABE J., THAMİLARASAN M., BLACKSTONE E., THOMAS J., LAUER M.S. 2001. Heart Rate Recovery Immediately After Treadmill Exercise and Left Ventricular Systolic Dysfunction as Predictors of Mortality The Case of Stress Echocardiography. *Circulation*; 104: 1911-6.

WRİGHTE P.A . 1995. Nitrogen excretion: Three end products, many physiological roles. *TheJournal of Experimental Bio.*;198 : 273-281

YILDIRIM A., ALTINKAYNAK K., AKSOY H., SAHİN Y.N., AKCAY F. 2004. Plasma xanthine oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities and uric acid levels in severe and mild pre-eclampsia. *Cell Biochem Funct.* 22: 213–217.

YOUN H.J., PARK C.S., MOON K.W. 2005. Relation between Duke Tredmil Score and coronary flow reserve using transesophageal Doppler echocardiography in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol*;98:403-8.