

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SERUM ÜRİK ASİT SEVİYESİNİN YOĞUN BAKIM
MORTALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. OSMAN SÜTCÜOĞLU

ANKARA
NİSAN 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SERUM ÜRİK ASİT SEVİYESİNİN YOĞUN BAKIM
MORTALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. OSMAN SÜTCÜOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MELDA TÜRKOĞLU AYBAR

ANKARA
NİSAN 2019

KABUL ve ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Osman SÜTCÜOĞLU
Baba Adı	Mehmet
Doğum Yeri/Tarihi	Sinop / 20.10.1988
Diploma Tarihi / Diploma No	01.07.2014 / 6698
Mezun Olduğu Fakülte	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:49
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Serum Ürik Asit Seviyesinin Yoğun Bakım Mortalitesi ile İlişkisi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Osman SÜTCÜOĞLU'nun " Serum Ürik Asit Seviyesinin Yoğun Bakım Mortalitesi ile İlişkisi" isimli tezi uzmanlık tezi olarak başarılı bulunmuş ve kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Doç. Dr. Melda TÜRKÖĞLU AYBAR

ÜYE

Prof. Dr. Şahender Gülbin AYGENCEL BIKMAZ

ÜYE

Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bu çalışmanın her aşamasında, gösterdiği sabır, verdiği emek için tez danışmanı hocam **Doç. Dr. Melda Türkoğlu AYBAR'a**

Eğitimime olan katkılarından dolayı başta, Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Turgay Arınsoy** olmak üzere tüm hocalarıma

Çalışmamın gerçekleşmesinde bana yardımcı olan **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Bilim Dalı'nın tüm akademik ve idari personeline**

Sevgi, anlayış ve özveriyle her an yanımda olan en büyük desteğim, eşim **Bengü SÜTCÜOğLU'na** en içten duygularımla teőekkürlerimi sunarım.

Dr.Osman SÜTCÜOğLU

Ankara, Nisan 2019

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri	3
2.3. Yoğun Bakım Mortalitesi ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler.....	5
2.3.1 Yoğun Bakımda Enfeksiyonun Mortaliteye Katkısı	5
2.3.2. Yoğun Bakımda Ek Komorbiditelerin Mortaliteye Katkısı	6
2.4 Ürik Asit	8
2.4.1. Ürik Asitin Antioksidan Etkileri	10
2.4.2. Ürik Asitin Oksidan Etkileri	11
2.4.3 Ürik asit ve Diğer Hastalıklar Arasındaki İlişki.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. VERİ ANALİZİ.....	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	27
6. KAYNAKLAR.....	34

ÖZET

Günümüzde yaşam süresinin uzaması ve artan kronik/akut hastalıklar sonucunda yoğun bakım gereksiniminde artış olmuştur. Artan bu gereksinim sonucunda yoğun bakımdaki tıbbi gelişmeler hızlanmakta ve yoğun bakım mortalitesinin azaltılması ana hedef olarak ortaya konmaktadır. Yoğun bakım pratiğinde çeşitli skorlama sistemleri, belirteçler kullanılmakta ve mortaliteyi ön gördürecek, tedavi seyrini değiştirebilecek moleküller araştırılmaya devam etmektedir. İdeal belirtecin ucuz, günlük pratikte kolay kullanılabilir olması gerekmektedir. Serum ürik asit seviyesine bakılması bu kriterleri karşılanması ve plazmadaki antioksidan kapasiteyi yansıtması nedeniyle yoğun bakım mortalitesini öngörmede kullanılabilir olarak gözükmektedir.

Bu amaçla; Ağustos 2016 –Ağustos 2018 yılları arasında İç hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen toplam 510 hastanın yatış anındaki serum ürik asit seviyeleri incelenmiş, ürik asit seviyesi ile yoğun bakım mortalitesi arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Hastaların altta yatan hastalıkları, yoğun bakım yatış tanıları, yatış süreleri ile ürik asit arasındaki ilişkinin araştırılması çalışma hedefi olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda, normal serum ürik asit seviyesi, cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak 3-7mg/dl olarak belirlenmiş olup, ürik asit seviyesinin düşük ve ya yüksek oluşunun yoğun bakım mortalitesini arttırdığı saptanmıştır. Güncel yoğun bakım takibinde kullanılan APACHE-II skoru ile serum ürik asit seviyesinin korele olduğu görülmüştür. Ürik asit seviyesinin 7.05 değerinin

mortaliteyi öngörme de %51 duyarlılığa ve %72 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.

Bu bulgular ışığında, hastanın yoğun bakıma kabulü anında bakılan serum ürik asit seviyesinin, yoğun bakım mortalitesinin ön gördürücü etkisi istatistiksel olarak ortaya koyulmuştur. Serum ürik asit seviyesinin yoğun bakım skorlama sistemleri içerisine entegre edilmesi mantıklı gözükmemektedir. Günlük olarak ürik asit seviyesinin takibinin mortaliteye etkisi, yatış anındaki ürik asit seviyesinin 30 ve 90 günlük mortaliteyi ön görmedeki katkısı konusunda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Nowadays, there has been an increase in the need for intensive care as a result of prolonged survival and increased chronic / acute diseases. As a result of this increasing need, medical developments in the intensive care unit are accelerated and the reduction of intensive care unit mortality is the main target. Various scoring systems, markers are used in intensive care practice, and molecules that can predict mortality and change the course of treatment continue to be investigated. The ideal marker should be cheap, easy to use in daily practice. Looking at the serum uric acid level seems to be useful in predicting intensive care mortality due to meeting these criteria and reflecting the antioxidant capacity in plasma.

For this purpose; The serum uric acid levels of 510 patients admitted to the Internal Medicine Intensive Care Unit between August 2016 and August 2018 were investigated and the relationship between uric acid level and intensive care mortality was tried to be demonstrated. The aim of the study was to investigate the relationship between the underlying diseases of the patients, the diagnosis of intensive care hospitalization, the duration of hospitalization and uric acid.

In our study, the normal serum uric acid level was determined to be 3-7 mg / dl, independent of age and sex, and low or high uric acid level was found to increase intensive care mortality. The APACHE-II score used in current intensive care follow-up was correlated with serum uric acid level. It was determined that

urinary acid level 7.05 had 51% sensitivity and 72% specificity in predicting mortality.

In the light of these findings, the predictive effect of serum uric acid level and intensive care mortality rate was determined statistically. It seems reasonable to integrate serum uric acid levels into intensive care scoring systems. Additional studies are needed to determine the effect of uric acid level on daily mortality and the contribution of uric acid level at the time of admission to predicting 30 and 90 days mortality.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
AMP	: Adenozin monofosfat
APACHE-II:	: Acute Physiology and Chronic Health Evolution
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
ATP	: Adenozin trifosfat
CRP	: C Reaktif Protein
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GKS	: Glaskow Koma Skoru
KBY:	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KBY:	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığının
LODS	: Logistic Organ Dysfunction Score
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Score
MPM	: Mortality Prediction Model
NO	: Nitrik oksit
RAAS	: Renin anjiotensin sistem aktivasyonu
SAPS-II:	: Simplified Acute Physiology Score
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score
SVO:	: Serebro Vasküler Olay
YB	: Yoğun Bakım

TABLÖLAR

Tablo 1. Yoğun Bakım Skörlama Sistemleri	4
Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri ve ölen ve yaşayan hastaların karşılaştırılması.....	21
Tablo 3. Yoğun bakım kabul anında bakılan biyokimyasal parametreler ile mortalite ilişkisi	22
Tablo 4. Yoğun bakımda gelişen sorunlar ve mortalite ilişkisi.....	22
Tablo 5. Ürik asit düzeyine göre hastaların karşılaştırılması	24
Tablo 6. YBÜ’de ölümlü belirleyen bağımsız faktörler.....	25

ŞEKİLLER

- Şekil 1. Ürik asit oluşum döngüsü 9
- Şekil 2. Ürik asit değeri ve yoğun bakım mortalitesinin karşılaştırıldığı ROC eğrisi..... 26



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürik asit, insan vücudunda purin metabolizmasının son ürünü olarak ortaya çıkmaktadır. Serum ürik asit seviyesi birçok faktörden etkilenmekte olup, ürik asit değerindeki temel değişimin nedeni fazla üretim veya renal fonksiyonlardaki değişimlerdir. Azalmış glomerüler filtrasyon, renal hipoperfüzyon, azalmış tubuler reabsorbsiyon ve eliminasyona bağlı olarak ürik asit seviyelerinde değişimler görülebilir (1) Normal ürik asit değeri olarak ufak farklılıklar olmasına rağmen, erkeklerde 3,4-7,2 mg/dl, kadınlarda 2.4-6,1 mg/dl kabul edilmiştir (2). Son yüzyılda değişen yaşama biçimi ile insanların ürik asit seviyesi artış göstermiş ve bu durumun mevcut hastalıklara olan ilişkisi birçok farklı çalışma ile irdelenmiştir. Artan ürik asit seviyesinin ateroskleroz, hipertansiyon, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, iskemik inme ve kanser ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (3-6).

Yoğun bakıma yatan hastalarda mortaliteyi öngörmek için çeşitli belirteçler kullanılmakta, farklı skorlama sistemlerinden faydalanılmaktadır. Bu nedenle farklı hastalıklar ile ilişkisi olduğu kanıtlanan ürik asidin mortalite ön gördürücü olarak araştırılması son zamanlarda önem kazanmış ve değişik çalışmalarda kullanılmıştır (7-10). Çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişmiş ve ürik asit-mortalite ilişkisi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bunlara ek olarak ürik asit değeri ve mekanik ventilasyon ihtiyaç süresi, yoğun bakım dışı mortalite, tekrar yatış oranları, hemodiyaliz ihtiyacı arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yine mevcut skorlama sistemleri Acute

Physiology and Chronic Health Evaluation-II (APACHE-2), Sequential, Organ Failure Assessment Score (SOFA) hastanemiz yoğun bakımında kullanılmakta olup, bu skorlama sistemlerinin ürik asit ile ilişkisini inceleyen bir çalışma literatürde mevcut değildir. Bu nedenle biz çalışmamızda, Nisan 2015-Ağustos 2018 döneminde yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların, giriş anındaki ürik asit değerlerinin, başta yoğun bakım mortalitesi olmak üzere, hastanın hemodinamik instabilitesinin olup/olmaması ile ilişkisini ortaya koymayı, altta yatan komorbiditeler ile ilişkisini ve mevcut yoğun bakım skorlama sistemleri ile prognostik açıdan karşılaştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ), akut ve kronik hastalıklar sonucu gelişen organ yetmezliklerine bağlı hayatı tehdit edici durumlarda takip ve tedavi sürecinin yönetilmesi için kurulmuş, hemşire sayısının fazla olduğu, yüksek teknolojinin kullanıldığı hastane birimidir. Tıp ve teknolojideki gelişmelerin sonucunda yoğun bakım mortalitesinin azaltılması en önemli hedeflerden biridir. Yoğun bakım pratiğinde çeşitli skorlama sistemleri, belirteçler kullanılmakta ve mortaliteyi ön gördürecek, tedavi seyrini değiştirebilecek moleküller araştırılmaya devam etmektedir. İdeal belirtecin ucuz, günlük pratikte kolay kullanılabilir olması gerekmektedir. Ürik asit antioksidan ve pro-oksidan etkileri olan, düşüklüğü ve yüksekliğinin çeşitli hastalıkların seyrini kötüleştirdiği düşünülen pürin yıkım ürünüdür. Ucuz olması, kolay ölçülebiliyor olması nedeniyle ürik asit molekülünü öne çıkarmakta olup, biz de çalışmamızda ürik asit seviyesinin yoğun bakım mortalitesi ve yoğun bakım skorlama sistemleri ile ilişkisini incelemeyi hedefledik.

2.2. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım skorlama sistemleri; hastalıktan iyileşmeyi öngörmek, hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, klinik araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek ve YBÜ'lerin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak

kullanılmaktadır. Skorlama sistemleri, temel olarak prognozu gösterenler ve organ yetmezliklerini gösterenler olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Sık kullanılan skorlama sistemleri Tablo 1.de gösterilmiştir (11).

Tablo 1. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri

Prognostik	Organ Yetmezliği
APACHE-II	SOFA
SAPS-II	MODS
MPM	LODS
GKS	
APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS-II: Simplified Acute Physiology Score, MPM: Mortality Prediction Model, GKS: Glaskow Coma Score MODS: Multiple Organ Dysfunction Score, LODS: Logistic Organ Dysfunction Score, SOFA: Sequential, Organ Failure Assessment Score	

Günümüzde yukarıda örnek olarak verilen skorlama sistemleri kullanılmasına rağmen, hiçbir skorlama sistemi ideal skorlama sistemi olarak nitelendirilemez. Meyer ve ark yaptıkları çalışmada, APACHE-II skorlama sistemine göre yoğun bakımda ölmesi muhtemel olarak predikte edilen hastaların, %40tan daha fazlasının taburcu olduğunu saptamışlardır (12) .Bu nedenledir ki, halen ideal skorlama sistemi ve skorlama sistemlerinde kullanılacak belirteçler üzerine yapılan çalışmalar süratle devam etmektedir. İdeal yoğun bakım skorlama sistemi şu şekilde tanımlanmıştır;

1. Rutin ve kolay belirlenebilen değişkenlere dayanmalı,
2. İyi kalibre edilebilmeli,
3. Duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olmalı,
4. Değişik hasta popülasyonlarında uygulanabilir olmalı,
5. Farklı ülkelerde uygulanabilmeli,
6. Yoğun bakımdan taburcu olduktan sonraki fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini öngörebilmelidir (13). Bu kriterlere uygun bir belirteç henüz mevcut olmayıp, farklı araştırmalar devam etmektedir.

2.3. Yoğun Bakım Mortalitesi ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

2.3.1 Yoğun Bakımda Enfeksiyonun Mortaliteye Katkısı

Yoğun bakımda mortalite, yoğun bakımda yatış süresi ve ilişkili komorbiditeleri etkileyen en önemli durum yoğun bakımda gelişen enfeksiyonlardır (14). Hastanın mevcut komorbiditeleri, geniş spekturumlu antibiyotik kullanımı, invaziv işlemlerin fazlaca yapılması ve hastanın immunitesinin baskılanmış olmasının yarattığı tablo, enfeksiyon görölme sıklığını arttırmaktadır (15). Enfeksiyon tablosu yoğun bakıma yatış nedeni olabileceği gibi, yoğun bakım yatışı sırasında da hastane ilişkili enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Hastane ilişkili enfeksiyon teriminin kullanılabilmesi için, yatış sonrası en az 48 saat süre geçmesi gerekmektedir. Farklı çalışmalardaki sonuçlara göre hastane enfeksiyonu görölme oranı %3-14 seviyelerindedir (16, 17). Yoğun

bakımda yatan hastalarda bu oran %20'ye dek ulaşmıştır (18) . İnvaziv girişimlere bağlı en fazla görülen enfeksiyonlar ventilatör ilişkili pnömoni, kateter ilişkili enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonları olarak göze çarpmaktadır (19). Hastane ilişkili enfeksiyonlarda en sık görülen neden idrar yolu enfeksiyonu iken, pnömoni ikinci sırada gelmektedir. Fakat hastane ilişkili pnömoni görülme olasılığı YBÜ'de takip edilen hastalarda artış göstermiş ve ilk sırayı almıştır (20). Yine literatür incelendiğinde hastane ilişkili pnömoniye bağlı mortalite oranının %30-70 arasında olduğu saptanmıştır (21). Hastane ilişkili pnömoninin yanı sıra yoğun bakım hastalarında sık görülen enfeksiyonlardan birisi de santral venöz katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. Santral venöz kataterler, yoğun bakım takibinde hastalara birçok yarar sağlamakta ve YBÜ'lerde sıkça kullanılmaktadır. Bununla birlikte YBÜ'de santral venöz katateri olan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarının, diğer servislere nazaran daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir(22). Higuera F ve ark tarafından yapılan çalışmada, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu görülen hastaların hastanede kalış süresinin ortalama olarak 6.1 gün daha fazla uzadığı, 598 dolara antibiyotik, 11591 dolar hastane maliyetini arttırdığı saptanırken, ölüm oranlarında ise %20lik bir artışın sebebi olarak gösterilmiştir (23).

2.3.2. Yoğun Bakımda Ek Komorbiditelerin Mortaliteye Katkısı

Yoğun bakım servisine kabul edilen hastalarda ek komorbiditeler yüksek oranda saptanmaktadır. 2001 yılında Ceylan ve ark tarafından yapılan bir çalışmada YBÜ'ye yatan hastalarda %79 oranında ek komorbiditeler saptanmıştır. Aynı çalışmada olguların %30nda akciğer hastalığı saptanmış olup, %30nda

akciğer dışı komorbiditeler saptanmıştır. Fakat çalışmada ek komorbiditeler ile mortalite, YBÜ’de yatış sūresi ve komplikasyonlar sıklık oranı arasından anlamlı patoloji saptanmamıştır (24). Bu sonucu ortaya koyulmasındaki en önemli dezavantaj hastaların hiç birisinde onkolojik tanının olmaması olarak gōsterilebilir.

Onkolojide son zamanlardaki gelişmeler, hedefe yōnelik tedavi rejimleri ve gōrüntūleme cihazlarındaki gelişmeler sonucunda, hastaların yaşam sūrelerinde belirgin uzama sōz konusudur. Bu durum hastaların daha fazla medikal desteğe ihtiyaı olması, YBÜ’de izlemine artan gereksinimi beraberinde getirmektedir. Bunun kanıtı olarak Avrupa’da YBÜ’ye kabul edilen 7 hastanın birisinin solid tūmōr tanısı olduğu gōsterilmiřtir (25). Yoęun bakım servisine kabul edilen hastaların derlendiği bir çalışmada, onkolojik hastaların yoğun bakım mortalitesi %34 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, hastaların performans skoru ve mekanik ventilasyon ihtiyaı kōtū prognoz ile istatiksel olarak anlamlı olarak hesaplanmıştır (26).

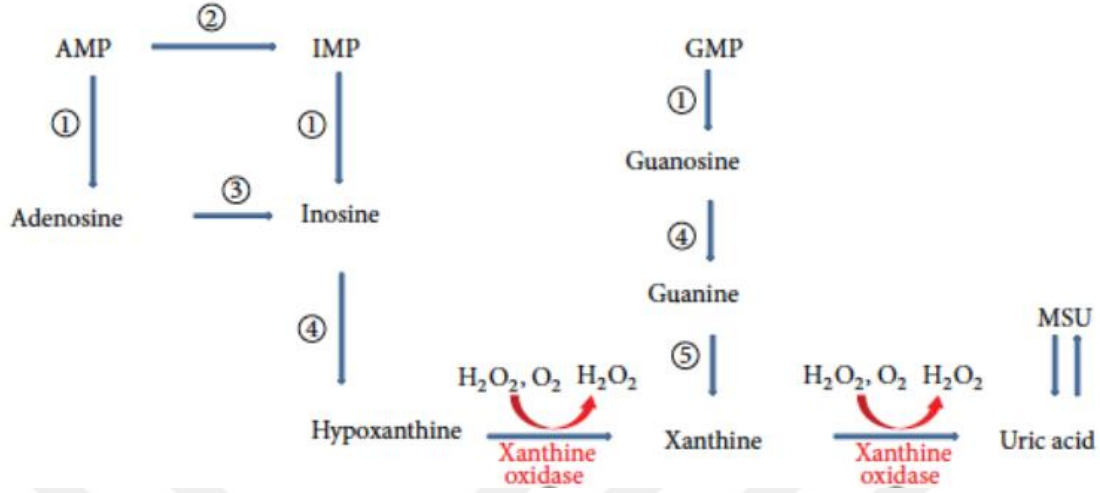
Yoęun bakım yatışlarında hastaların sahip olduğu komorbiditeler arasında akciğer hastalıkları, kardiyak sorunlar ve kanserler kadar kronik bōbrek hastalığı da önemli bir yere sahiptir. Normal popūlasyonda YBÜ yatış gereksinimi her bin kişide iki iken, son dōnem bōbrek yetmezliği (SDBY) olan hasta popūlasyonunda bu oran altıya kadar yūkselmiřtir (27-29). Yine kronik bōbrek hastalığının evresine gōre yatış oranları değişmekte ve lineer olarak artan değerler evre 5 kronik bōbrek hastasında makisumuma ulaşmaktadır (30). SDBY hastalarında yoğun bakım gereksinimine en sık neden olan durumlarda kardiyovaskūler olaylar

başı çekerken (aritmi, myokard enfarktüsü, pulmoner ödem), sepsis ikinci en sık neden olarak göze çarpmaktadır (31, 32). Arulkumaran ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada kronik böbrek hastalıklarında sepsis riskinin normal popülasyona göre 100 kat daha fazla olduğunu saptamış, bu durumun nedenleri şu şekilde sıralamışlardır; solubl plazma TNF reseptörleri, yüksek IL 1 alfa düzeyleri, asimetrik Dimetilarginin birikimi, NO sentetazın endojen inihibötörlerinin varlığı, patojenlerin opsonizasyonundaki defektler, anemi, vitamin ve eser element eksiklikleri ve SDBY'ne neden olan hastalıkların kendisi(33).

Chen ve arkları 1998-2009 yılları arasında Tayvandaki YBÜ yatışlarını incelemiş ve SDBY olan/olmayan hasta gruplarının mortalite oranlarını karşılaştırmıştır. Toplam 38659 hastanın verilerinin incelendiği bu çalışmada, SDBY olan hasta grubunda 9480 ölüm saptanmışken, diğer grupta bu sayı sadece 1185 olarak bildirilmiştir (34).

2.4 Ürik Asit

Ürik asit, vücudumuzdaki pürin nükleotidleri olan guanilik asit, ino-zinik asit, adenilik asit ve adenosin trifosfat katabolizmasının son ürünüdür (Şekil 1).



Şekil 1. Ürik asit oluşum döngüsü

İnsan vücunda ürik asit endojen ve eksojen kaynaklar sonucunda oluşturulur. Eksojen kaynak daha çok hayvansal gıdalar ile oluşturulurken, endojen kaynak kas, böbrek, ince barsak ve vasküler endotel gibi dokulardan oluşturulmaktadır (35, 36)

Ürikaz (ürat oksidaz), ürik asiti daha çözünebilir form olan allantoina çevirmektedir. İnsanlarda kromozom 1 geni üzerinde yer alan ürikaz enzimi iki anlamsız mutasyon sonucunda etkisizdir. Bu nedendir ki, insanlarda ürikaz enzimi bulunmadığından, ürik asit pürin nükleotidi son ürünü olmuştur. Bu durum evrimsel süreçte gelişen bir kayıp gibi görünse de insanlara sağladığı bir takım avantajlar mevcuttur (37).

Ürik asit fizyolojik pH'da 5,8 pKA'lı zayıf bir asittir. Serumdaki ürik asit 6.4-6.8 mg/dl konsantrasyonlarında en yüksek doygunluğa ulaşmıştır ve 7,0 mg/dl ise çözünebilmenin en üst sınırındır. Bu değeri aştığında çözünürlüğünü kaybeden ürik asit çökmeye başlamaktadır (38). Ürik asitin toksik düzeye ulaşmaması ve dokularda toksik birikimin önlenmesi için renal yol ile sürekli atılması gerekmektedir. Dokular ürat metabolizması konusunda yeteri kadar etkin değildir.

Ürik asitin 1/3ü gastrointestinal sistemden, 2/3ü ise böbrekten idrar ile atılmaktadır. Plazmada ürik asit Na-ürat şeklinde bulunmakta, glomerüllerde serbestçe filtre edilmektedir. Ürik asit kolaylaştırılmış diffüzyon ile proksimal tübül membranından geçmektedir. Sırasıyla glomeruler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon, sekresyon ve post sekretuar reabsorbsiyona uğrayan ürik asitin metabolizmasında GLUT9, ürat anyon transpoter 1, organik anyon transporter gibi farklı taşıma kanallarının kullandığı bilinmektedir. Bunun yanında moleküler olarak metabolizması tam olarak ortaya konamamıştır (39,40). Tüm bu mekanizmalar sonucunda ürik asitin neredeyse %10luk bir kısmı renal yol ile atılabilmekte, geri kalan kısmı tübüllerde absorbe edilmektedir. Bu oran en potent ürikozürük ilaç ile dahi maksimum %30-50 seviyesine ulaşabilmiştir (41).

2.4.1. Ürik Asitin Antioksidan Etkileri

Ürik asitin belirli seviyenin üstünde çözünemediği, dokularda çöktüğü, renal taş ve gut artritine neden olduğu bilinse de, zamanla ürik asidin yararlı etkileri olabileceği düşüncesi akla gelmiştir. İnsan evriminde meydana gelen mutasyonlar sonucu ürikaz enzimi fonksiyonunu kaybederken, böbrek tarafından

neredeysi %90'ı geri emilen bir maddenin sadece zararlı etkileri olması evrim teorisi ile bağdaşmamaktadır. Yapılan birçok çalışma ile ürik asitin plazmada en fazla bulunan antioksidan molekül olduğu saptanmış, serbest oksijen ve oksijen radikallerinin yakalayarak endotel hasarını azalttığı ortaya konmuştur (42, 43). Ürik asitin koruyucu mekanizmalarına örnek olarak, antioksidan enzimler olan superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidazın degradasyonunu önlemesi, peroksinitrit oluşumunu inhibe etmesi, lipid yıkımına bağlı oluşan serbest oksijen radikallerine detoksifiye etmedeki fonksiyonları gösterilebilir (43). Yine dokularda biriken ve oksidatif hasara yol açan demir ve bakır gibi iyonlara karşı şelatör fonksiyonu göstermesi ürik asitin, vücut sıvılarındaki antioksidan etkisinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (44). Günümüzde ürik asitin plazmadaki antioksidan aktivitesinin %50sini oluşturduğu bilinmektedir ve evrimsel süreçte ürikaz enzimi mutasyonu ile insanların antioksidan kapasitesini arttırdığı, yaşlanmanın yavaşlatıldığı ve yaşa bağlı kanser oranlarının azaltıldığı düşünülmüştür (45).

2.4.2. Ürik Asitin Oksidan Etkileri

Günümüzde her zaman yararlı olan ve antioksidan etki gösteren bir molekül bilinmemektedir. Yine bilmekteyiz ki antioksidan moleküller belirli koşullarda oksidan olarak etki gösterebilmektedirler (46). Ateroskleroz progresif seyirinde kronik bir hastalıktır ki, bu kronik hastalık sürecinde ürik asitin antioksidan olarak davrandığı ve plazma antioksidan aktivitesinin en güçlü faktörü olduğu bilinmektedir (47). Aterosklerotik sürecin geç dönemlerinde, eğer ürik asit seviyeleri normal düzeylerinin üzerinde yer alırsa, paradoksik bir şekilde

pro-oksidan etki göstermektedir. Pro-oksidan aktivite göstermesinin nedeni olarak bir çok faktör öne sürülmüştür ki, bunlar kabaca doku ve substrat lokalizasyonu, asidite, oksidan çevre, diğer oksidan enzim ve moleküllerin ortama salınma ve bulunması gibi gösterilebilir (48). Yu Ma ve ark tarafından, ürik asitin hipertansiyondaki rolünün araştırıldığı çalışmada ortaya konmuştur ki; ürik asit hücre içerisinde yüksek miktarda bulunduğu, redoks bağımlı hücre yolları aracılığıyla reaktif oksijen metabolitleri oluşumunu arttırmakta ve ras onkogenini aktive etmekte, bunların sonucu olarak hücre hasarına ve apoptozise yol açmaktadır (49). Yine yapılan bir çalışma ile hücre içi artmış ürik asit seviyelerinin Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesini arttırarak, reaktif oksijen substrat artışına yol açtığı kanıtlanmıştır. Artan oksidatif stres sonucunda, renin anjiotensin sistem aktivasyonu (RAAS), inflamatuvar mediatörlerde artış, endotelin artışı ve nükleer faktör-kB kaskad aktivasyonu sonucu doku hasarı gelişmektedir (50).

Herhangi bir nedenle dokularda iskemi gelişmesi halinde, Adenozin difosfat (ADP) ve Adenozin monofosfatın (AMP), Adenozin trifosfata (ATP) fosforilasyonu azalır ve ADP/AMP molekülleri birikir. Biriken Adenin nükleotidleri (Adenin ve Inozin), ksantin oksidazın aktifleşmesi ile ürik asit ulaşana dek yıkıma uğrar. Bu reaksiyon dizisinin ana belirleyici enzimlerinden olan ksantin oksidaz enziminin aktifleşmesi serbest oksijen radikali oluşmasını da beraberinde getirmektedir. Ksantin oksidazın oksidaz olarak aktivite göstermesi durumunda hipoksantin, ksantine ve ksantin ürik aside dönüşürken moleküler oksijen kullanılmakta, moleküler oksijen hidrojen perokside indirgenmektedir.

İskemi durumlarında ortamda yeterli oksijen bulunmadığı için bu durum zararlı etkilere yol açmasa da, reperfüzyon ile ortama oksijen sağlanması halinde oluşan hidrojen peroksit ve oksijen radikalleri sonucu doku hasarı meydana gelir. Özellikle intestinal hücrelerde, ksantin oksidaza bağlı iskemi reperfüzyon hasarı yapılan çalışma ile ortaya konulmuştur (51).

2.4.3 Ürik asit ve Diğer Hastalıklar Arasındaki İlişki

Ürik asitin antioksidan ve pro-oksidan etkileri hakkında yukarıda detaylı bilgiler verilmiştir. Yapılan çalışmalar ile ortaya konan bu veriler sonucunda ürik asitin, hangi hastalıkta koruyucu, hangi hastalıkta zararlı etkili olduğu konusu karmaşıklaşmıştır. Bunun sonucunda ürik asit seviyesi ile özgün hastalıkların ilişkisini incelemek üzere çeşitli çalışmalar planlanmıştır. Ürik asidin etkileri şekil 2’de özetlenmiştir (52).

Ürik asidin antioksidan bir molekül olması ve hipoksi ile ksantin oksidaz üretimine bağlı artışından daha önce bahsedilmiştir. Araştırmacılar bu bilgi üzerinden yola çıkarak, kalp yetmezliği hastalarında ürik asit ve inflamasyon arasındaki bağlantıyı incelemiş, CRP seviyesi ile ürik asit arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır (53). Yine inflamasyonda artan ürik asidin dokularda biriktiği, direkt olarak kemoatraktan protein-1, interlökin 1, tümör nekrozing faktör alfa gibi sitokinlerin üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (54).

Hiperürisemi ve diyabet ilişkisi, uzun zamandır gündemde olan bir konu olup, hiperüriseminin insülin direncine yol açtığı ve sonucunda tip 2 diyabetes mellitus gelişimine katkı sağladığı öne sürülmüştür (55). Yapılan bir rat çalışmasında, früktoz ile beslenen ve ürik asit düzeyleri yüksek olan ratlarda

kontrol grubuna göre insülin duyarlılığın azaldığı gösterilmiş, aynı ratlara allopürinol tedavisi verildiğinde insülin duyarlılığında artış saptanmıştır (56). Bu durum patofizyolojik olarak, artan ürik asidin, NO (nitrik oksit) seviyesini azaltması olarak açıklanmıştır. Çünkü NO, iskelet kas dokusunda, glukozun hücre içine girmesiyle doğrudan ilişkilidir. Nitrik oksit seviyesinde azalma ile doğru orantılı olarak, kas hücresine glukoz girişi azalacak, insülin direnci gelişecek, yani diyabet ortaya çıkacaktır (57, 58). Yine yapılan rat çalışmasında, hiperürisemisi olan gruba verilen allopürinol tedavisi ile serum trigliserid seviyesindeki düşüş saptanması, hiperürisemi ve hiperlipidemi ilişkisini ortaya koymuştur (56). Yine bazı araştırmacılar, hiperüriseminin non-alkolik karaciğer yağlanmasına yol açtığını saptamışsa da, insülin rezistansı olan hastalarda karaciğer yağlanması ve hiperürisemi-insülin direnci ilişkisi nedeniyle bu hipotez kesin olarak kabul edilememiştir (59).

Böbrek hasarı geliştiğinde ürik asit seviyesinin arttığı bilinen bir gerçektir (60). Daha önceden, böbrek yetmezliği sonucu ürik asit atılımının azalması nedeniyle artış olduğu düşünülürken, artık hiperüriseminin doku hasarı sonrasında gelişebileceği, böbrek hasar derecesinde artışa yol açabileceği öne sürülmektedir (61). Artan ürik asit, renal epitele yapışmakta, taş oluşumunu arttırmaktadır. Bunun yanında RAAS aktivasyonu ve glomerüler basınç artışı sonucu renal ve sistemik hipertansiyona yol açmaktadır (35). Cortes ve ark.'ları yaptıkları çalışma ile kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, hiperüriseminin tedavi edilmesi ile glomerüler filtrasyon hızının arttığını, proteinürisi olan hastalarda proteinüri de azalmaya yol açtığını göstermişlerdir (62).

Hiperürisemi ilişkili hastalıklarda en fazla incelenen hastalık olarak hipertansiyon göze çarpmaktadır. Ürik asidin, RAAS sistem aktivasyonuna, endotel hasarına, renal fonksiyonlarda azalmaya ve NO seviyesini azaltmasına bağlı olarak hipertansiyona yol açtığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (46, 57, 63, 64). Burada farklılık yaratan bir bilgi de, ürik asit ilişkili hipertansiyonda, sistolik tansiyonlar çok fazla etkilenmezken, daha çok diyastolik hipertansiyon gelişmesi olarak gösterilebilir ki; bu durum ürik aside bağlı küçük renal arterlerin etkilenmesi ile açıklanmıştır (65). Tüm bu bilgiler ışığında, ürik asitin diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ile ilgili birlikteliği, hiperüriseminin metabolik sendroma yol açtığı şeklinde yorumlanabilir (66).

Her ne kadar hiperürisemiye bağlı oluşabilecek hastalıklar mekanizmaları ile ortaya konmuşsa da, kronik hiperürisemi ve akut hiperürisemenin ayrılması gerekmektedir. Kronik hiperüriseminin aksine, akut ürik asit seviyesi yüksekliği bazı yararlı etkileri gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, ürik asit seviyesi normal olanlara, ürik asit verilmesi sonucunda, plazma antioksidan kapasitesinde artma, tip 1 diyabetli ve sigara içenlerde endotel disfonksiyonunda düzelme saptanmıştır (67). Yine inflamasyonu tetikleyerek immun fonksiyonların düzenlenmesinde yer aldığı gösterilmiştir(54). Lonneke ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada, ürik asit seviyesi yüksek olan hasta grubunda, Parkinson hastalığının daha az görüldüğü ve hastalık progresyonun daha yavaş olduğu saptanmıştır (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Ağustos 2016-Ağustos 2018 tarihleri arasında, İç Hastalıkları YBÜ'ye kabul edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların verileri yoğun bakım dosyaları ve hastane işletim sistemi üzerinden toplandı. Belirlenen tarih arasındaki yoğun bakım yatışı olan ve yatış anında ürik asit seviyesi ölçülen tüm hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların yatış sırasındaki ürik asit seviyesi, glomerüler filtrasyon hızı, albümin, crp, prokalsitonin değerleri incelendi. Yoğun bakım skorlama sistemleri olarak APACHE-II, SOFA, GKS hesaplandı. Olguların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları, YBÜ yatış süresi, toplam hastanede yatış süresi gibi demografik verileriyle beraber ölçülen tüm parametreler kaydedilerek değerlendirmeye alındı

3.1. VERİ ANALİZİ

İstatistiksel analiz “SPSS 22.0” paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin analizinde normal dağılan değişkenler için student t testi ve ANOVA (posthoc Bonferonni) uygulandı. Normal dağılmayan değişkenlerin analizinde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri çalışıldı. Kategorik verilerin mortalite üzerine etkisinin araştırılmasında Ki Kare testi kullanırken, korelasyon analizinde Pearson testinden yararlandı. Mortalite üzerine etki ettiği düşünülen, bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon testi uygulandı. Regresyon analizine tek değişkenli testlerde p değeri < 0,1 altında olan değişkenler dâhil edildi. İkili grup karşılaştırmalarında p için anlamlılık değeri

$p \leq 0.05$ üçlü grup karşılaştırmalarında $p \leq 0.017$ düzeyi anlamlı kabul edildi. Çalışmada ürik asit değerinin, mortalite değişkenine göre kesim noktasının belirlenmesi için ROC analizi yapıldı. ROC analizinde, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olmakla birlikte, duyarlılık, özgüllük değerleri ve ROC eğrisi altında kalan alan hesaplandı.



4. BULGULAR

İç hastalıkları yoğun bakım servisine Ağustos 2016-Ağustos 2018 yılları arasında başvuran toplam 522 hasta tespit edildi. 12 hasta, hastaneye başvuru gününde ürik asit değeri olmaması nedeniyle çalışmaya kabul edilmedi, toplam 510 hasta ile çalışma oluşturuldu.

Yoğun bakıma kabul edilen hastaların yaşlarının ortanca değeri 71 [58-80] iken, yaşayan hastaların 70 [57-80], ölen hastaların ise 73 [59-80] olarak saptandı. Erkek hastalar, tüm hastaların %48ini oluşturmaktaydı. Yaş ve cinsiyetin, yoğun bakım mortalitesine etkisi, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p= 0.135$ ve $p= 0.18$).

Hastaların YBÜ öncesi başvurdukları servis incelendiğinde, büyük bir çoğunluğun acil servisten geldiği görüldü. Yoğun bakıma kabul edilen hastaların %61'i acil servisten, %35i dahili servislerden olurken, her iki gruptan gelen hastaların prognozunun daha kötü olduğu ve bu iki grubun mortalitesinin yüksek olduğu istatistiksel olarak saptandı ($p= <0.001$). (Tablo 2)

Bu bilgilere ek olarak yatış tanılarının da mortalite ile olan ilişkisine bakıldığında, 329 hastanın sepsis tanısıyla yoğun bakım kabul edildiği görüldü. Bu hastaların yarısından fazlasını yoğun bakım servisinde kaybedilirken, bu durum istatistiksel olarak anlamlı olarak sonuçlandı($p= <0.001$). Yatış tanıları arasında ikinci sıklıkta pulmoner sıklıklar yer alırken, kardiyak hastalıklara bağlı nedenler üçüncü sırada yer aldı. Yatış tanıları arasında mortalitenin, istatistiksel

olarak azaldığının görüldüğü tek grup pulmoner hastalıklar olarak saptandı ($p=0.017$). (Tablo 2)

Hastaların yoğun bakım yatışı gerektirecek akut sorunları dışarıda bırakılarak, altta yatan komorbiditelerini incelediğimizde, en fazla görülen komorbiditenin hipertansiyon olduğunu saptadık. Hipertansiyon %48 hastada görülürken, %31 ile diyabetes mellitusun en sık görülen ikinci komorbidite olduğu tespit edildi. Hastanın mevcut ek hastalıkları incelendiğinde kronik obstruktif akciğer hastalığının(KOAH), mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğu($p <0.001$), onkolojik malignite ve immunsupresyonun ise mortaliteyi arttırdığı saptandı ($p= 0.011$ ve $p= 0.049$) . (Tablo 2)

Yoğun bakım yatan hastaların APACHE-II skorları incelendiğinde ortanca değer 20 [15-25] olarak hesaplanırken, yaşayan hastalarda ortanca değer 17 [14-21] ölen hastalarda ise 25 [20-29] olarak hesaplandı. Yaşayan ve ölen hastalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak sonuçlandı($p <0.001$). APACHE-II skoruna benzer olarak, hastaların GKS'ye göre aldığı puanlar incelendiğinde, ölen hasta grubunun yoğun bakıma giriş anındaki GKS puanın istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p <0.001$). (Tablo 2)

Yoğun bakıma kabul edilen 510 hastanın, yatış anındaki ürik asit değerlerinin ortanca değeri 6.1 mg/dl [3.8-8.4] olarak hesaplanırken, ölen hastalarda bu değer 7.2 mg/dl [4.1-9.4] olduğu görüldü. Ölen hastalardaki ürik asit yüksekliği ile mortalite ilişkisi incelendiğinde, ürik asit seviyesi yüksek olan grupta mortalitenin arttığı saptandı ($p < 0.001$). Yine aynı şekilde ürik asit

değerinin düşüklüğü ile (3mg/dl) mortalite ilişkisi incelendiğinde, ürik asit düşüşü ile mortalitenin arttığı görüldü ($p < 0.047$). Ürik asit ile benzer şekilde crp ve prokalsitonin değerinin artışı ile mortalitenin doğru orantılı olarak arttığı saptanırken ($p < 0.001$), glomerüler filtrasyon hızı ve plazma albümin seviyesindeki düşüş ile yoğun bakım mortalitesinin ters orantılı olduğu istatistiksel ortaya koyuldu ($p < 0.001$). (Tablo 2)



Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri ve ölen ve yaşayan hastaların karşılaştırılması

Özellikler	Tüm hastalar n=510	Yaşayan hastalar n=288	Ölen hastalar n=222	P
Yaş	71 [58-80]	70 [57-80]	73 [59-80]	0.135
Erkek cinsiyet n, [%]	245 (48)	131 (53,5)	114 (46,5)	0.18
YBÜ Öncesi Yatış Servisi				
Acil Servis	313 (61)	197 (68)	116 (51)	<0.001
Dahili servisler	179 (35)	80 (28)	99 (47)	<0.001
Cerrahi Servisler	18 (4)	11 (4)	7 (2)	<0.681
Yatış Nedeni				
Sepsis	329 (65)	161 (56)	168 (75)	<0.001
Pulmoner	64 (12)	45 (16)	19 (9)	0.017
ARDS	16 (3)	6 (2)	10 (5)	0.120
Kardiyak	24 (5)	15 (5)	9 (4)	0.542
Post-op takip	13 (3)	10 (4)	3 (1)	0.132
Kanama	25 (5)	16 (5)	9 (4)	0.436
GKS düşüklüğü	21 (4)	16 (5)	5 (2)	0.062
Emboli	6 (1)	5 (2)	1 (1)	0.179
Diğer*	28 (5)	20 (7)	8 (4)	0.094
YBÜ yatış süresi (gün)	5 [2-11]	5 [2-9]	7 [2-15]	0.008
Komorbiditeler n, [%]				
Diyabetes Mellitus	156 (31)	94 (33)	62 (28)	0.251
Hipertansiyon	242 (48)	142 (49)	100 (45)	0.912
Koroner Arter Hastalığı	114 (22)	69 (24)	45 (20)	0.322
Kalp Yetmezliği	93 (18)	53 (18)	40 (18)	0.911
Onkolojik malignite	130 (26)	61 (21)	69 (31)	0.011
Hematolojik Malignite	16 (3)	6 (2)	10 (5)	0.120
KBY	58 (11)	27 (9)	31 (14)	0.106
KOAH	95 (19)	68 (24)	27 (12)	<0.001
Siroz	39 (8)	22 (8)	17 (8)	0.994
SVO	45 (9)	20 (7)	25 (11)	0.088
Demans	47 (9)	22 (8)	25 (11)	0.161
İmmüsupresyon	68 (13)	31 (11)	37 (17)	0.049
YBÜ skorlama sistemleri				
APACHE-II	20 [15-25]	17 [14-21]	24 [20-29]	<0.001
GKS	13 [8-15]	14 [11-15]	10 [6-14]	<0.001
*Diğer: Diyabetik ketoasidoz, Hepatik ensefalopati, hipertansif kriz, travma, intihar vakaları bulunmaktadır.				
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu, GKS: Glaskow Koma Skoru, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebro Vasküler Olay, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation				

Tablo 3. Yoğun bakım kabul anında bakılan biyokimyasal parametreler ile mortalite ilişkisi

YBÜ yatış	Tüm hastalar n=510	Yaşayan hastalar n=288	Ölen hastalar n=222	P
Ürik asit (mg/dL)	6.1 [3.8-8.4]	5,35 [3.6-7.5]	7.2 [4.1-9.4]	<0.001
CRP (mg/dL)	87 [29-1600]	20 [20-136]	115 [58-172]	<0.001
Prokalsitonin (ng/mL)	0.9 [0.2-5.1]	0.5 [0.2-2.7]	1.5 [0.5-8]	<0.001
Albumin (gr/dL)	2.8 [2.3-3.3]	3.0 [2.5-3.4]	2.6 [2.2-3.0]	<0.001
GFH (mL/dk)	45 [19-88]	62.5 [25-90]	34 [15-71]	<0.001
Ürik asit düzeyi n, (%)				
Düşük	76 (15)	35 (12)	41 (19)	0.047
Normal	236 (46)	170 (59)	66 (30)	<0.001
Yüksek	198 (39)	83 (29)	115 (52)	<0.001

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi **CRP:** C- Reaktif Protein, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya alınan hastaların %53'nde (n=271) invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulanmış olup, İMV ihtiyacı olan hastalarda mortalitenin arttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0.001). NIMV(non-invaziv mekanik ventilasyon) ihtiyacı ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmazken, YBÜ yatışı sırasında nazokomiyal enfeksiyon gelişmesi ve şok gelişmesi ile mortalitenin arttığı saptandı (p< 0.001 ve p< 0.001). (Tablo 3)

Tablo 4. Yoğun bakımda gelişen sorunlar ve mortalite ilişkisi

YBÜ takibinde	Tüm hastalar n=510	Yaşayan hastalar n=288	Ölen hastalar n=222	P
İMV ihtiyacı	271 (53)	79 (27)	192 (87)	<0.001
NIMV ihtiyacı	170 (33)	93 (32)	77 (35)	0.570
Nazokomiyal enfeksiyon	183 (36)	66 (23)	117 (53)	<0.001
Şok	220 (43)	47 (16)	173 (78)	<0.001

İMV: Invaziv Mekanik Ventilasyon **NIMV:** Non- Invaziv Mekanik Ventilasyon

Hastalar yatış sırasındaki ürik asit düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı; ürik asit değeri 3-7 mg/dl arasında olanlar normal, <3 mg/dl olanlar düşük ve >7 mg/dl olanlar ise yüksek grupta yer aldı. Hastaların yaşları kıyaslandığında, ürik asit seviyesi düşük olan grupta yer alanların, yaşlarının daha düşük olduğu ($p < 0.001$) ve ürik asit seviyesi yüksek olanların ise daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$). Ürik asit seviyesi yüksek olan hastaların APACHE-II skoru ortanca değeri 21 [16-26] olarak saptandı ki, bu değer diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı ($p < 0.001$). (Tablo 5)

Yoğun bakım yatış nedenleri ile ürik asit seviyesi arasındaki ilişki irdelendiğinde, en sık yatış nedenin sepsis (%65) olduğu görüldü. Fakat herhangi bir tanı ile ürik asit yüksekliği arasında anlamlı istatistiksel fark saptanamadı. Yatış tanıları göz ardı edilerek, altta yatan hastalıklar ile ürik asit seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında farklı sonuçlara ulaşıldı. Diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda anlamlı oranda ürik asit seviyesinin daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0.013$). Kalp yetmezliği olan 93 hastanın 52sinini, ürik asit yüksekliği olan grupta olduğu görüldü ki, bu sonuç ürik asit yüksekliği ile kalp yetmezliği arasında ciddi bir korelasyon olduğunu istatistiksel olarak ortaya koymaktadır ($p < 0.001$). KOAH'ı olmayan, hipertansiyonu olmayan hasta grubunda ürik asit değerinin 3mg/dl altında olduğu istatistiksel olarak hesaplandı ($p = 0.003$ ve $p = 0.026$). Bununla beraber, hematolojik malignitesi olan hastalarda ürik asit seviyesi düşük olarak görüldü ($p = 0.001$). (Tablo 5)

Tablo 5. Ürik asit düzeyine göre hastaların karşılaştırılması

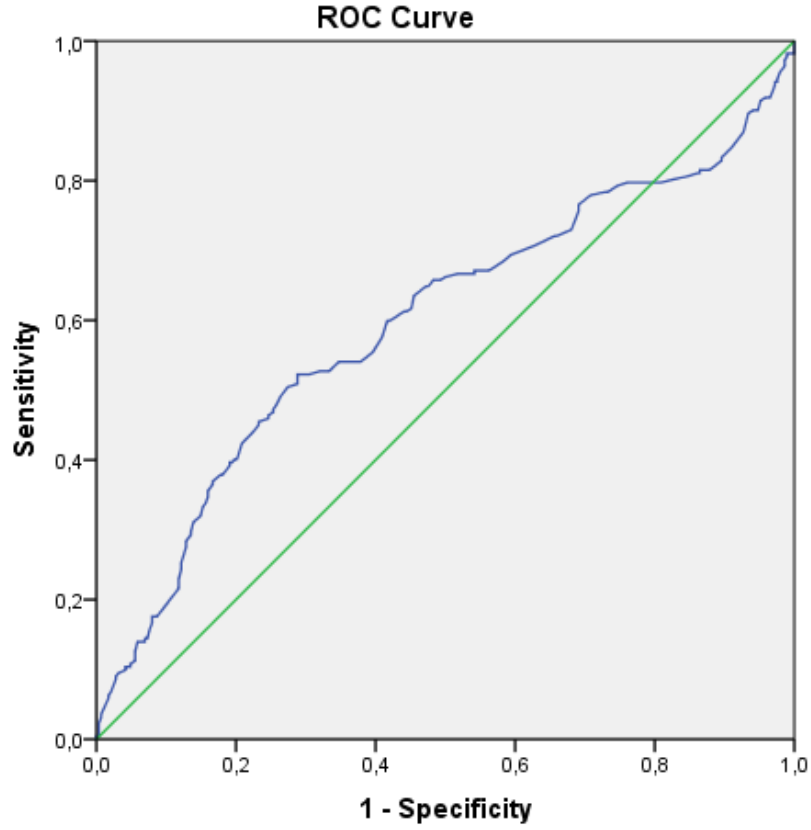
Özellikler	ÜA Normal (3-7mg/dL) hastalar n=236	ÜA düşük (<3mg/dL) hastalar n=76	p	ÜA yüksek (>7mg/dL) hastalar n=198	P*
Yaş	69 [56-79]	64 [48.5-77]	<0.001	75 [64-82]	<0.001
Erkek cinsiyet n, [%]	116 [49]	38 [50]	0.898	91 [46]	0.507
APACHE-II skoru	18 [15-23]	18.5 [14-24]	0.772	21 [16-26]	<0.001
GKS	13 [9-15]	12.5 [7-15]	0.059	13 [8-15]	0.269
YBÜ Öncesi Yatış Servisi					
Acil Servis	139 [59]	39 [51]	0.245	135 [68]	0.046
Dahili servisler	89 [38]	36 [48]	0.113	54 [27]	0.021
Cerrahi Servisler	8 [3]	1 [1]	0.355	9 [5]	0.537
Yatış Nedeni					
Sepsis	148 [62]	46 [60]	0.733	135 [67]	0.233
Pulmoner	27 [11]	13 [17]	0.199	24 [11]	0.826
Kardiyak	13 [6]	0 [0]	0.037	11 [6]	0.983
Post-op takip	9 [4]	1 [1]	0.282	3 [2]	0.146
Kanama	9 [4]	3 [4]	0.958	13 [7]	0.193
GKS düşüklüğü	13 [6]	4 [5]	0.929	4 [2]	0.061
Emboli	3 [1]	2 [3]	0.414	1 [1]	0.406
Diğer	14 [6]	7 [10]	0.306	7 [4]	0.239
YBÜ yatış					
Ürik asit (mg/dL)	4.8 [3.9-6.1]	2.45 [1.9-2.7]	<0.001	9.2 [7.9-11]	<0.001
CRP (mg/dL)	85 [28-153]	101 [37-168]	0.171	87.5 [28-164]	0.292
Prokalsitonin (ng/mL)	0.92 [0.2-5.6]	0.9 [0.2-3.2]	0.445	0.9 [0.3-6.425]	0.358
Albumin (gr/dL)	2.8 [2.4-3.3]	2.5 [2.2-3.1]	0.020	2.8 [2.3-3.4]	0.576
GFH (mL(dK)	58 [26.5-90]	90 [30-90]	0.002	30 [15-51]	<0.001
Komorbiditeler n, [%]					
Diyabetes Mellitus	62 [26]	20 [26]	0.994	74 [37]	0.013
Hipertansiyon	112 [48]	25 [32]	0.026	105 [53]	0.247
Koroner Arter Hastalığı	50 [21]	14 [18]	0.604	50 [25]	0.316
Kalp Yetmezliği	30 [13]	11 [15]	0.693	52 [26]	<0.001
Onkolojik malignite	64 [27]	19 [25]	0.716	47 [14]	0.421
Hematolojik Malignite	3 [1]	7 [9]	0.001	6 [3]	0.200
KBY	28 [12]	9 [12]	0.996	21 [11]	0.680
KOAH	42 [18]	3 [4]	0.003	50 [25]	0.058
Siroz	19 [8]	3 [4]	0.224	17 [9]	0.840
SVO	16 [7]	8 [11]	0.286	21 [11]	0.155
Demans	21 [9]	9 [12]	0.449	17 [9]	0.909

ÜA: Ürik Asit **KBY:** Kronik Böbrek Yetmezliği **KOAH:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı **YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi **APACHE-II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II **GKS:** Glaskow Koma Skalası

Tablo 6. YBÜ’de ölümü belirleyen bağımsız faktörler

Özellik	OR (CI)	p
Ürik asit (mg/dL)	1.274 [1.163-1.397]	< 0.001
Albumin (gr/dL)	0.549 [0.357-0.847]	0.007
IMV ihtiyacı	16.672 [9.148-30.328]	< 0.001
YBÜ şok gelişmesi	13.068 [7.460-22.892]	< 0.001
Sepsis tanısı ile yatış	1.687 [0.930-3.060]	0.085
Altta yatan immunsupresyon	1.967 [0.916-4.220]	0.083
OR: Odds Ratio CI: Confidence İnterval IMV: Invaziv Mekanik Ventilasyon YBÜ: Yoğun bakım Ünitesi		

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda mortaliteyi etkilenen bağımsız faktörler incelenmiştir. Araştırmamızın hedefinde yer alan ürik asit yüksekliğinin, yoğun bakım mortalitesini diğer değişkenlerden bağımsız olarak 1.272 kat arttırdığı saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Plazma albümin seviyesinin düşüklüğü ile yoğun bakım mortalitesinin ters orantılı olduğu saptanmıştır ($p = 0.007$). Invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı yoğun bakım mortalitesini en fazla arttıran risk faktörü iken (OR: 16.672), YBÜ’de şok gelişmesi ikinci sırada gelen risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 13.068). (Tablo 6)



Şekil 2. Ürik asit değeri ve yoğun bakım mortalitesinin karşılaştırıldığı ROC eğrisi

Yoğun bakım yatışı esnasındaki ürik asit değeri ile, mortalitenin ilişkisini incelemek amacıyla ROC eğrisi analizinde, ürik asitin mortaliteyi öngörmeye anlamlı bir test olduğu anlamlı sonuca ulaşmıştır ($p: <0.001$). Eğri altında kalan alan için 0.596 sonucuna ulaşılmıştır. Ürik asidin 7.05 değerinin, %51 duyarlılığa ve %72 özgüllüğe sahip olduğu hesaplanmıştır. (Şekil 2)

5. TARTIŞMA

Serum ürik asit seviyesi ile çeşitli hastalıkların ilişkisinin saptanması, ürik asidin oksidan ve antioksidan etkilerinin saptanması üzerine, biz de bu çalışma ile yoğun bakım kabulündeki serum ürik asit seviyesinin, YBÜ mortalitesi üzerine olan etkisini araştırmayı hedefledik.

İki yıl içerisinde servisimize kabul edilen toplam 510 hasta incelendiğinde, bu hastaların %43'ünün hayatını kaybettiğini saptadık. Hayatını kaybeden hastalarda ürik asit ortanca değeri 7.3mg/dl iken, yaşayan hastalarda bu değer 5.4 mg/dl olarak hesaplandı. Serum ürik asit seviyesinin GFH'den etkilenmesi nedeniyle ürik asit seviyesinin, mortaliteyi arttırıcı etkisinin diğer faktörlerden bağımsız olarak hesaplanması gerektiğini ve ürik asit yüksekliğinin mortalitede 1.2 kat artışa yol açtığını saptadık.

Yakın zamanda Chen ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışma ile YBÜ'ye kabul edilen toplam 1112 hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların kabul anındaki ürik asit değerleri toplanılmış. Hastaların yoğun bakım ve 90 günlük mortalitesinin serum ürik asit değeri ile olan ilişkisi incelenmiş. Bizim çalışmamızın aksine, ürik asit seviyesi ile mortalite arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (10). Bu çalışmaya ek olarak, Aminiahidashti ve ark tarafından yapılan prospektif bir çalışmada 2014 yılında yoğun bakım servisine kabul edilen 120 hasta incelenmiş ve hastaların ürik asit seviyesi ile yoğun bakım mortalitesi arasında anlamlı ilişki saptanamazken, ürik asit seviyesi yüksekliğinin mekanik ventilatöre bağlı kalma süresini uzattığı tespit edilmiştir (7). Bu iki çalışmanın

aksine, 2015 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan prospektif bir çalışma ile, sepsis nedeniyle yoğun bakım servisine kabul edilen hastaların serum ürik asit değerleri ile yoğun bakım mortalitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve ürik asit değeri arttıkça, YBÜ mortalitesinin arttığı sonucuna ulaşılmıştır(69). Lee ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise, ürik asit yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olmadığı, fakat ARDS hastalarında ürik asit seviyesinin <3mg/dl olmasının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (70). Geçtiğimiz üç yıl içinde yayınlanan bu üç farklı çalışma bize göstermektedir ki, ürik asit ve YBÜ mortalite/morbiditesi ile ilgili veriler birbirleri ile çelişkilidir. Bu nedenle, iki yıl boyunca hastanemiz YBÜ'ye kabul edilen tüm hastaların değerlendirmeye alındığı çalışmamızın, literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Aslında yapılan çalışma sonuçları arasındaki çelişkinin temel sebebinin, çalışmaların farklı hastalık grupları üzerinde yapılmış olması ve hastaların mortalitesini belirleyen birçok değişken olması olarak açıklanabilir. Bu nedenle, belirli hasta grupları üzerinde yapılan, özgün çalışmaları incelemek ürik asit ve hastalık patogenezindeki yeri ortaya koyma açısından önemlidir. Kronik obstruktif akciğer hastalığı, günümüzde oldukça sık görülen bir hastalık olup, hastalar enfeksiyon ve hiperkarbi nedeniyle YBÜ yatışı ihtiyacı duymaktadır. Bartziokas ve arkının yaptığı bir çalışma bu hastaların yatış anındaki ürik asit değeri incelemiştir (71). Ürik asit değeri düşük olan hastalarda 30 günlük mortalitenin daha az olduğu saptanırken, ürik asit değeri arttıkça mortalitenin ve hastane yatışının uzadığı saptanmıştır. Araştırmacılar bu durumu artan pulmoner arter basıncının artmasına, buna bağlı olarak sağ ventrikül dolum basıncının

artması sonucunda ksantin oksidaz aktivitesinin artması ile açıklamışlardır. Yine PaO₂/FiO₂ oranı ile ürik asit değerinin ters orantılı olduğu daha önce yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda altta yatan KOAH hastalığı olan toplam 95 hasta saptanmış olup, ürik asit değeri arttıkça mortalitenin arttığı saptanmıştır (p= 0.003). KOAH hastalarının birincil ya da KOAH'a ikincil kalp yetmezliği mevcut olması ve kalp yetmezliğinde kullanılan çeşitli ilaçların(aspirin ve diüretikler) ürik asit değerini arttırması ihtimali de göz önünde bulundurulmalı ve bu hastaların mortalite sonucuna ürik asit değerlerinin etkisi irdelenmelidir (72). Yine bizim çalışmamızda kalp yetmezliği olan hastalarda ürik asit değeri istatistiksel olarak yüksek saptanmış olup (p değeri: 0.001), Kuafmann tarafından 2013 yılında yayınlanan derleme ile kalp yetmezliği ve ürik asit ilişkisi incelenmiş ve kalp yetmezliğinde ürik asit değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır (73). Bu derlemede, ürik asit seviyesinin kalp yetmezliğinde artması 4 temel mekanizma üzerinde açıklanmaktadır. İlk olarak kalp yetmezliği hastalarında akut/kronik böbrek hastalığı olmasının önemli bir hiperürisemi nedeni olduğu vurgusu yapılmış, ikinci ve önemli bir neden olarak da doku hipoksisi gösterilmiştir. Hipoksi sonucunda artan laktat seviyesinin, urat transporter-1 (URAT1) üzerinden ürik asit atılımını azalttığını ve ürik asit seviyesinin arttığını belirtmiştir (74). Bunlara ek olarak, kalp yetmezliğinde artan norepinefrin ve anjiyotensin II seviyelerinin ürik asidin tübüler emilimini arttırmasının da önemi üzerinde durulmuştur (75). Son olarak bu hastalarda kullanılan diüretik tedavisinin de hiperürisemiye katkısından bahsedilmiştir. Bu nedenledir ki; kalp yetmezliği hastalarında ürik asit seviyesinin yüksekliği

beklenen bir durumdur. Fakat bu yüksekliğin mortaliteye katkısı konusunda net bir görüş birliği yoktur. Çalışmamızda, 93 kalp yetmezliği olan hasta incelenmiş olup, bu hastaların 52sinde (%55) hiperürisemi saptanmıştır. Fakat bu grupta hiperürisemin mortalite üzerine anlamlı etkisi istatistiksel olarak ortaya konamamıştır. Bu durum yoğun bakım gibi çok çeşitli faktörlerin mortaliteyi etkilediği hastalarda, vaka sayısının az olması ile açıklanabilir. Yukarıda bahsedilen Kaufmann tarafından yayımlanan derlemede hiperürisemisi olan kalp yetmezliği hastalarında mortalitenin de arttığı sonucuna ulaşılmıştır(73). Huang H ve ark tarafından yapılan çalışmada hiperürisemisi olan hastalarda kalp yetmezliğinin daha sık görüldüğü ve kalp yetmezliği ilişkili komorbidite sıklığında artış olduğu saptanmıştır(76). Fakat ürik asit düşürücü tedavinin kalp yetmezliği hastalarındaki yeri konusunda henüz net bir bilgi ortaya konulamamıştır.

Çalışmamızdaki hastalar incelendiğinde, fakültemiz iç hastalıkları YBÜ'ye kabul edilen hastaların %65inin (329 hasta) yatış nedeninin sepsis olduğunu görmekteyiz. Sepsiste olan hastalar yoğun bakım yatışı sırasında birçok patolojik sorun ile karşı karşıya kalmaktadır; iskemi reperfüzyon hasarı, inflamasyon ve koagülasyon bozukluğu gibi. Bu nedenle antioksidan ve prooksidan etkileri olan ürik asidin bu hastaların mortalitesine olan etkisini araştırmak mantıklı gözükmektedir. Ürik asitin plazmadaki antioksidan moleküllerin toplamda %50lik bir kısmını oluşturduğunun bilinmesi ve malnütrisyon durumlarında azalması nedeniyle, ürik asit seviyesindeki düşüklüğün YBÜ mortalitesini arttıracığı düşünülebilir (77). Bu nedenle hipöüriseminin, sepsisteki yerini araştırmak için

farklı çalışmalar yapılmıştır. Hyun Woo Lee ve ark. tarafından yapılan çalışmada, yoğun bakım yatışı gerektiren ARDS hastaları incelenmiş ve hipoürisemisi (ürik asit<3mg/dl) olan hastalarda, YBÜ mortalitesinin anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır (70). Hipoürisemin koruyucu olduğunu söyleyen bu çalışmanın aksine, Abou-Mourad ve ark tarafından yapılan bir çalışmada 111 abdominal sepsis vakası incelenmiş ve ürik asit değeri 3mg/dl'nin altında olan hastalarda mortalitenin yaklaşık 6 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (78). Yine Abou-Murad'ın çalışmasını destekler nitelikte Peralto-Prado tarafından yapılan bir çalışmada sepsiste olan hastalar ile septik şoku olan hastaların ürik asit değerleri karşılaştırılmıştır(79). Bu çalışmada, şok gelişen, hemodinamik dengesizliği olan hastalarda ürik asit seviyesinin azaldığı saptanmıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmalara ek olarak, ülkemizde yenidoğan YBÜ'nde yapılan bir neonatal-sepsis çalışmasında, yeni doğan sepsisli çocuklarda, kontrollere kıyasla ürik asit seviyesinin daha düşük olduğu saptanmış, ürik asit seviyesindeki azalma ile paralel olarak trombosit sayısında da düşüş olduğu görülmüştür. Ürik asit ve CRP seviyelerinin ters orantılı olduğu ortaya konulmuştur (80). Çalışmamızda ürik asit seviyesindeki düşüklük ile YBÜ mortalitesinin arttığı saptanmıştır (p değeri 0.047). Literatür ile aynı paralellikte olan sonucumuz, hipoüriseminin YBÜ mortalitesini ön gördürücü olarak kullanılabilmesi hipotezini güçlendirmektedir.

Sepsiste hipoüriseminin mortaliteyi arttırıcı olduğunu gösteren yayınlara ek olarak, hiperüriseminin YBÜ mortalitesine etkisini inceleyen çalışmalar da olmuştur. 2012 yılında He-chen Zou ve Ruo-Ian Cao tarafından yapılan çalışmada, YBÜ'de sepsis nedeniyle yatmakta olan 471 hastanın mortalitesini

etkileyen faktörler incelenmiştir (81). Hiperüriseminin sepsis tanılı hastalarda YBÜ mortalitesini arttırdığı saptanmıştır. Fakat renal yetmezlik, travma, eritrositoz, hipertansiyon, diyabet ve santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi hiperürisemi yaptığı bilinen durumları ekarte ederek tekrar analiz yapıldığında hiperüriseminin mortaliteye katkısının olmadığı gösterilmiştir. Akbar ve ark tarafından yapılan bir diğer çalışma ile aynı grup hedef alınmış ve hiperürisemi ile akut böbrek yetmezliği arasındaki ilişki incelenmiştir (9). Sepsis tanısı ile tedavi gören hastaların, ürik asit değerleri arttıkça prognozlarının kötüleştiği istatistiksel olarak ortaya konmuştur. Bununla birlikte hiperürisemisi olan hastalarda %80 oranında akut böbrek yetmezliği geliştiği, ürik asit seviyesi 7 mg/dl altında olan hastalarda ise %85 akut ve ya kronik böbrek yetmezliği olmadığı saptanmıştır. Bu verilere ek olarak APACHE-II skoru ile ürik asit seviyesi arasındaki ilişki incelenmiş ve APACHE-II skoru ve ürik asit seviyesi doğru orantılı olarak saptanmıştır. Bu çalışmaları destekler şekilde, Toptaş ve ark. tarafından İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ verileri, retrospektif olarak incelenmiş, ürik asit ve hematokritteki artış ile yoğun bakım mortalitesinin arttığı ortaya konmuştur (82). Bizim çalışmamızda da 198 hastanın (%39) ürik asit seviyesi 7 mg/dl'nin üzerinde saptanmış olup, bu hastaların %58'i YBÜ'de kaybedilmiştir. Ürik asit seviyesi normal olan grupla kıyaslandığında, hiperüriseminin istatistiksel olarak anlamlı derecede mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır($p < 0.001$). Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda, hem hiperüriseminin, hem de hipoüriseminin sepsis nedeniyle yatışı olan hastalarda

YBÜ mortalitesini arttırdığı saptanmış ve günümüzde kullanılan yoğun bakım skorlama sistemleri içerisinde yer alması gerektiği görülmüştür.

Çalışmamızın belli bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmanın retrospektif olarak yapılması ilk kısıtlılığımızdır. Ek olarak, hastaların YBÜ çıkışı sonrası 30 ve 90 günlük mortalitesinin bakılması, serum ürik asit seviyesinin uzun dönem etkilerinin araştırılması konusunda fayda sağlayıcı olabilirdi. Yatış anında ve sık aralıklar ile serum ürik asit seviyesi ölçümü, daha değerli kesim noktaları sağlayabilir. Bu nedenle, prognostik açıdan umut vaaden bu molekül üzerine ek çalışmaların planlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, YBÜ'lerde birden çok skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Skorlama sistemleri ile hastanın mortalitesini öngörmek ve gerekli önlemleri ivedilikle yerine getirmek önemlidir. Yoğun bakım skorlama sistemlerinde kullanılacak bir serum parametresinin ucuz ve kolay uygulanabilir olması gereklidir ki, serum ürik asit seviyesinin ölçümü bu koşulları sağlamaktadır. Bizim çalışmamız ve literatürde yer alan çalışmalara bakıldığında, YBÜ yatış anındaki, serum ürik asit seviyesinin düşüklüğü ve yüksekliği yoğun bakım mortalitesini arttırmaktadır. Mortalite konusunda ki bu öngördürücü etkisi, günümüzde oldukça sık kullanılan bir skorlama sistemi olan APACHE-II ile kıyaslandığında, ürik asit seviyesi ile APACHE-II skorlama sisteminin körele olduğu gözükmemektedir. Bütün bu bilgilerin ışığında, ürik asit seviyesinin yoğun bakım skorlama sistemleri içerisine entegre edilmesi akılcı bir yaklaşım olarak düşünülebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Pesquera JIM, Rubio AH, Ruiz IG, Fernández IM, Ledesma PG, González RIM, et al. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. *Diálisis y Trasplante*. 2011;32(2):57-61.
2. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(2):623-30.
3. Corry DB, Tuck ML. Uric acid and the vasculature. *Current hypertension reports*. 2006;8(2):116-9.
4. Fini MA, Elias A, Johnson RJ, Wright RM. Contribution of uric acid to cancer risk, recurrence, and mortality. *Clinical and translational medicine*. 2012;1(1):16.
5. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN rheumatology*. 2014;2014.
6. Dawson J, Jeemon P, Hetherington L, Judd C, Hastie C, Schulz C, et al. Serum uric acid level, longitudinal blood pressure, renal function, and long-term mortality in treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2013;62(1):105-11.
7. Aminiahidashti H, Bozorgi F, Mousavi SJ, Sedighi O, Gorji AM, Rashidian H. Serum Uric Acid Level in Relation to Severity of the Disease and Mortality of Critically Ill Patients. *J Lab Physicians*. 2017;9(1):42-6.
8. Lee HW, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee C-H, Yim J-J, et al. Serum Uric Acid Level as a Prognostic Marker in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of intensive care medicine*. 2017;0885066617698911.
9. Akbar SR, Long DM, Hussain K, Alhajhusain A, Ahmed US, Iqbal HI, et al. Hyperuricemia: an early marker for severity of illness in sepsis. *International journal of nephrology*. 2015;2015.
10. Chen Q, Huang K, Li L, Lin X, Ding C, Zhang J, et al. serum uric acid on admission cannot predict long-term outcome of critically ill patients: a retrospective cohort study. *Therapeutics and clinical risk management*. 2018;14:1347.
11. Karabiyik L. Airway management of a patient with Weill-Marchesani syndrome. *J Clin Anesth*. 2003;15(3):214-6.
12. Meyer AA, Messick WJ, Young P, Baker CC, Fakhry S, Muakkassa F, et al. Prospective comparison of clinical judgment and APACHE II score in predicting the outcome in critically ill surgical patients. *J Trauma*. 1992;32(6):747-53; discussion 53-4.
13. KARABIYIK L. Yoğun Bakımda Skolama Sistemleri.
14. Dızbay M, Baş S, Gırsoy A, şımşek H, Maral I, Aktaş F. Invasive device-related infection surveillance in intensive care units of Gazi University Hospital in 2006-2007. *Türkiye Klinikleri tıp Bilimleri Dergisi*. 2009;29(1):140-5.
15. ÇUKUROVA UZ, DURDU UB, HERGÜNSEL UO, EREN UG, TEKĐÖř UY, DURDU UY. Invasive Device-Related Nosocomial Infection Surveillance in Intensive Care Unit. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2012;32(2):438.

16. Dancer SJ. Controlling hospital-acquired infection: focus on the role of the environment and new technologies for decontamination. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(4):665-90.
17. Freeman J, Goldmann DA, McGowan Jr JE. Methodologic issues in hospital epidemiology. IV. Risk ratios, confounding, effect modification, and the analysis of multiple variables. *Clinical Infectious Diseases*. 1988;10(6):1118-41.
18. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M-H, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Jama*. 1995;274(8):639-44.
19. Blot S, Vandewoude K, Blot K, Colardyn F. Prevalence and risk factors for colonisation with gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Acta Clinica Belgica*. 2000;55(5):249-56.
20. Biberoglu K. Ventilator ilişkili Pnömoni. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2001;1(2):98-105.
21. Chastre J, Fagon J-Y, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clinical infectious diseases*. 1995;21(Supplement_3):S226-S37.
22. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Mimos O. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. *Critical care*. 2010;14(2):212.
23. Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, Soto JM, Castanon J, Franco G, et al. Attributable Cost and Length of Stay for Patients With Central Venous Catheter—Associated Bloodstream Infection in Mexico City Intensive Care Units A Prospective, Matched Analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2007;28(1):31-5.
24. Ceylan E, İtil O, Arı G, Ellidokuz H, Uçan ES, Akkoçlu A. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi*. 2001;2(1):6-12.
25. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent J-L. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Critical care*. 2009;13(1):R15.
26. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Kinsella J, Morrison D. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intensive care medicine*. 2014;40(10):1409-28.
27. Hutchison CA, Crowe AV, Stevens PE, Harrison DA, Lipkin GW. Case mix, outcome and activity for patients admitted to intensive care units requiring chronic renal dialysis: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care*. 2007;11(2):R50.
28. Thompson S, Pannu N. Renal replacement therapy in the end-stage renal disease patient with critical illness. *Blood purification*. 2012;34(2):132-7.
29. Strijack B, Mojica J, Sood M, Komenda P, Buetti J, Reslerova M, et al. Outcomes of chronic dialysis patients admitted to the intensive care unit. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(11):2441-7.
30. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, et al. US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American journal of kidney diseases*. 2017;69(3):A7-A8.
31. Ronco C, Ronco F, McCullough PA. A Call to Action to Develop Integrated Curricula in Cardiorenal Medicine. *Blood purification*. 2017;44(4):251-9.
32. Szamosfalvi B, Yee J. Considerations in the critically ill ESRD patient. *Advances in chronic kidney disease*. 2013;20(1):102-9.

33. Cecconi M, Arulkumaran N, Suleman R, Shearn D, Geisen M, Mellinshoff J, et al. Oxygen delivery index during goal-directed therapy predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing high-risk surgery. *Critical Care*. 2012;16(1):P474.
34. Chen C-M, Lai C-C, Cheng K-C, Weng S-F, Liu W-L, Shen H-N. Effect of end-stage renal disease on long-term survival after a first-ever mechanical ventilation: a population-based study. *Critical Care*. 2015;19(1):354.
35. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International journal of cardiology*. 2016;213:8-14.
36. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal medicine*. 2013;3(3):208-20.
37. Wu X, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *Journal of molecular evolution*. 1992;34(1):78-84.
38. Ayyıldız SN. Analysis of Uric Acid Elevation. 2016.
39. Sala-Newby GB, Newby AC. Cloning of a mouse cytosolic 5'-nucleotidase-I identifies a new gene related to human autoimmune infertility-related protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*. 2001;1521(1-3):12-8.
40. Gazzola C, Ferraro P, Moras M, Reichard P, Bianchi V. Cytosolic high K m 5'-nucleotidase and 5'(3')-deoxyribonucleotidase in substrate cycles involved in nucleotide metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(9):6185-90.
41. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans. *Physiology*. 1999;14(2):80-4.
42. Watanabe S, Kang D-H, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002;40(3):355-60.
43. Spitsin SV, Scott GS, Mikheeva T, Zborek A, Kean RB, Brimer CM, et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;33(10):1363-71.
44. Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric acid and oxidative stress. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(32):4145-51.
45. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(11):6858-62.
46. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL important role of uric acid. *Journal of Lipid Research*. 2003;44(3):512-21.
47. Nyssönen K, Porkkala-Sarataho E, Kaikkonen J, Salonen JT. Ascorbate and urate are the strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men. *Atherosclerosis*. 1997;130(1-2):223-33.
48. Naghavi M, John R, Naguib S, Siadaty MS, Grasu R, Kurian K, et al. pH Heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque. *Atherosclerosis*. 2002;164(1):27-35.
49. Yu M-A, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang D-H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a

- novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *Journal of hypertension*. 2010;28(6):1234-42.
50. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007;293(2):C584-C96.
 51. Hammerman C, Goldschmidt D, Caplan MS, Kaplan M, Schimmel MS, Eidelman AI, et al. Amelioration of ischemia-reperfusion injury in rat intestine by pentoxifylline-mediated inhibition of xanthine oxidase. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1999;29(1):69-74.
 52. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, Kumar R, Srivastava AK. Review of concepts and controversies of uric acid as antioxidant and pro-oxidant and ndash; an uncertainty. *Arsiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2015;24(1):19-40.
 53. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes care*. 2000;23(12):1835-9.
 54. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41(6):1287-93.
 55. Lv Q, Meng X-F, He F-F, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS one*. 2013;8(2):e56864.
 56. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2006;290(3):F625-F31.
 57. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney international*. 2005;67(5):1739-42.
 58. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*. 2000;35(3):746-51.
 59. Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Journal of hepatology*. 2009;50(5):1029-34.
 60. Şengül E, Binnetoğlu E, YILMAZ A. Kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, lipid profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasındaki ilişki. 2011.
 61. Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*. 2010;12(2):113-9.
 62. Cortés A, Gracia E, Moreno E, Mallol J, Lluís C, Canela EI, et al. Moonlighting adenosine deaminase: a target protein for drug development. *Medicinal research reviews*. 2015;35(1):85-125.
 63. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang D-H, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759-66.
 64. Cigolini M, Targher G, Tonoli M, Manara F, Muggeo M, De GS. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *International journal*

- of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 1995;19(2):92-6.
65. Yeh C-J, Pan W-H, Jong Y-S, Kuo Y-Y, Lo C-H. Incidence and predictors of isolated systolic hypertension and isolated diastolic hypertension in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2001;100(10):668-75.
 66. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 2003;42(4):474-80.
 67. Cheng T-H, Lin J-W, Chao H-H, Chen Y-L, Chen C-H, Chan P, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *International journal of cardiology*. 2010;139(1):42-9.
 68. de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2005;58(5):797-800.
 69. Akbar SR, Long DM, Hussain K, Alhajhusain A, Ahmed US, Iqbal HI, et al. Hyperuricemia: An Early Marker for Severity of Illness in Sepsis. *Int J Nephrol*. 2015;2015:301021.
 70. Lee HW, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Yim JJ, et al. Serum Uric Acid Level as a Prognostic Marker in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Intensive Care Med*. 2017;885066617698911.
 71. Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S, Papadopoulos A, Haniotou A, Papiris S, et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. 2014;43(1):43-53.
 72. Demartini FE. Hyperuricemia induced by drugs. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1965;8(4):823-9.
 73. Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? *Heart failure reviews*. 2013;18(2):177-86.
 74. Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PW, Arnett D, Aban I, Love TE, et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *International journal of cardiology*. 2010;142(3):279-87.
 75. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruiperez JA, Valdes M. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *European journal of heart failure*. 2007;9(5):518-24.
 76. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2014;16(1):15-24.
 77. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Shapiro G, Feldman L, Stav K, et al. Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition*. 2015;31(1):138-47.
 78. Abou-Mourad N, Chamberlain B, Ackerman N. Poor prognosis of patients with intra-abdominal sepsis and hypouricemia. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1979;148(3):358-60.
 79. Peralta-Prado AB, Ramírez-Hinojosa JP, Ramírez-Polo AI, López-Aguilar CE, Maya-Romero H, Carrillo-Esper R. Correlation of delta uric acid and the severity of sepsis. *Medicina Interna de México*. 2013;29(2):154-8.

80. Aydın B, Dilli D, Zenciroğlu A, Karadağ N, Beken S, Okumuş N. Mean platelet volume and uric acid levels in neonatal sepsis. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2014;81(12):1342-6.
81. Zhu H-c, Cao R-l. The relationship between serum levels of uric acid and prognosis of infection in critically ill patients. *World journal of emergency medicine*. 2012;3(3):186.
82. Toptas M, Sengul Samanci N, Akkoc İ, Yucetas E, Cebeci E, Sen O, et al. Factors affecting the length of stay in the intensive care unit: our clinical experience. *BioMed research international*. 2018;2018.

