

حمض البول وعلاقته بالوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر

عند مرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي

خبرة مشفى الأسد الجامعي باللاذقية بين عامي 2002-2003

الدكتور حسام بله*

الدكتور عبد الناصر رضوان**

كنان منصور***

(قبل للنشر في 2004/3/7)

□ الملخص □

شملت الدراسة 70 مريضاً بقصور قلب احتقاني ناجم عن اعتلال عضلة قلبي توسعي بمختلف أسبابه (البدئية والثانوية) راجعوا مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال عام 2003. حيث خضع كل مريض لمجموعة من الاجراءات التشخيصية من فحص سريري دقيق ومجموعة من التحاليل المخبرية تشمل حمض البول. كما خضع كل مريض لإجراء ايكو قلب ودوبلر لتقييم وظيفة العضلة القلبية الانقباضية من خلال قياس الكسر القذفي EF والوظيفة الانبساطية من خلال قياس كل من E/A وزمن تقاصر الموجة E (DTE).

وقُسم المرضى إلى مجموعتين من حيث الوظيفة الانبساطية:

1- مرضى لديهم نموذج امتلاء تاجي تحددى Restrictive Mitral Filling Pattern (RMFP) وهم يحققون واحدا مما يلي: - إما $E/A < 2$.

- أو $E/A = (2-1)$ و $DTE > 140$ ميلي ثانية.

2- مرضى ليس لديهم نموذج امتلاء تاجي تحددى RMFP.

ثم قورنت مستويات حمض البول عند كل مجموعة فكانت النتائج التالية:

أن معظم أسباب قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال عضلة قلبية توسعي (البدئي والثانوي) كانت الأسباب الاقترارية وشكلت حوالي 85.71% من المرضى وكان 20% من المرضى لديهم نموذج امتلاء تاجي تحددى وكان تركيز حمض البول عندهم (1.14 ± 8.73) ملغ/100 مل $P > 0.5$ مع العلم ان التركيز المعياري لحمض البول (2.5 ± 4.5) ملغ/100 مل مع اهمال الفرق بين النساء والرجال.

وكان لقيم حمض البول عند هذه المجموعة علاقة عكسية مع DTE وعلاقة طردية مع نسبة E/A ولم نشاهد أية علاقة بين قيم حمض البول والكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF).

* أستاذ في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

** أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

*** طالب دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا

Uric Acid and Diastolic Function in Patient with Dilated Cardiomyopathy

Dr. Hussam Balleh*
Dr. Abd Elnaser Radwan**
KInan Mansour***

(Accepted 7/3/2004)

□ ABSTRACT □

This study included (70) patients of congestive heart failure as a result of dilated cardiomyopathy of different etiologies (primary – secondary) in Al-Assad University Hospital in Lattakia during 2003.

Every patient submitted to some diagnostic procedures as exact clinical examination and some laboratory examination as uric acid.

Patients were submitted to echo Doppler examination with measurement of mitral E wave and mitral A wave velocities, E/A ratio, E wave deceleration time DTE, ejection fraction. Patients were divided into two groups according to diastolic function.

First group: Patients with Restrictive Mitral Filling Pattern (RMFP), they were marked by either E/A ratio > 2 or E/A ratio = (1-2) and DTE < 140 mill seconds.

Second group: Patient without RMFP.

Uric acid levels were compared within each group and we got the following results: Most of congestive heart failure causes as a result of dilated cardiomyopathy (primary – secondary) were ischemic causes, about 85.71% and 20% of patients had Restrictive Mitral Filling Pattern and concentration of serum uric acid was [(8.73±1.14) mg/100 ml, P < 0.5], standard value [(4.5±2.5) mg/100 ml ((the difference between male and female was ignored)). Uric acid levels – in this group – was inverse relationship with declaration time of E wave and direct relationship with E/A ratio. There was no correlation between uric acid and Left Ventricular Ejection Fraction.

* Professor, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Assiastant Professor, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria .

*** Postgraduate Student, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria .

مقدمة:

تقسم اعتلالات العضلة القلبية التوسعية إلى مجموعتين من الأسباب: المجموعة الأولى هي اعتلالات العضلة القلبية التوسعية البدئية.

أما المجموعة الثانية فهي اعتلالات العضلة القلبية التوسعية الثانوية والتي من أهم أسبابها نقص التروية القلبية - الإصابة الرئوية للصمامات والعيوب الولادية غير المصححة [1].

يقيم عمل العضلة القلبية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي (الثانوي والبدئي) صدوياً بالإيكو - دوبلر من خلال الوظيفة الانقباضية التي يعبر عنها بالكسر القذفي للبطين الأيسر LVEF [2]، ومن خلال الوظيفة الانبساطية التي تقيم من خلال عدة مؤشرات صدوية منها تسجيل الجريان عبر الدسام التاجي بالدوبلر PW وقياس سعة كل من الموجة E والموجة A التاجيتين ثم حساب النسبة E/A وقياس زمن تقاصر الموجة E (DTE) [3].

ويعتبر حمض البول المصلي واحداً من عوامل الخطورة القلبية الهامة [4] والذي يشيع ارتفاعه عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي بأسبابه المختلفة (الثانوية والبدئية) [5]، وذلك لنقص إفرازه الكلوي وزيادة المنتجات الأزوتية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي بمختلف أسبابه (الثانوية والبدئية) [6-7].

ينتج حمض البول اعتباراً من الكزاننتين والهيبيوكزاننتين بواسطة أنزيم الكزاننتين أوكسيداز الذي يترافق فعله الأنزيمي بانتاج هام من الجذور الأوكسجينية الحرة التي تكون مسؤولة عن بدء تأذي الظهارية الوعائية [8]. كما أن أنزيم الكزاننتين أوكسيداز يتواجد في الخلايا الظهارية لأوعية القلب الصغيرة [9، 10] حيث يتفعل هذا الأنزيم في الخلايا الظهارية لأوعية القلب عند مستويات الأوكسجة المنخفضة [11، 12] لذا فإن الآليات الاستقلابية التي ينتج عنها حمض البول ربما يكون لها تأثير على وظيفة العضلة القلبية الانبساطية والانقباضية.

أهمية البحث:

تعتبر هذه الدراسة من الدراسات القليلة التي درست تأثير حمض البول المرتفع على وظيفة العضلة القلبية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي بأسبابه المختلفة (الثانوية والبدئية). ان معرفة العوامل التي تؤثر على كل من الوظيفة الانقباضية والانبساطية عند هؤلاء المرضى ربما يكون له دور في تحسين وظيفة العضلة القلبية وأداء القلب وبالتالي تخفيف معاناة المريض. لذا فهدفنا في هذا البحث البحث عن وجود علاقة بين قيم حمض البول المرتفعة مهما كان سببها وكل من وظيفة العضلة القلبية الانبساطية والانقباضية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي بمختلف أسبابه.

العينة وطريقة البحث:

أجريت الدراسة على /70/ مريض بقصور قلب احتقاني ناجم عن اعتلال عضلة قلبية توسعي بأسبابه المختلفة (الثانوية والبدئية)، راجعوا مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال عام 2003 وكان كل مريض يحقق الشروط التالية:

أعراض وعلامات قصور قلب احتقاني منذ أكثر من ستة أشهر مع علامات اعتلال عضلة قلبية توسعي صديوياً ووظيفة انقباضية أقل من 45% وكل مريض موضوع على معالجة نظامية لقصور القلب. واستبعد من الدراسة المرضى المصابون بالرجفان الأذيني أو أي اضطراب نظم آخر وذلك لأن تقييم الوظيفة الانبساطية بايكو القلب والدبلر بطريقتنا يحتاج لنظم جيبى. كما استبعد من الدراسة مرضى القصور الكلوي المزمن وذلك بسبب التداخل الكبير في العوامل المساهمة في حدوث قصور القلب الاحتقاني لديهم. كان كل مريض يخضع لمجموعة من الاجراءات التشخيصية المتنوعة من استجواب وفحص سريري دقيق وتخطيط قلب كهربائي وسحبت عينات دم صيامية لإجراء تحاليل دموية روتينية منها حمض البول - سكر الدم - كولسترول - شحوم ثلاثية، وأجري لكل مريض فحص كامل بالايكو - دوبلر الملون حيث قيس الكسر القذفي حسب طريقة سيمبسون، كما سجل الجريان عبر الدسام التاجي بالقطع القمي رباعي الأجواف بوضع مؤشر الدوبلر النبضي (PW) عند ذرى وريقتي الدسام التاجي وحسبت النسبة E/A وقيس زمن تقاصر الموجة E Deceleration Time.

ثم صُنف المرضى إلى مجموعتين من حيث الوظيفة الانبساطية:

-مرضى لديهم نموذج امتلاء تاجي تحديدي Restrictive Mitral Filling Pattern وهم يحققون واحداً مما يلي
أما $E/A < 2$ أو $E/A = (2-1)$ و $DTE > 140$ ميلي ثانية.
- ومرضى ليس لديهم RMFP (لا يحققون الشروط السابقة) وهم مرضى قد تكون وظيفتهم الانبساطية طبيعية أو مضطربة من نمط الاسترخاء المتأخر أو السواء الكاذب.

النتائج والمناقشة:

1- الصفات السريرية للمرضى الداخليين بالدراسة:

A- توزع المرضى من حيث العمر:

قسم المرضى من الناحية العمرية إلى مجموعتين من المرضى حسب الجدول التالي:

جدول رقم (1): يظهر المجموعات العمرية للمرضى.

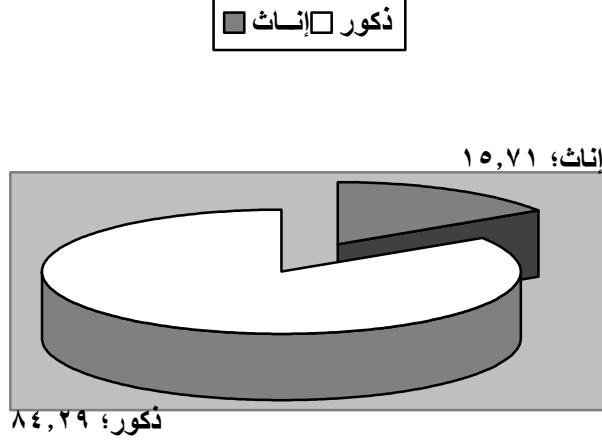
المجموعة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية (%)
60-50	47	67.14
70-61	23	32.86

كان وسطي العمر (6 ± 58.8) سنة $P > 0.5$ وهي المجموعة العمرية المعروفة كعامل خطورة قلبية

وعائية.

B- توزع المرضى من حيث الجنس:

بلغ عدد الذكور /59/ مريضاً ذكراً بنسبة 84.29%، وعدد الإناث /11/ أنثى بنسبة 15.71. يُبين الشكل رقم (1) توزع المرضى من حيث الجنس.



الشكل رقم (1): يظهر توزع المرضى بالنسبة للجنس.

من المخطط نجد أن نسبة إصابة الذكور إلى الإناث حوالي 1/5.

C- توزع المرضى من حيث سبب اعتلال العضلة القلبية التوسعي:

حيث تم تحديد سبب قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي اعتماداً على الاستجواب والسوابق المرضية واعتماداً على تخطيط القلب الكهربائي بالإضافة إلى معطيات الايكو - دوبلر وعندما كانت تفشل المعطيات السابقة في تحديد سبب اعتلال العضلة القلبية التوسعي كان يصنف ضمن اعتلال عضلة قلبية توسعي بدئي. ووزع المرضى اعتماداً على ذلك إلى المجموعات التالية:

الجدول رقم (2): يظهر توزع المرضى من حيث سبب الاعتلال.

النسبة المئوية (%)	عدد المرضى		
85.71	60	نقص تروية - احتشاء	أسباب افقارية
5.72	4	أسباب دسامية	أسباب لا افقارية
8.57	6	اعتلال عضلة قلبية توسعي بدئي	

من الجدول السابق نجد أن معظم أسباب اعتلال العضلة القلبية التوسعي هي الأسباب الافقارية 85.71% والتي كانت تشمل (نقص تروية قلبية - أو احتشاء عضلة قلبية).

D- توزع المرضى حسب درجة الزلة التنفسية حسب تصنيف NYHA:

الجدول رقم (3): يظهر توزيع المرضى حسب تصنيف NYHA .

درجة قصور القلب	عدد المرضى	النسبة المئوية (%)
I	7	10
II	32	45.71
III	26	37.15
IV	5	7.14

E- توزيع المرضى حسب تناولهم لأدوية قصور القلب الاحتقاني:

الجدول رقم (4): يظهر توزيع المرضى حسب تناولهم لأدوية قصور القلب الاحتقاني.

نوع الدواء	عدد المرضى	النسبة المئوية (%)
ACEI*	56	80
ARI**	14	20
Diuretic	70	100
B.Blocher	6	8.57
Digoxin	43	61.42

* ACEI: Angiotension-Converting Enzyme Inhibitor.

** ARB: Angiotension II receptor Inhibitor.

F- جدول يظهر بعض الصفات السريرية والمخبرية والصدوية للمرضى:

الجدول رقم (5): يظهر بعض الصفات السريرية والمخبرية والصدوية للمرضى.

P	المجال	الوسط الحسابي ± الاحراف المعياري	الصفة
0.5 >	(70-50)	(6±58.8)	1- العمر (سنة)
		(% 84.29)	2- الجنس الذكري (%)
0.497 >	(11.8-2.9)	(1.58±6.40)	3- حمض البول (ملغ/100مل)
0.5 >	(115-60)	(20±70)	4- النبض (نبضة/د)
0.4 >	(185-90)	(15±135)	5- الضغط الانقباضي
0.499 >	(45-15)	(7.49±36.53)	6- الكسر القذفي EF %
0.450 >	(2.2-0.49)	(0.44±1.17)	7- E/A
0.456 >	(300-90)	(47.67±180)	8- DTE

G- توزيع المرضى من حيث مستويات حمض لبول:

كانت قيمة حمض البول المعيارية (2.5±4.5) ملغ/100 مل مع اهمال الفرق بين النساء والرجال فكانت مستويات حمض البول المصلية حسب سبب قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال عضلة قلبية توسعي بأسبابه الإقفارية وغير الإقفارية على الشكل التالي:

الجدول رقم (6): يظهر توزع المرضى من حيث مستويات حمض البول.

أسباب لا اقفارية			أسباب اقفارية			
P	المدى range	mean±SD	P	المدى range	mean±SD	
0.5>	(7.5-3)	(1.48±4.67)	0.49	(11.8-5)	(1.46±6.67)	تركيز حمض البول (متوسط حسابي ± انحراف معياري) ملغ/100 مل
2.5±4.5) ملغ/100 مل			2.5±4.5) ملغ/100 مل			القيمة المعيارية ملغ

من الجدول السابق نجد أن مستويات حمض البول في المصل عند المرضى المصابين بقصور قلب احتقاني ناجم عن اعتلال عضلة قلبية توسعي اقفاري المنشأ كانت أعلى من مستويات حمض البول عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال عضلة قلبية توسعي غير اقفاري المنشأ.

H-value - كان معدل الكسر القذفي EF عند المرضى (mean±SD) مساوياً (36.33±7.49) %، $P > 0.449$

I - توزع المرضى حسب الوظيفة الانبساطية:

صنف المرضى حسب الوظيفة الانبساطية إلى مجموعتين:

الأولى: هي مجموعة المرضى ذوي الوظيفة الانبساطية المتدنية وهم الذين لديهم نموذج امتلاء تاجي تحديدي **Restrictive Mitral Filling Pattern (RMFP)**.

والمجموعة الثانية: هم الذين ليس لديهم نموذج امتلاء تاجي تحديدي (RMFP) إنما قد تكون وظيفتهم الانبساطية طبيعية أو مضطربة من نمط الاسترخاء المتأخر أو السواء الكاذب، ويبين الجدول التالي توزعهم:

جدول رقم (7): يظهر توزع المرضى حسب الوظيفة الانبساطية.

أسباب غير اقفارية		أسباب اقفارية		
النسبة المئوية %	عدد المرضى	النسبة المئوية %	عدد المرضى	
-	-	20	14	مع RMFP
14.28	10	65.72	46	بدون RMFP

ممن الجدول السابق نجد أن 20% من مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال عضلة قلبية توسعي بأسبابه المختلفة (الثانوية والبدئية) يحققون معايير الامتلاء التاجي التحديدي وكلهم من مجموعة المرضى المصابين بقصور قلب احتقاني ناجم عن اعتلال عضلة قلبية توسعي اقفاري المنشأ. حيث لم يحقق أي مريض من مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال عضلة قلبية توسعي لأسباب غير اقفارية معايير الامتلاء التاجي المحصور RMFP.

J- وكان مستوى حمض البول عند المرضى الذين يحققون معايير الـ RMFP

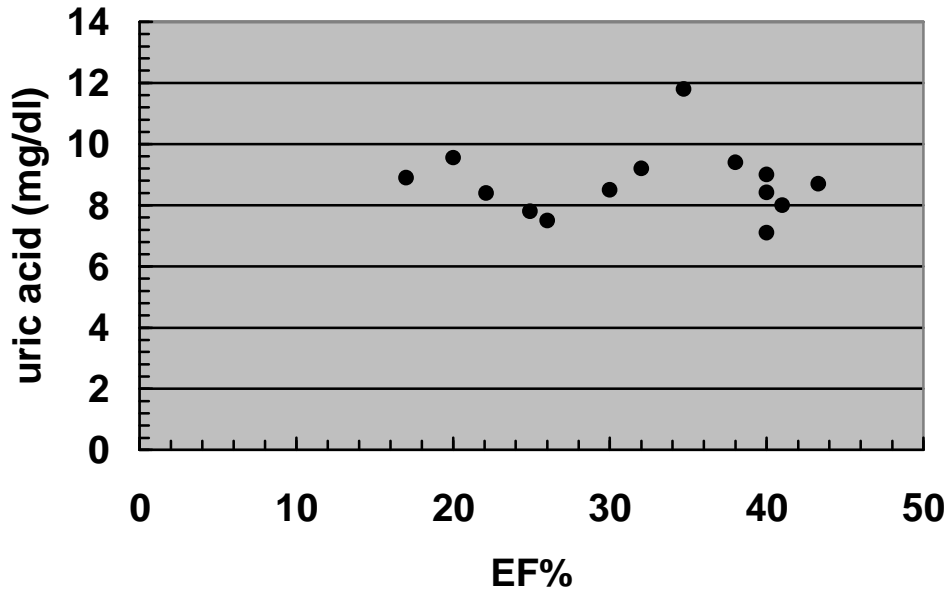
(1.14±8.73) ، المجال (11.8-7.1) ، $0.5 > P$ ،

مما سبق نجد أن مستويات حمض البول عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي بأسبابه الاقارية والذين يحققون معايير الـ RMFP أعلى منها بشكل واضح عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال عضلة قلبية توسعي اقاري المنشأ ولا يحققون معايير الـ RMFP والتي كانت:

(0.85±6.04) ، المجال (7.5-2.9) ، $0.5 > P$ ،

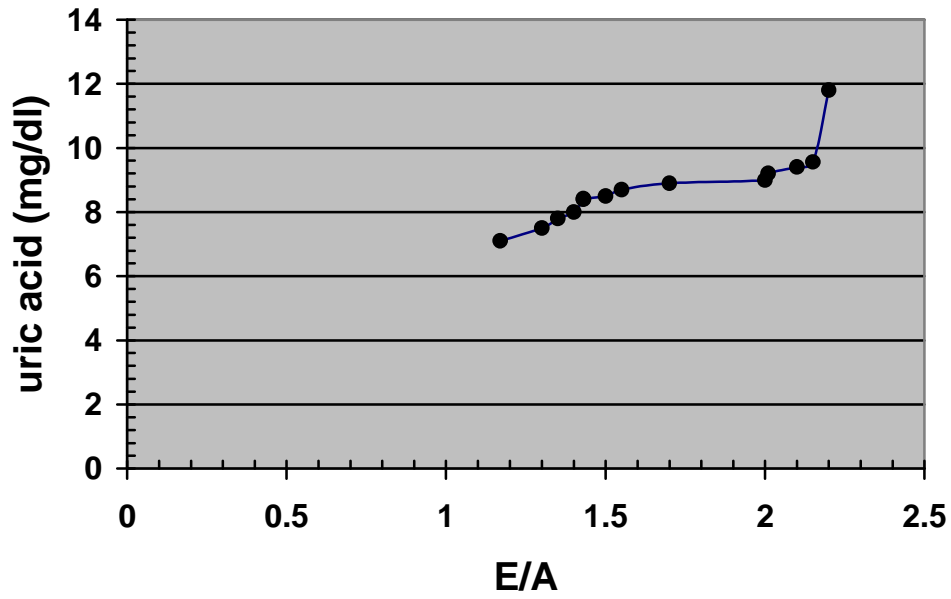
K- علاقة مستويات حمض البول عند المرضى الذين يحققون معايير الـ RMFP مع دلائل وظائف القلب:

a- مع الكسر القذفي EF:



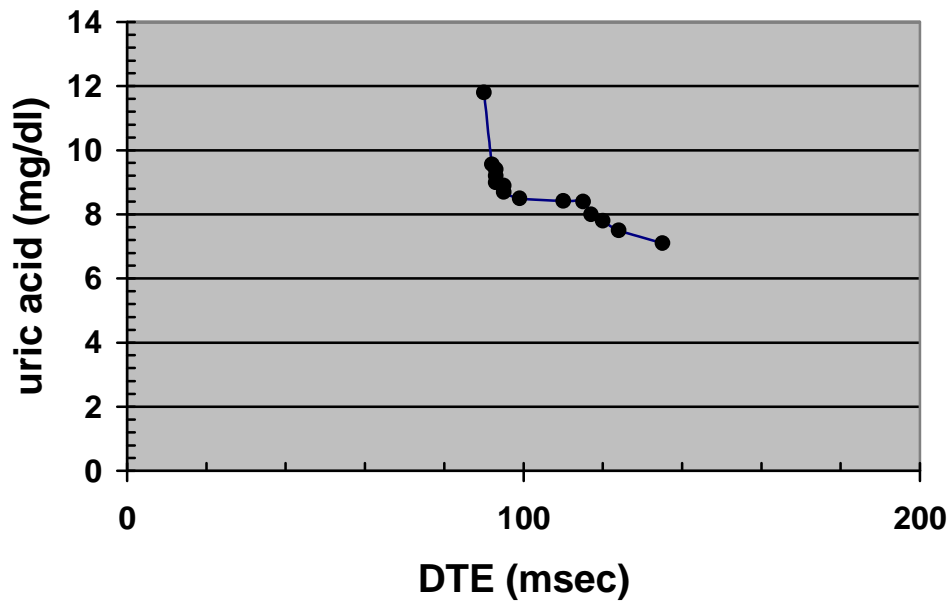
مخطط بياني رقم (1): يظهر العلاقة بين حمض البول والكسر القذفي $P < 0.488$, $r = -0.22$. من المخطط رقم (1) نلاحظ أنه لا يوجد علاقة واضحة بين مستوى حمض البول والوظيفة الانقباضية.

b- العلاقة مع نسبة E/A:



مخطط بياني رقم (2): يظهر العلاقة بين حمض البول والنسبة E/A - "P < 0.485, r = 0.34".
من المخطط رقم (2) نجد أنه كلما زاد تركيز حمض البول زادت النسبة E/A.

c- العلاقة مع DTE:



مخطط بياني رقم (3): يظهر العلاقة بين حمض البول والـ DTE - "P < 0.456, r = -0.26".
من المخطط السابق نجد أنه كلما زاد تركيز حمض البول المصلي ينقص الـ DTE.

بمقارنة المخططات البيانية (1) و(2) و(3) نجد أن القيم المرتفعة لحمض البول تسيء بشكل واضح لوظيفة العضلة القلبية الانبساطية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي الاقفاري المنشأ بينما لا نجد أية علاقة واضحة مع وظيفة العضلة القلبية الانقباضية. ويمكن أن تفسر النتائج على الشكل التالي: إن نقص الجريان الإكليلي ربما ينشط فعالية الكزانين أوكسيداز [13]، لذا لاحظنا ارتفاع قيم حمض البول عند المرضى المصابين بقصور قلب احتقاني نالٍ لاعتلال عضلة قلبية توسعي اقفاري المنشأ بالنسبة للمجموعة الأخرى كما يزداد انتاج الجذور الأوكسجينية الحرة التي تتفاعل مع النتريك أوكسيد NO لينتج عنها البيروكسي نترات Peroxynitrite وهو مركب لا يملك تأثيراً موسعاً وعائياً [14].

ففي دراسة أخرى تبين وجود علاقة عكسية بين الانتاج القلبي من النتريك أوكسيد والضغط في نهاية الانبساط للبطين الأيسر مما اقترح أن اعطاء النتريك أوكسيد مفيد لتحسين وظيفة البطين الأيسر في قصور القلب الاحتقاني بتحسين وظيفته الانبساطية [15]. من جهة أخرى لم يكن للنتريك أوكسيد Nitric Oxide تأثير واضح على الوظيفة الانقباضية في دراسات أخرى [16، 17]. وهذا يتوافق مع نتائجنا حيث أن ارتفاع قيم حمض البول تترافق بارتفاع تركيز الجذور الأوكسجينية الحرة التي تتفاعل مع النتريك أوكسيد وبالتالي انقاص تركيزه الذي يكون مسؤولاً عن التأثير السلبي على الوظيفة الانبساطية للعضلة القلبية.

الخلاصة والتوصيات:

- 1- إن الدراسات التي أجريت لمناقشة تأثير حمض البول المصلي على وظيفة العضلة القلبية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي (البدئي والثانوي) قليلة وتعتبر هذه الدراسة من أوائل الدراسات في هذا المجال.
- 2- لقد وجدنا علاقة عكسية واضحة بين مستويات حمض البول والوظيفة الانبساطية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلالات العضلة القلبية التوسعية الاقفارية المنشأ.
- 3- بينما لم نجد أية علاقة واضحة بين مستويات حمض البول والوظيفة الانقباضية لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي الاقفاري المنشأ.
- 4- إن هذه العلاقة بين مستويات حمض البول العالية والوظيفة الانبساطية صحيحة عند مرضى قصور القلب الاحتقاني الناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي الاقفاري المنشأ بغض النظر عن سبب ارتفاع حمض البول.
- 5- نقترح إجراء دراسات أخرى تبحث في علاقة حمض البول مع المشعرات الصودية الأخرى للوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر عند مرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي إقفاري المنشأ ومنها زمن الاسترخاء المتساوي الحجم IVRT والذي له أهمية كبيرة في تقييم الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر.
- 6- إن استخدام الألوبيورنيول الذي يثبط الكزانين أوكسداز وبالتالي يساهم نظرياً في تحسين أداء الخلايا الظهارية بانقاصه لانتاج الجذور الأوكسجينية الحرة المرافقة لتشكل حمض البول وبالتالي قد يُحسن الوظيفة الانبساطية بزيادة مستويات النتريك أوكسيد. لذا نقترح إجراء دراسات تبحث في تأثير استخدام الألوبيورنيول عند المرضى المصابين بقصور قلب احتقاني ناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي اقفاري المنشأ ولديهم مستويات عالية

من حمض البول ودوره في تحسين وظيفة العضلة القلبية الانبساطية في محاولة لإيجاد أدوية إضافية تحسن أداء العضلة القلبية عند مرضى قصور القلب الاحتقاني والناجم عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي اقفاري المنشأ وبالتالي تحسين الحالة العامة للمريض والتخفيف من معاناته وإطالة أمد حياته.

المراجع:

.....

1. Braun Wald E., 1997, Textbook of cardiovascular medicine, 5th edition, Saunders Company, U.S.A.
2. Talreja D, 2000, Efficient utilization of echocardiography for the assessment of left ventricular function. American heart J. USA, Vol. 139, No. 3: p(394-389).
3. Di Lenarda A, Sinagra G et al. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. JACC 1992, 22: 808-15.
4. NMS, Medicine, [edited by] Allen R. Myers – 3rd edition 1997.
5. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, et al. Uric acid in chronic heart failure a marker of chronic inflammation. Eur heart J 1998; 19: 1814-22.
6. Mace SE, Newman AJ, Liebman J. Impairment of urate excretion in patients with cardiac disease. Am J Dis Child 1984; 138: 1067-70.
7. Hayabuchi Y, Matsuoka, Akita H et al. Hyper uricemia in cyanotic congenital heart disease. Eur J Pediatr 1993; 152: 873-6.
8. Zwier J, Kupusamy P. Measurement of endothelial free radical generation evidences for mechanism of free radical injury in post-ischemic tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 4046-50.
9. Jarasch E, Grund C, et al. Localization of xanthine oxidase in mammary gland epithelium and capillary endothelium. Cell 1981; 25: 67-82.
10. Nees S, Gebes AL, Gerlach E. Isolation, identification, and continuous culture of coronary endothelial cells from guinea pig heart. Eur J Cell Biol 1981; 24: 287-97.
11. Hassoun PM, Yusuf, Shedd AI, et al. Regulation of endothelial xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase gene expression by oxygen tension. Am J Physiol 1994; 266: L163-71.
12. Sjöström M, Neglen J, Friden J, et al. Human skeletal muscle metabolism and morphology after temporary incomplete ischemia. Eur J Clin Invest 1982; 12: 69-79.
13. Huizer T, De Jong J, Nelson J. Urate production by human heart. J Mol Cell Cardiol 1989; 21: 691-5.

14. Miyamoto Y, Akaike T, Yoshida M, et al. Potentiation of nitric oxide mediated vasorelaxation by xanthine oxidase inhibitors. *Proc Soc Exp Biol Med* 196; 211: 366-73.
15. Recchia Fa, McConnel PL. Reduced nitric Oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of bacing-induced heart failure in the conscious dog. *Circ Res* 1998; 83: 969-79.
16. Mohan P, Brutsaert DL, Paulus WT, et al. Myocardial contractile response To nitric oxide and CGmp. *Circulation* 1996; 943:1223-9.
17. Cannon PJ, Yang X, Szabolcs MJ. The role of inducible nitric oxide synthase in cardiac allograft regaction. *Cardiovascu Res* 1998; 38: 6-15.