

## İzole koroner arter ektazisi olan hastalarda artmış serum ürik asit düzeyi

Elevated serum uric acid levels in patients with isolated coronary artery ectasia

Dr. Nihat Şen, Dr. Fırat Özcan, Dr. Belma Uygur, Dr. Tolga Aksu, Dr. İbrahim Akpınar,  
Dr. Serkan Çay, Dr. Mustafa Çetin, Dr. Erdoğan Sökmen, Dr. Mustafa Akçakoyun,  
Dr. Orhan Maden, Dr. Yücel Balbay, Dr. Ali Rıza Erbay

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

**Amaç:** Serum ürik asit (SÜA) düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, koroner arter ektazisi (KAE) olan hastalarda SÜA düzeyi incelendi.

**Çalışma planı:** Serum ürik asit düzeyleri koroner anjiyografi yapılan üç grup hastada ölçüldü. Bir grupta izole KAE saptanan 97 hasta (69 erkek, 28 kadın; ort. yaş 58.1±9.5), diğer bir grupta izole koroner arter hastalığı (KAH) saptanan 104 hasta (79 erkek, 25 kadın; ort. yaş 58.4±8.8), son grupta koroner arterleri normal bulunan 90 hasta (66 erkek, 24 kadın; ort. yaş 57.6±10.1) vardı. Koroner arter ektazisi, darlık yapan lezyon olmaksızın, koroner arter segmentinin normal komşu segmente göre 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlandı. Ektazik tutulumun ciddiyet ve yaygınlığına göre KAE'li hastalar ayrıca SÜA düzeyi açısından dört altgrupta incelendi.

**Bulgular:** Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içiciliği açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Serum ürik asit düzeyi KAE ve KAH grupları arasında anlamlı fark göstermezken ( $6.6\pm 1.9$  mgr/dl ve  $6.3\pm 1.9$  mgr/dl;  $p=0.184$ ), kontrol grubuna ( $5.4\pm 1.8$  mgr/dl) göre her iki grupta da anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Ayrıca, izole KAE varlığı ile SÜA düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu ( $r=0.625$ ;  $p<0.001$ ). Çokdeğişkenli lojistik regresyon analizinde, izole KAE ile SÜA düzeyi arasında bağımsız ilişki belirlendi (odds oranı 1.896; %95 güven aralığı 1.1048-1.5014;  $p<0.001$ ). Koroner arter ektazisinin ciddiyetine göre altgruplar arasında SÜA düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Çalışmamız KAE'li hastalarda SÜA düzeyinin arttığını gösteren ilk çalışmadır. Bulgularımız, endotel fonksiyonu ile SÜA düzeyi arasında ilişkiyi ortaya koyan önceki çalışmaların bulgularını desteklemektedir.

**Anahtar sözcükler:** Koroner arter hastalığı; endotel, vasküler; hiperürisemi/komplikasyon; ürik asit/kan; vazodilatasyon.

**Objectives:** It has been shown that serum uric acid (SUA) constitutes an important independent risk factor for cardiovascular disease. We investigated SUA levels in patients with coronary artery ectasia (CAE).

**Study design:** Serum uric acid levels were measured in three groups of patients who underwent coronary angiography. One group consisted of 97 consecutive patients (69 males, 28 females; mean age 58.1±9.5 years) with isolated CAE, another group included 104 patients (79 males, 25 females; mean age 58.4±8.8 years) with coronary artery disease (CAD), and finally 90 subjects (66 males, 24 females; mean age 57.6±10.1 years) with normal coronary arteries comprised the control group. Coronary artery ectasia was defined as a luminal dilatation of at least 1.5 times of the adjacent normal coronary segments, without any stenotic lesions. In addition, patients with CAE were assessed in four groups of severity and extension.

**Results:** The three groups were similar with respect to age, sex, body mass index, and the frequencies of hypertension, diabetes mellitus, and smoking ( $p>0.05$ ). The mean SUA level did not differ significantly between the CAE and CAD groups ( $6.6\pm 1.9$  mg/dl and  $6.3\pm 1.9$  mg/dl, respectively;  $p=0.184$ ); however, compared with the control group ( $5.4\pm 1.8$  mg/dl), SUA levels were significantly higher in both groups ( $p<0.001$ ). A significant correlation was found between the SUA level and the presence of isolated CAE ( $r=0.625$ ;  $p<0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis showed an independent relationship between isolated CAE and SUA (OR 1.896; 95% CI 1.1048-1.5014;  $p<0.001$ ). Serum uric acid levels did not differ significantly among the four subgroups of CAE severity.

**Conclusion:** Our study is the first to demonstrate significantly increased SUA levels in patients with isolated CAE. Our results support relevant data suggesting an association between endothelial function and the SUA level.

**Key words:** Coronary artery disease; endothelium, vascular; hyperuricemia/complications; uric acid/blood; vasodilation.

Geliş tarihi: 07.05.2009 Kabul tarihi: 10.07.2009

Yazışma adresi: Dr. Nihat Şen, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06100 Sıhhiye, Ankara. Tel: 0312 - 306 18 29 e-posta: nihatdrsen@yahoo.com

Ürik asit pürin metabolizmasının son yıkım ürünüdür. Birçok çalışmada serum ürik asit (SÜA) düzeyinin kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir; ancak, bu çalışmaların hiçbirinde olayın patogenezi hakkında aydınlatıcı bilgi sunulamamıştır.<sup>[1-3]</sup> Serum ürik asit düzeyi ile çeşitli yangı belirteçleri,<sup>[4]</sup> oksidatif stres<sup>[5]</sup> ve endotel disfonksiyonu gibi ateroskleroz belirteçleri arasında önemli ilişkiler olduğu bildirilmiştir.<sup>[6,7]</sup> Bir çalışmada hipertansiyondan bağımsız olarak yüksek SÜA düzeyinin aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> Altta yatan mekanizma ne olursa olsun, yüksek SÜA düzeyleri ateroskleroz riskini artırmaktadır.

Koroner arter ektazisi (KAE), koroner arterin normal arter çapına oranla bölgesel ya da yaygın olarak 1.5 kat ya da daha fazla genişlemesi olarak tanımlanır.<sup>[9]</sup> Bu durumun nedeni, olguların %50'sinde altta yatan ateroskleroz varlığı, %20-30'unda ise doğuştan anomalilerdir.<sup>[10-12]</sup> Çeşitli çalışmalarda KAE sıklığı %1.2-4.9 oranında bildirilmiştir.<sup>[9,13]</sup> Markis ve ark.<sup>[14]</sup> KAE'nin altında yatan histolojik değişimlerin, aterosklerotik lezyonlarda izlenen değişimlerle (yaygın hiyalinizasyon, intimal ve medial bozulma) eşdeğer olduğunu göstermişlerdir. Buna rağmen, tıkaçıcı koroner arter hastalarının bazılarında koroner ektazi görülürken, bazılarında görülmemesi netlik kazandırılması gereken bir konudur.

İzole KAE'nin SÜA düzeyi ile olan ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle, çalışmamızda izole KAE olan hastalarda SÜA düzeylerini araştırmayı hedefledik

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

**Hasta seçimi.** Nisan 2007-2008 tarihleri arasında hastanemizde koroner anjiyografi yapılan 8360 kişilik bir hasta serisinden izole KAE'li 97 hasta (69 erkek, 28 kadın; ort. yaş 58.1±9.5) ile çalışma grubu oluşturuldu. Aynı dönem içinde özellikleri KAE'li gruba benzer, fakat KAE olmayan 104 koroner arter hastasından (79 erkek, 25 kadın; ort. yaş 58.4±8.8) koroner arter hastalığı (KAH) grubu oluşturuldu. Ayrıca, koroner arterleri normal bulunan ardışık 90 kişiden (66 erkek, 24 kadın; ort. yaş 57.6±10.1) kontrol grubu oluşturuldu.

Tipik anjina olması veya koroner iskemi araştırması için invaziv olmayan yöntemlerin birinde şüpheli ya da pozitif sonuç alınması, koroner anjiyografi endikasyonu olarak belirlendi. Hipertansiyon varlığı, sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde,

diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması ya da hastaların antihipertansif ilaç kullanması olarak kabul edildi. Diabetes mellitus, açlık kan şekerinin 126 mgr/dl veya üzerinde olması veya halen antidiyabetik tedavi görme ya da diyet uygulama olarak tanımlandı. Tanı anında günde 10 ya da daha fazla sigara kullanan hastalar sigara içicisi olarak kabul edildi.

Sol ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, atriyal fibrilasyon, kalp kapağı hastalığı, miyokardiyal veya perikardiyal hastalıkların varlığı dışlama ölçütleri olarak alındı. Ayrıca, renal disfonksiyon (kreatinin >1.5 mgr/dl), hepatik disfonksiyon, hemolitik bozukluk, otoimmün bozukluk gibi eşlik eden yangılı hastalık, neoplastik hastalık, yakın zamanda önemli cerrahi geçirmiş olma ya da herhangi bir sistemik bozukluk olması da dışlama ölçütü olarak kabul edildi.

**Koroner arter ektazisi/anevrizması ve koroner arter hastalığı değerlendirilmesi.** Koroner anjiyografi 6 Fr sağ ve sol kalp kateteri ile, nitrogliserin kullanılmadan, Judkins tekniğine göre yapıldı. Anjiyogramlar 25 kare/milisaniye hızla DICOM dijital ortamına kaydedildi ve hastalar hakkında bilgi sahibi olmayan, koroner anjiyografide deneyimli iki anjiyografi uzmanı tarafından değerlendirildi. Koroner arter ektazisi, koroner arterin komşu koroner damarla karşılaştırıldığında 1.5 kat ya da daha fazla genişlemesi olarak tanımlandı.<sup>[15]</sup> Ektazinin ciddiyeti ektazik tutulumun yaygınlığına göre tanımlandı.<sup>[14]</sup> Azalan ciddiyet sıralamasına göre, iki ya da üç damarın yaygın ektazik tutulumu tip 1, bir damarda yaygın tutulum ve diğer bir damarda bölgesel tutulum tip 2, sadece tek bir damarda yaygın tutulum varlığı tip 3, bölgesel ya da segmental tutulum tip 4 olarak değerlendirildi.<sup>[14]</sup> En az bir damarda %20 veya daha fazla darlık olması KAH olarak tanımlandı.<sup>[16,17]</sup>

**Serum ürik asit düzeyinin belirlenmesi.** Kan örnekleri gece boyu aç kalan hastalarda koroner anjiyografinin hemen öncesinde, femoral kateter geçirildikten sonra alındı ve hemen sonra serum ve kan hücreleri 10 dakika süreyle 3000 g'de santrifüj edildi. Örnekler -70 °C'de bekletildi ve sonra analiz edildi. Serum ürik asit düzeyi klinik kimya otoanalizatöründe (Modular P, Roche Diagnostics, Almanya-İsviçre) enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

**İstatistiksel değerlendirme.** Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler

**Tablo 1. Grupların klinik ve laboratuvar özellikleri**

	KAE grubu (n=97)			KAH grubu (n=104)			Kontrol grubu (n=90)			p
	n	%	Ort.±SS	n	%	Ort.±SS	n	%	Ort.±SS	
Yaş			58.1±9.5			58.4±8.8			57.6±10.1	0.37
Cinsiyet										0.40
Erkek	69	71.1		79	76.0		66	73.3		
Kadın	28	28.9		25	24.0		24	26.7		
Hipertansiyon	47	48.5		43	41.4		45	50.0		0.32
Diabetes mellitus	14	14.4		17	16.4		13	14.4		0.58
Sigara içme	29	29.9		29	27.9		27	30.0		0.26
Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )			25.6±4.5			26.1±4.8			25.1±4.4	0.65
Hemoglobin (gr/dl)			14.0±1.6			13.6±1.3			13.5±1.2	0.28
Açlık kan şekeri (mgr/dl)			98.0±12.0			102.0±15.0			100.0±11.0	0.53
Total kolesterol (mgr/dl)			186.8±50.9			193.5±43.9			195.3±38.5	0.82
LDL-kolesterol (mgr/dl)			115.2±30.2			122.1±24.6			117.0±28.7	0.80
HDL kolesterol (mgr/dl)			44.2±11.4			44.8±10.6			45.7±9.8	0.82
Trigliserit (mgr/dl)			171.8±52.3			181.4±45.8			169.3±44.7	0.93
Kreatinin (mgr/dl)			1.04±0.28			1.03±0.23			0.97±0.15	0.80
Üre (mgr/dl)			30.9±9.2			31.9±9.4			32.1±10.0	0.54

KAE: Koroner arter ektazisi; KAH: Koroner arter hastalığı.

yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar parametrik ve non-parametrik değişkenler için sırasıyla tek yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis testi ile araştırıldı. Grup değişkenleri arasında parametrik ve non-parametrik değişkenlerin korelasyonu sırası ile Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile yapıldı. Serum ürik asit düzeyinin izole KAE ile ilişkili olup olmadığını belirlemede tekdeğişkenli analiz ve çokdeğişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Değişkenler yaş, cinsiyet, sigara kullanma, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, SÜA olarak belirlendi. Tüm hesaplamalar SPSS istatistiksel yazılım (SPSS for Windows, sürüm 10.0) programında yapıldı.

## BULGULAR

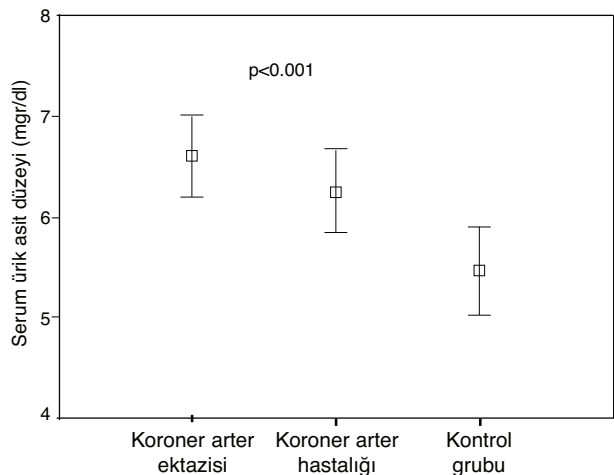
Çalışma gruplarının başlangıç özellikleri Tablo 1'de verildi. Yaş, beden kütle indeksi, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içiciliği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında laboratuvar özellikleri açısından da anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Serum ürik asit düzeyi açısından KAE ve KAH grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ( $6.6\pm1.9$  mgr/dl ve  $6.3\pm1.9$  mgr/dl;  $p=0.184$ ), kontrol grubuna ( $5.4\pm1.8$  mgr/dl) göre SÜA düzeyi hem KAE hem de KAH grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ; Şekil 1). Ayrıca, izole KAE varlığı ile SÜA düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu ( $r=0.625$ ;  $p<0.001$ ). Çokdeğişkenli lojistik regresyon analizinde, izole KAE ile SÜA düzeyi arasında bağımsız ilişki belirlendi (odds oranı 1.896; %95 güven aralığı 1.1048-

1.5014;  $p<0.001$ ). Koroner arter ektazisinin ciddiyetine göre altgruplar arasında SÜA düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Şekil 2).

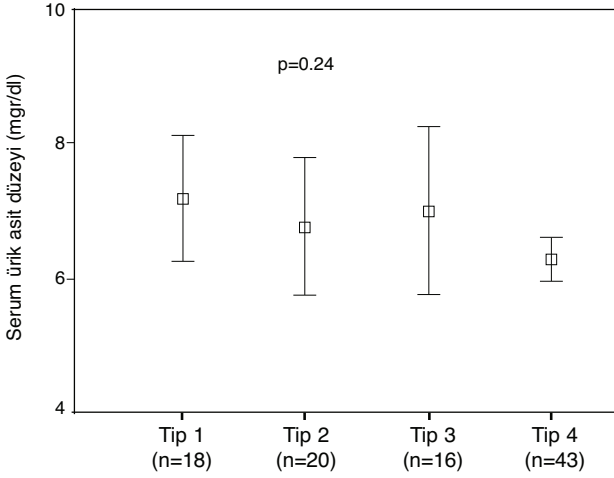
## TARTIŞMA

Çalışmamızda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SÜA düzeyinin KAE veya KAH olan hastalarda önemli oranda arttığını gözledik. Ancak, SÜA düzeyi ile KAE'nin yaygınlığı arasında ilişki bulunmadı.

Vazodilatör ve vazokonstriktör substratların sentez ve salınımının düzenlenmesi yoluyla koroner kan akımının sağlanmasında normal işleyişe sahip endotel anahtar rol oynar.<sup>[18]</sup> Güçlü vazodilatör etkiye sahip nitrik oksit endotelden salınır ve koroner kan



Şekil 1. Grupların serum ürik asit düzeyleri.



**Şekil 2.** Koroner arter ektazisinin şiddetine göre altgruplarda serum ürik asit düzeyleri.

akımında önemlidir.<sup>[19]</sup> Birçok çalışmada gösterildiği gibi, hiperürisemi vasküler endotelden salınan nitrik oksit miktarını azaltır.<sup>[20-22]</sup> Ürik asidin vasküler düz kaslarda ve endotelde oluşturduğu doğrudan etki nedeniyle, urat kristallerinden ve hastada hipertansiyon varlığından bağımsız olarak mikrovasküler hasar oluşur.<sup>[23]</sup> Bu hücre dışı bileşiğin hücre içi kompartmanları nasıl etkilediği bilinmemektedir. Renal tübüllerden ürik asit emiliminden sorumlu olan renal-urat anyon değişim taşıyıcıları (URAT-1) keşfedilmiştir.<sup>[24]</sup> Bu taşıyıcıların daha sonra endotel hücrelerinde ve renal aferent arteriyollerin vasküler düz kaslarında da bulunduğu anlaşıldığından sonra, ürik asidin zararlı etkilerinin diğer damar yataklarında meydana gelen hasarlanmalara benzer şekilde oluştuğu düşünülmektedir.<sup>[25]</sup>

Sadece KAH olanlarla karşılaştırıldığında, KAE bulunan hastaların brakial arterlerinde nitrat aracılı yanıtın azaldığı bildirilmiştir<sup>[26]</sup> ve SÜA düzeyi ile brakial arter akım-bağımlı dilatasyon arasındaki bağımsız ilişki, ürik asidin endotel fonksiyonları üzerinden koroner kan akımını etkileyebileceğini göstermiştir.<sup>[7]</sup> Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün kronik kalp yetersizliği olan hastalarda brakial arter akım-ilişkili dilatasyonu artırarak endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir;<sup>[21,27,28]</sup> böylece, düşük SÜA düzeylerine nazaran oksidatif stresin azaltılmasının daha önemli role sahip olduğu ortaya konmuştur.<sup>[28]</sup> Mekanizma ne olursa olsun, SÜA düzeyinin yüksek olması endotel disfonksiyonu varlığını göstermektedir. Çalışmamızda, kontrol grubu ile kıyaslandığında, KAE'li hastalarda saptanan yüksek SÜA düzeyi, endotel fonksiyonu ile SÜA düzeyi arasındaki iliş-

kiyi ortaya koyan önceki çalışmaların bulgularını desteklemektedir.<sup>[7,20-22,27,28]</sup>

Koroner arter ektazisinin histopatolojik özellikleri koroner ateroskleroza benzemektedir; bu nedenle, KAE'nin etyolojisine yönelik ortaya konan hipotezlerin vasküler endotel ve arteriyel duvarın biyolojik özelliklerinin etrafında gelişmesi şaşırtıcı değildir. Fakat, KAE'de görülen anormal lümenal dilatasyonun spesifik mekanizması halen bilinmemektedir. Ektazik segmentlerin histolojisine bakıldığında, yaygın aterosklerotik değişiklikler ve damar medya tabakasında bozulma gözlenmektedir.<sup>[29]</sup> Koroner arter ektazisi olan hastaların %50'sinden fazlasında koroner ateroskleroz vardır; ama bazen bağ doku hastalıkları ve vaskülitlerle beraber de görülebilir.<sup>[30,31]</sup> Bu nedenle, bu birliktelik KAE'nin KAH'nın bir varyantı olduğu düşüncesini desteklemektedir. Koroner arter ektazisi ayrıca koroner yavaş akım, koroner vazospazm, diseksiyon ve trombus oluşumu gibi mekanizmalarla kardiyo mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır.<sup>[30]</sup>

Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız SÜA düzeyi ile izole KAE arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Önceki çalışmalarda normal koroner arterlere sahip hastalarla kıyaslandığında, KAH bulunmayan KAE'li hastalarda akut koroner sendrom görülme sıklığı daha yüksektir.<sup>[14,32]</sup> Koroner arter ektazisi olan hastaların %29-39 kadarında eski miyokart enfarktüsü ve anjina pectoris öyküsü bulunduğu düşünüldüğünde,<sup>[32,33]</sup> prognozun daha kötü olabileceği sonucuna varılabilir. Yüksek SÜA düzeyi, KAE bulunan hastalarda oksidatif stresi artırarak akut koroner olay riskini artırıyor olabilir.

Çalışmamızda izole KAE bulunan hastalar ektazinin yaygınlığına göre dört altgruba ayrılmıştır. Serum ürik asit düzeyleri altgruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Bu durum SÜA düzeylerinin ektazinin ciddiyetinden çok, aterosklerotik süreç ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Fakat, altgruplar içindeki hasta sayıları böyle bir sonuca ulaşmak için göreceli olarak yetersizdir. Hasta sayısının az olması bu çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Çalışmadaki diğer bir sınırlama ise, normal koroner arterlerin, lümenin kontrast anjiyogramına göre tanımlanmasıdır. Bu durum altta yatan aterosklerotik plak varlığını gözden kaçırabilir.<sup>[34]</sup>

Sonuç olarak, çalışmamız, izole KAE olan hastalarda SÜA düzeyinde önemli oranda yükselme olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Bu hastalarda SÜA'nın

rolünün net olarak anlaşılması için hücresel düzeyde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:637-44.
- Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med* 1980;68:401-4.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131:7-13.
- Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006;27:1174-81.
- Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:288-91.
- Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, et al. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol* 2005;96:1576-8.
- Erdoğan D, Güllü H, Çalışkan M, Yıldırım E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* 2005;59:1276-82.
- Tavil Y, Kaya MG, Oktar SO, Şen N, Okyay K, Yazıcı HU, et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 2008;197:159-63.
- Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-8.
- Seabra-Gomes R, Somerville J, Ross DN, Emanuel R, Parker DJ, Wong M. Congenital coronary artery aneurysms. *Br Heart J* 1974;36:329-35.
- Björk VO, Björk L. Intramural coronary artery aneurysm. A coronary artery steal syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:0-2.
- Vieweg WV, Alpert JS, Hagan AD. Caliber and distribution of normal coronary arterial anatomy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1976;2:269-80.
- Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: a chronologic review of the literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations. *Clin Cardiol* 1998;21:157-60.
- Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976;37:217-22.
- Falsetti HL, Carrol RJ. Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest* 1976;69:630-6.
- DeRouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977;55: 324-8.
- Hoff HF, Beck GJ, Skibinski CI, Jürgens G, O'Neil J, Kramer J, et al. Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation* 1988;77:1238-44.
- Pohl U, Busse R. Endothelium-dependent modulation of vascular tone and platelet function. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl B:35-42.
- Parent R, Paré R, Lavallée M. Contribution of nitric oxide to dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Am J Physiol* 1992;262:H10-6.
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42.
- Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:221-6.
- Jaramillo M, Naccache PH, Olivier M. Monosodium urate crystals synergize with IFN-gamma to generate macrophage nitric oxide: involvement of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and NF-kappa B. *J Immunol* 2004;172:5734-42.
- Beck LH. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 1986;30:280-7.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-6.
- Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:132-7.
- Aksoy Y, Açıkgöz N, Sivri N, Barışkaner E, Aktürk E, Turhan H, et al. Decreased nitrate-mediated dilatation in patients with coronary artery ectasia: an ultrasonographic evaluation of brachial artery. *Coron Artery Dis* 2006;17:365-9.
- Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. 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;105:2619-24.
- George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, 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.
- Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78:136-41.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic

- Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-71.
31. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
32. Farto e Abreu P, Mesquita A, Silva JA, Seabra-Gomes R. Coronary artery ectasia: clinical and angiographic characteristics and prognosis. *Rev Port Cardiol* 1993;12:305-10. [Abstract]
33. Sadr-Ameli MA, Sharifi M. The natural history of ectatic coronary artery disease. *Iranian Heart J* 2001; 2:12-6.
34. Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol* 1979;44:39-45.