

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BÖBREK NAKLİ SONRASI HİPERÜRİSEMİ GELİŞİMİ İLE
İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. ŞAHİN EYÜPOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. ŞULE ŞENGÜL

ANKARA
2015

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanları Prof. Dr. Murat Turgay, Prof. Dr. Nahide Konuk ve Prof. Dr. Kenan Ateş başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim. Ayrıca rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı`nın tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında değerli katkılarıyla beni yönlendiren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Şule Şengül'e, veri toplama aşamasında destek olan Nefroloji Bilim Dalı Yandal Uzmanı Dr. Zeynep Kendi Çelebi'ye, birlikte çalıştığım tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, veri analizlerinde önemli katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı`ndan İstatistikçi Zeynep Bıyıklı Gençtürk'e teşekkür ederim.

Beni sevgi ve sabırla destekleyen, tezimin başından sonuna dek bana yardım eden annem, babam ve sevgili eşim Damla Eyüpoğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Şahin EYÜPOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ürik Asit Metabolizması	2
2.1.1. Ürik Asit Üretimi	2
2.1.2. Ürik Asit Atılımı	3
2.1.3. Patofizyolojik Durumlarda Ürat Metabolizması	6
2.2. Hiperürisemi	6
2.3. Ürik Asit ve Renal Hastalıklar	8
2.3.1. Akut Ürik Asit Nefropatisi	9
2.3.2. Kronik Ürat Nefropatisi	9
2.3.3. Familial Juvenil Hiperürisemik Nefropati	10
2.3.4. Ürik Asit Nefrolitiazisi	11
2.4. Hiperürisemi ve KVH	11
2.5. Böbrek Nakli Alıcılarında Hiperürisemi ve Gut	12
3. HASTALAR ve YÖNTEMLER	16
3.1. Çalışma Protokolü	16

3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	18
3.3 İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	20
4.2. Normoürisemik ve Hiperürisemik Hastaların Genel Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	24
4.3. Normoürisemik ve Hiperürisemik Hastaların Nakil Sonrası Ürik Asit, BUN, Kreatinin ve eGFH Değişimleri	27
4.4. Hastaların Sağkalım Greft Sağkalımı ve KVH açısından Değerlendirilmesi	33
4.5 Ürik Yüksekliğine Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizle Değerlendirilmesi	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	37
6. ÖZET	44
7. SUMMARY	45
8. KAYNAKÇA	46

KISALTMALAR

ATG	Antitimosit globulin
AUN	Akut ürik asit nefropatisi
CSA	Siklosporin
DM	Diabetes mellitus
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FK	Takrolimus
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
eGFH	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
HT	Hipertansiyon
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KS	Kortikosteroid
KVH	Kardiyovasküler hastalık
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MMF	Mikofenolat mofetil
MFA	Mikofenolik asit
mTORi	<i>Mammalian target of rapamycin</i> inhibitörleri
Ort	Ortalama
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SS	Standart sapma

ŞEKİLLER

		Sayfa Numarası
Şekil 1.1	Pürin metabolizması ile ürik asit oluşumu	7
Şekil 4A	Serum ürik asit düzeylerinin hiperürisemik ve normoürisemik hastalarda zamansal değişimi	28
Şekil 4B	eGFH'nin hiperürisemik ve normoürisemik hastalarda zamansal değişimi	29
Şekil 4.2.	Ürik asit düzeylerine göre gruplandırılmış hastaların nakil sonrası izlem süresince greft sağkalım durumu	35

.

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa Numarası
Tablo 4.1. Genel Hasta Özellikleri	21
Tablo 4.2. Hastaların ürik asit düzeyine göre genel hasta özellikleri ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	25
Tablo 4.3. Serum BUN, kreatinin ve eGFH değerinin ürik asit düzeyine göre gruplandırılmış hastalarda zamansal değişimi	30
Tablo 4.4. Hastaların nakil sonrası klinik özellikleri	32
Tablo 4.5. Kardiyovasküler hastalıklar açısından grupların karşılaştırılması	34
Tablo 4.6. Ürik asit yüksekliğine etki eden faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları	36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çok sayıda gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmada hiperüriseminin kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminde ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (2). Hiperürisemi, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve tip 2 diabetes mellitus gelişimi için bağımsız risk faktörüdür (3). Ürik asit düzeyinin yüksekliği, yeni gelişimli KBH ve mevcut böbrek hastalığının kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuştur (4).

Hiperürisemi, böbrek nakli sonrası yaygın olarak karşılaşılan bir komplikasyondur. Sıklığı, nakil sonrası dönemde siklosporin kullanmayan hastalarda yaklaşık %25, siklosporin kullanan hastalardaysa yaklaşık %80 olarak saptanmıştır ([4]). Bazı çalışmalarda başlangıçta böbrek nakli hastalarında erkek cinsiyet, ileri yaş, kötü greft fonksiyonu gibi faktörlerin ve nakil sonrası immunsupresyonun temel taşlarından biri olan kalsinörin inhibitörlerinin kullanımının hiperürisemi gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (4).

Bu çalışmayı, Ekim 2005-Ocak 2014 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi`nde böbrek nakli uygulanmış olan hastalarda, ürik asit yüksekliği ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeyi ve hiperüriseminin izlem süresince ortaya çıkmış greft disfonksiyonu, greft kaybı, kardiyovasküler olay gelişimi ve hasta mortalitesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla yaptık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürik Asit Metabolizması

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Kan pK (ürük asidin %50`sinin iyonize olduğu Ph değeri) yaklaşık 5,75 (İdrarda 5,35) olduğunda:

Ürik asit $\leftrightarrow$ ürat⁻ + H⁺ reaksiyonu normal arteriyel pH` da oldukça sağa kayar. Sonuçta ürik asitin büyük kısmı dolaşımda ürat anyonuna çevrilir.

Çoğu memeli türünde ürik asit düzeyi, ürik asitin allantoin tarafından eriyebilir ve atılabilir son ürünlere dönüştürülmesi nedeniyle oldukça düşük düzeylerde (1 mg/dL; 60 mikromol/L). Ancak insanlarda ürik asit oksidaz geninin yapısal olarak işlevsiz olması nedeniyle pürin metabolizmasının son ürünü ürik asittir. İnsanlarda normal serum ürat konsantrasyonu serumdaki üratın teorik çözünürlük sınırlarına yaklaşmaktadır (6,8 mg/dL) ve ürat genellikle idrara oldukça doygun hale gelecek şekilde atılmaktadır.

Normal yetişkin bir erkeğin total vücut ürat havuzu, yetişkin bir kadının iki katı olup yaklaşık olarak 1200 mg kadardır. Bu farklılık, kadınların üreme çağındaki östrojen etkisiyle renal ürat atılımının artması ile açıklanmaktadır (5). Östrojen, aktif ürat taşıyıcı sayısının azaltır, böylece renal tübüler ürik asit geri emilimini azaltarak ürat klirensini arttırmış olur (6).

Normalde vücutta ölçülebilen tüm üratın eriyebilir ürat olduğu düşünülür, gut hastalığında olduğu gibi erimeyen ürat deposu oluştuğunda laboratuvarında ölçülen ürat miktarı olduğundan daha az saptanır (6). Normal kararlı durumlarda ürat havuzunun yaklaşık %60`ının günlük döngüsü ürik asitin günlük üretim ve eliminasyonun dengelenmesiyle sağlanır (7).

2.1.1. Ürik Asit Üretimi

Ürik asit, tipik olarak sindirilmez, ürik asitin büyük bir kısmı diyet kaynaklı ve endojen olarak sentezlenen pürin ürünlerinin karaciğerde parçalanmasıyla oluşur. Pürinden fakir diyetle beslenmenin idrardaki ürik asiti yaklaşık %40 azalttığı bildirilmiştir (8). Bu durum, urat kaynağının büyük bir kısmının diyetten sağlandığını düşündürmektedir. Ürat sentezi (pürin yıkılımı), guanilik asit (GMP), inozinik asit (IMP) ve adenilik asit (9) içeren pürin mononukleotidlerinin pürin bazları guanin ve hipoksantine yıkılması sonucu oluşur. Guanin ve hipoksantin, ksantin metabolizması sonucu oluşan ürünlerdir. Ksantin oksidaz reaksiyonunun son basamağında ksantin geri dönüşümsüz olarak ürik aside okside olur. (Şekil 1.1)

Pürin katabolizması



Hipoksantin



Ksantin Oksidaz

Ksantin



Ksantin Oksidaz

Ürik asit

Şekil 1.1 Pürin metabolizması ile ürik asit oluşumu

2.1.2. Ürik Asit Atılımı

Normal fizyolojik koşullarda ürik asit metabolizması insan dokularında katalaz ve peroksidaz gibi bazı nonspesifik minör oksidasyonlarla kısıtlı olup göz

ardı edilebilecek kadar azdır. Ürik asit atılımında ana yol bağırsak ve böbreklerdir.

Uzun süre boyunca ürik asitin intestinal sisteme atılmasının serum ürik asit düzeyine bağlı olarak pasif difüzyonla gerçekleştirildiği düşünülmesine rağmen, son çalışmalar, renal proksimal tübül epitellerinin luminal yüzünde ekspresse olan yüksek kapasiteli ürat taşıyıcı ABCG2 (kromozom 4) geninin ince bağırsak intestinal epitelinde bulunduğu ve böylece bağırsak lümenine ürat atılımının bulunduğu ortaya koymuştur (10, 11). İntestinal sistem bakterileri ürik asiti yıkabilirler. Bu yıkım süreci (intestinal ürikolizis) ürat atılımının yaklaşık 1/3'ünü oluşturur ve bu yol böbrek dışında neredeyse tek atılım yoludur (12). Normal koşullarda ürik asidin tamamı kolonik bakterilerle yıkılır, bu nedenle gaytada ürik asit çok az bulunur.

Ürik asit atılımının yaklaşık 2/3'ü idrar yoluyla gerçekleşmektedir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan deneysel çalışmalar, böbreklerde ürik asit atılımının farklı yollarının olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda ürik asit atılımının glomerüler filtrasyon, presekretuar reabsorbsiyon, sekresyon, postsekretuar reabsorbsiyon olmak üzere dört ana başlıkta olduğunu göstermiş ve son 3 adımın proksimal tübüler hücrelerde gerçekleştiğini ortaya koyulmuştur (dört kompartman modeli).

Glomerüler filtrasyon: Üratin %5` den çok daha az bir kısmı serum proteinlerine bağlı taşınır, bu nedenle üratın neredeyse tümü, glomerüler filtrasyona uğrar. Ürik asidin renal klirensi normal erişkinlerde filtre edilen kısmın yaklaşık %7-12'sini oluşturur, bu da filtre edilen üratın yaklaşık %90`ının net tübüler reabsorbsiyona uğradığını göstermektedir.

Proksimal tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon: Filtre edilen üratın büyük bir kısmı proksimal tübülün ilk kısımlarında reabsorbe edilir. Dört kompartman modeline göre erken proksimal tübül reabsorbsiyonunu proksimal tübülün S2 segmentindeki tübüler sekresyon izler, bu sekresyon filtre edilmiş üratın yaklaşık yarısını tübüler lümene geri atar. Ürik asit sekresyonunun ana kaynağı bu yolla sağlanır. Ancak sekrete edilmiş üratın büyük bir kısmı özellikle proksimal tübülün son segmentinde olmak üzere postsekretuar reabsorbsiyona uğrar.

Ürat taşıyıcı proteinleri olan URAT1 ve GLUT9, organik asit taşıyıcı

ailesinin üyeleri olup, serum ürat seviyelerinin sürdürülmesinde baskın etkileri bulunmaktadır (6, 13).

URAT1 taşıyıcısı, ürata yüksek derecede spesifik olup, 11q13 kromozomunda bulunan SLC22A12 geniyle kodlanmaktadır (13). URAT1 proteini, proksimal renal tübüler epitelium hücrelerinin luminal membranında bulunmaktadır ve distal tübülde ya da insan vücudunun başka bir yerinde bulunmamaktadır (13). URAT1 ile ürat taşınması, direk sodyum-ürat eş taşıyıcısından bağımsız olup membran potansiyelinden etkilenmez. Ancak URAT1 aracılı taşınma; laktat, nikotinat, asetoasetat, hidroksibutirat ve süksinat gibi organik anyonlarla baskılanır. Organik anyonların hücre içi birikimi ürat değişiminin bu anyonlarla yarışmasına ve tübüler lümen içindeki elektrokimyasal gradiyentin azalmasına neden olur. Bu durum anyon artış ile ilişkili hiperüriseminin temelini oluşturur. Ayrıca probenid, fenilbutazon, sulfinpirazon, losartan, benzbromaron ve diüretikler de ürat taşınımını etkiler (13).

Kromozom 4 üzerinde bulunan bir gen olan SLC2A9'un ürünü glukoz transporter 9 (GLUT9) ise tübüler hücrelerden dolaşıma ürat reabsorbsiyonunu sağlayan voltaj kapılı ürat *efluks* taşıyıcısıdır. Erkeklerde GLUT9 iki izoformda bulunur, GLUT9L proksimal tübülün bazolateral kenarında, GLUT9S ise apikal yüzünde bulunur (10, 14). GLUT9'dan ürat emilimi aynı URAT1 de olduğu gibi ürikozürik ajanlar probenid ve benzbromaron tarafından inhibe edilir (14). GLUT9 aynı zamanda fruktoz taşıyıcısı olarak da tanımlanmıştır (14). Bu durum hiperürisemi, gut ve metabolik sendrom komponentlerinin fruktozdan zengin diyetlerle ilişkisini anlamakta yardımcı olabilir (15-18). GLUT9 mutasyonları aynı zamanda renal hiperürisemi ile de ilişkili bulunmuştur (6, 19).

URAT1 ve GLUT9'a ek olarak hiperürisemi ve gutla ilişkili SCL22A12 ve SCL2A9 dışında çok sayıda farklı gen tanımlanmıştır. Bu genler ABCG2 (10, 20), SCL17A1 (sodyum-fosfat kotransporter kodlayan gen, NPT1) (21), SCL17A3 (bir diğer sodyum-fosfat kotranspoteri kodlayan gen, NPT4) (20), SCL22A11 (organik asit *transporter* kodlayan gen, OAT4) (22), ve SCL16A9 (monokarbsilik asit *transporter* 9, MCT9) (23) olarak bulunmuştur.

2.1.3. Patofizyolojik Durumlarda Ürat Metabolizması

Ürik asit, yavaş işleyen biyokimyasal bir sürecin son ürünüdür, bu nedenle semptomatik ürat ya da ürik asit kristali depolanması (gut, ürolitiazis, kronik ürat nefropatisi) gibi durumlarda ürik asit düzeyi yıllar süren bir süreç içerisinde yükselir (24, 25).

Gut ve asemptomatik hiperürisemi; major metabolik, renal ve KVKH gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (26). Hiperürisemi ve gutun bu hastalıklardaki rolü tam olarak ortaya konulamasa da ürat oluşumu ve metabolizmasının inflamatuvar ve diğer patojenik mekanizmaları aktive ederek bu hastalıkların gelişimine veya ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir (14, 15, 27). Bu mekanizmalar renin anjiotensin yolağı, nitrik oksit üretiminin azalması, oksidatif stresin artması ve intrahepatik fruktoz metabolizmasının disfonksiyonunu içermektedir. Bu açıdan ürat metabolizması oksidatif stresi ve inflamasyonu tetiklemektedir. Ürik asit, aktive nötrofil ve monositlerde ekspresse olan myeloperoksidaz isimli oksidatif enzimin substratıdır. Ayrıca hidrojen peroksit de 5-hidroksi ürat, hidroperoksit ve ürat radikalleri gibi reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu katalizler ve bu da glutasyonu azaltarak oksidasyona ivme kazandırır. Buna ek olarak ürik asit oluşumu superoksit üretir, bu da nitrik oksitin uzun süre aktive olan prooksidatif peroksinitrit radikalinin oluşmasına neden olur. Patofizyolojik durumlarda ürik asitin oluşturduğu bu ürünler klinik öneme sahiptir.

2.2. Hiperürisemi

Populasyonun çoğunda serum ürat konsantrasyonunun dağılımının normalin dışında olmasından dolayı hiperürisemi tanımlamak zordur. Ürat kristal depolanmasını tanımlayabilmek ve hiperüriseminin tanımını yapabilmek için üratın vücut sıvılarındaki çözünürlüğü temel alınmalıdır. Bu fizikokimyasal tanımlama yaklaşık 7 mg/dL ürat konsantrasyonuna karşılık gelmektedir. Persistan

hiperürisemi; aşırı ürat üretimini ve/veya azalmış renal ürik asit ekskresyonundan kaynaklanan yaygın bir biyokimyasal bozukluktur.

Ürik asit yüksekliği; primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer hiperürisemi, ürik asit yapımında artışı ya da renal eksresyonu değiştirdiği bilinen başka bir neden olmaksızın ürik asit düzeyinin artmasıdır (28). Sekonder hiperürisemi ise ilaçlara, hastalıklara, diyetle ya da toksinlere bağlı ürik asit üretiminde artış ya da ürik asit klirensinde azalma ile ilişkilidir.

Erkeklerde hiperürisemi genelde puberteden sonra başlar; puberte döneminde yetişkin erkeklere göre serum ürik asit düzeyi daha düşüktür. Normal erişkin erkek değerleri kadınlardan genellikle daha yüksektir (29), bu durum doğurganlık çağı boyunca östrojen ürünlerinin organik anyon taşıyıcılarını etkileyerek renal ürat anyon atılımını artırmaları sonucu meydana gelir (30). Bu nedenle kadınlarda hiperürisemi menopoza sonrası ortaya çıkar. Postmenopozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda ise ürik asit düzeyleri daha az artar. Hem erkeklerde hem kadınlarda gut insidansının yaşla beraber artmasına (31) rağmen bu durum erkeklerde otuz yaşından sonra kadınlarda ise elli yaşından sonra ortaya çıkar. Yani hiperüriseminin klinik bulguları, serum ürat konsantrasyonundaki fizyolojik artışın daha geç başlaması nedeniyle kadınlarda erkeklerden yirmi yıl sonra gelişir. Bu gözlem gut başlamadan önce asemptomatik bir hiperürisemi dönemi olduğunu ortaya koyar.

Ürik asit atılımındaki azalma, hiperürisemilerin %85-90` ından sorumludur. Bu durum renal ürik asit klirensinin endojen metabolitler, volüm değişimleri ve ilaçlara duyarlılık gibi birçok değişkene bağlı olmasıyla ilişkilidir. Diüretiklere bağlı volüm azalması hiperüriseminin yaygın bir sebebidir (32).

Ürik asit üretiminin artışına bağlı gelişen hiperürisemiler, hiperürisemi nedenlerinin %10-15` ini oluşturmaktadır. Bu hastalıklar genellikle kalıtsal olup, pürin nükleotid sentezinin regülasyonunda, ATP metabolizmasında veya hücre döngüsü artışı ile ilgili hastalıklarda olmaktadır.

Hiperürisemi ile ilişkili ürat kristali birikim hastalıkları gut, ürolitiazis ve ürat nefropatisidir.

Ayrıca hiperürisemi, hipertansiyon, KVH, insülin direnci sendromu ve KBH ile açıkça ilişkili olmasına rağmen, bu hastalıkların herhangi birindeki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır.

Akut ürik asit nefropatisi dışında ürat ve ürik asit depolanmasının erken klinik göstergeleri hayatı tehdit edici değildir ve tedavi edilebilir. Bu gözlem KBH ve diğer hiperürisemi ile ilişkili hastalıklarda hiperüriseminin rolünün ortaya konulamamasının yanı sıra asemptomatik hiperürisemili bireylerde profilaktik hiperürisemi tedavisine ilgiyi ihtiyatlı tutmaktadır (33). Japonya gibi bazı ülkelerde ise özellikle hipertansiyon gibi ilişkili hastalıkları olan asemptomatik hiperürisemisi olan hastalarda anti ürisemik ilaç tedavisi önerilmektedir (34). Ancak 2013`te yapılmış olan bir derlemede hiperürisemisi olan hastalarda hipertansiyonu düşürmek için anti-ürisemik tedavi verilmesi için yeterli kanıt sağlanamadığı da bildirilmiştir (35).

2.3. Ürik Asit ve Renal Hastalıklar

Ürik asit düzeyinin yüksekliği, yeni gelişimli KBH ve mevcut böbrek hastalığının kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuştur (36).

Ürik asit biyolojik sistemlerde ortam pH` sına bağlı olarak iki değişik formda bulunabilir. pH 5,5 altında olduğunda çözünmüş ürik asit formunda ya da fizyolojik pH 7,4 olduğunda ürat anyonu olarak bulunur.

Ürik asit yüksekliği ile ilişkili, akut ürik asit nefropatisi, kronik ürat nefropatisi ve ürik asit nefrolityazisi olmak üzere 3 farklı renal hastalık tanımlanmıştır.

2.3.1. Akut Ürik Asit Nefropatisi (AUN)

AUN, tübüllerde ürik asit presipitatlarının birikimi ile gelişen akut oligürük ya da anürük böbrek yetmezliği tablosudur (37, 38). Bu tablo daha çok lösemi, lenfoma ya da myeloproliferatif hastalıklarda (polisitemia vera gibi) kemoterapi ya da radyoterapinin tetiklediği hızlı hücre yıkımı ile ilişkili ürik asit üretiminin ve ekskresyonunun arttığı tümör lizis sendromunda gelişir (38).

Akut ürik asit nefropatisi, daha az sıklıkla solid tümörlerin tedavisi sırasında hızlı hücre yıkımında da görülebilir.

Ürik asit nefropatisi genellikle asemptomatik seyreder, bazen üreteral ya da renal pelvis obstruksiyonu olduğunda yan ağrısı olabilir. Tanı genellikle belirgin hiperürisemiyle (plazma ürik asit 15 mg/dL üzerindedir) ilişkili yukarıdaki tablolardan birisinin varlığında akut böbrek hasarının gelişmesine dayanır. Diğer akut böbrek yetmezliği tablolarında plazma ürik asit düzeyinin 12 mg/dL'nin altında olması ayırıcı tanıda yardımcıdır. İdrar tahlilinde ürik asit kristalleri gösterilebilir. Spot idrarda ürik asitin kreatinine oranının 1'in üzerinde olması artmış ürik asit ekskresyonunu gösterir ve akut ürik asit nefropatisine yaklaştırmak; bu oranın 0,6-0,75'in altında olması daha çok diğer akut böbrek hasarı nedenlerini düşündürür (40).

Tümör lizis sendromunda olduğu gibi plazmada doku yıkımı belirteçleri olan diğer intrasellüler bileşenlerde de artış olur ve hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi meydana gelir (41).

2.3.2.Kronik Ürat Nefropatisi

Sodyum urat kristallerinin medullar intersitisyumda birikmesi ve bu birikimin tetiklediği kronik inflamasyonla gelişen intersitisyel fibrozis nedeniyle oluşur (42). Kronik urat nefropatisi kliniği genellikle nonspesifiktir. Biyopsi ile renal medullada urat kristallerinin görülmesiyle tanı konulur. Renal fonksiyon bozukluğu ve bu renal fonksiyon bozukluğu ile orantısız ürik asit yüksekliği vardır ve hafif proteinüri

görülebılır. Bu durum ürik asit yüksekliği ile seyredébilen DM ve diğer nedenlere bağlı böbrek hasarı yapan hastalıklardan ayırımıı zorlaştırır.

Eskiden kronik urat nefropatısı öncelikle tofuslı gutu olan hastalarda görülmekteydi (43), ancak artık bu durumun yaygın olmaması nedeniyle bazı klinisyenler böbrek biyopsisi olmaksızın tanı konulmayacağını düşünmektedirler (44, 45). Diğer yandan tanımlanmış ürik asit düzeylerinde (serum kreatinini 1,5 mg/dL`in altındayken ürik asit düzeyinin 9 mg/dL üzerinde olması, serum kreatinin konsantrasyonun 1,5-2 mg/dL arasındayken ürik asit değeriinin 10 mg/dL`nin üzerinde olması, daha ileri renal yetmezliklerde ürik asit düzeyinin 12 mg/dL`nin üzerinde olması) nonspesifik klinik bulgularda mevcutsa KBH` lı hastalarda kronik urat nefropatısı düşünölebileceğini savunanlar da mevcuttur (46)

KBH` da azalmış üriner atılım nedeniyle gelişen hiperüremi, afferent arteriol vasküler düz kas hücre proliferasyonunu artırmak suretiyle renal perfüzyonu azaltarak KBH progresyonuna yol açabilir. Ayrıca artmış ürik asit düzeyleri nitrik oksit üretimini azaltarak (47), renin anjiotensin sistemini aktive ederek, endotelial disfonksiyona yol açarak ve çeşitli inflamatuvar medyatörlerin üretimini artırarak da kronik böbrek hasarına katkıda bulunur (48). Allopürinol ile tedavi KBH ilerleme sürecini yavaşlatabilir. KBH hastası olan 113 kişide yapılan bir çalışmada, allopürinol 100 mg alan grup ile tedavi almayan grup karşılaştırıldığında allopürinol alan grupta glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşüşü diğer gruba göre daha az bulunmuş. Ancak KBH gelişimini engellemek amacıyla hiperüremi tedavisi verilmesi için bu çalışma yeterli kanıt sunmamaktadır (49).

2.3.3. Familial Juvenil Hiperüremik Nefropati

Familial hiperüremik nefropati erken başlayan gut ve ilerleyici böbrek hastalığı ile karakterli otozomal dominant kalıtılan nadir bir hastalıktır.

2.3.4. Ürik Asit Nefrolityazisi

Ürik asit ekskresyonlarındaki artış oranları ürik asit ve kalsiyum oksalat taş oluşumu için yüksek risk oluşturur. Ürik asit ekskresyonunun 1100 mg/günü aşması durumunda ürolitiyazis insidansı %50` ye yaklaşır. Ancak bu düzeyde bir renal atılım sık değildir.

2.4. Hiperürisemi ve KVH

Geniş epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki hiperürisemi artmış koroner kalp hastalığı insidansı ve bu kişilerde artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (50-52). Ürik asit yüksekliği hipertansiyon ve oksidatif stres gelişimi ile ilişkili bir risk faktörüdür (53, 54).

Hiperürisemi azalmış doku perfüzyonu ile ilişkili olması nedeniyle kalp yetmezliği hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (55). Bir çalışmada ürik asit düzeyi 9,5 mg/dL üzerinde olan hastalarda ortalama sağkalımın 4 yıldan az olduğu gösterilmiştir. Ancak kalp yetmezliğinde düşük kardiyak debi kadar, diüretik tedavilerinin de hiperürisemiye neden olduğu göz önüne alınarak tek başına hiperüriseminin ileri derecede kalp yetmezliği için kötü prognoz faktörü olmadığı düşünülmelidir.

Hiperürisemisi ve kalp yetmezliği olan hastalarda allopürinol tedavisinin endotelial fonksiyonu ve lokal kan akışını artırdığı gösterilmiştir (56). Hiperürisemisi olmayan kalp hastalarında allopürinol kullanımı oksidatif stresi azaltması nedeniyle önerilmektedir. Hayvan modellerinde uzun dönem allopürinol kullanımının sol ventrikül fonksiyonunu düzeltip, sol ventriküler *remodeling*i düzelttiği gösterilmiştir (57).

2.5. Böbrek Nakli Alıcılarında Hiperürisemi ve Gut

Hiperürisemi, böbrek nakli sonrasında sık gelişen bir komplikasyondur ve yaklaşık %50 sıklıkta bulunur (58). Bunun en önemli nedeni ise böbrek nakli sonrasında ürik asit atılımında azalmadır. Bunun yanı sıra immunsupresyona bağlı hasar ve sürekli immünolojik faktörler de sıklığın artmasına neden olabilmektedir (59).

Hiperürisemi sıklığı, nakil sonrası siklosporin kullanmayan hastalarda yaklaşık %25; siklosporin kullanan hastalarda ise %80`den fazla sıklıkta bildirilmektedir (60). Bir retrospektif kohort çalışmada siklosporin kullanan hastalarda, takrolimus kullananlara göre gut gelişiminde artış izlenmiştir (61). *Mammalian target of rapamycin inhibitörleri* (mTORi), kalsinörin inhibitörlerine göre serum ürik asit düzeyini daha iyi kontrol ederler (62). Antimetabolit immunsupresif ajanlardan mizorubinin en yaygın yan etkisi ise hiperürisemi gelişimidir (63).

Böbrek nakli hastalarında erkek cinsiyet, ileri yaş, kötü greft fonksiyonu gibi faktörlerin ve nakil sonrası immunsupresyonun temel taşlarından biri olan kalsinörin inhibitörlerinin kullanımının hiperürisemi gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Örneğin yapılan bir çalışmada erkek, yaşlı ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) düşük olan böbrek nakilli hastalarda ürik asit yüksekliğinin daha sık olduğu gösterilmiştir (64). Yine eGFH>60 mL/dk/1,73 m² olan böbrek nakli alıcılarında erkek cinsiyet, DM hikayesi, kalsiyum yüksekliği, nakli sonrası geçen sürenin uzun olması hiperürisemi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (65).

Siklosporinin indüklediği GFH` de azalmaya bağlı ürik asit yüksekliği kadar tübüler hasara bağlı urat sekresyonunda bozulma da hiperürisemiye katkıda bulunur. Rejeksiyona bağlı böbrek yetmezliği ve diüretik kullanımı da hiperürisemi gelişimi için risk faktörüdür (66).

Hiperürisemi diğer başka etkenlerle birlikte greft fonksiyonları ve greft sağ kalımı üzerine olumsuz etkilere neden olabilir (67). Ürik asit düzeyinin 8 mg/dL`nin

üzerinde olması kronik allogreft nefropatisi gelişim riskini belirgin artırır (68). Hiperürisemik hastalarda 5 yıllık greft sağ kalımı %68,8 olmasına karşılık, normoürisemik hastalarda %83 olarak saptanmıştır (69). Yakın zamanda, nakil sonrası 13 yıllık izlemde greft sağ kalımının, hiperürisemik hastalarda (%60,4), normoürisemik hastalara (%75) göre daha kötü olduğu raporlanmıştır (70).

Farmakolojik tedavi ve koruma, böbrek nakli olan gut hastalarında risksiz değildir. Bu nedenle asemptomatik hiperürisemi tedavi edilmeyebilir. Organ nakli hastalarında hiperürisemi ve gut tedavisi ve izlemi olası ilaç etkileşimleri nedeniyle deneyimli klinisyenler tarafından yapılmalıdır (71).

Daha önce gut atağı geçirmiş böbrek alıcılarında akut gut artriti tedavisinde ve profilaksisinde öncelikle tavsiye edilen ilaç kolşisinidir. Hastanın ileri böbrek yetmezliği olmadıkça günde tek sefer 0,15-0,6 mg verilebilir. Buna rağmen bu dozlar bile muhtemelen beraberinde siklosporin uygulaması yüzünden kolşisinin azalmış klirensi nedeniyle ani veya sinsi başlangıçlı miyonöropatilere neden olabilir (72). Bu nedenle, greft rejeksiyonunu önlemek amacıyla siklosporin kullanan böbrek alıcılarında yetmiş iki saatte bir 0,6 mg tek doz kolşisin kullanılmalıdır. Akut gut alevlenmesi olan hastalarda günlük ya da renal fonksiyon durumuna göre gūnaşırı 0,3 mg kolşisin verilebilir. Bu doz ayarlamasında miyalji, parestezi veya güçsüzlük kolşisin toksisitesinin ilk ve tek belirtisi olabilir. Bu yan etkiler olduğunda doz azaltımı veya ilaç kesilmesi düşünülebilir (73)

Merkezimizde FMF nedeniyle kolşisin kullanan böbrek nakil hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada, hastalarda takrolimus kullanımıyla kolşisin metabolizmasının azaldığı, bu nedenle kolşisin toksisite riskinin arttığı saptanmıştır (74).

Organ nakli alıcılarında non steroid al antiinflatuar ajanlarla kronik gut alevlenme profilaksisi renal prostoglandin inhibisyonu sonucunda GFH'nin azalmasına yol açabileceğinden ve siklosporin nefrotoksitesini kötüleştirebileceğinden potansiyel endişe kaynağıdır. Bu nedenle serum kreatinin konsantrasyonu takip edilmelidir.

Gut atağı olan hastalarda steroid dozunu 20-30 mg/gün prednisolon dozunda geçici artırım, akut gut epizotlarında faydalı olabilir. Buna rağmen organ alıcısı hastalarda gut alevlenme profilaksisinde glukokortikoidlerin faydasını değerlendirmek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (75).

Ürat düşürücü tedavide allopürinol ve son geliştirilen nonpürin analogu ksantin oksidaz inhibitörü feboksostat kullanılır (76, 77). Bu ajanlardan azatioprin ile tedavi edilen hastalarda kaçınılmalıdır. Azatioprinin aktif metaboliti 6 merkaptopürindir. 6 merkaptopürinin metabolize edilmesi sonucu oluşan 6 tioürik asite dönüşümü ksantin oksidaz tarafından katalizlenir (78). Azatioprin ile bir ksantin oksidaz inhibitörünün beraber kullanımı 6 merkaptopürinin birikmesine ve ciddi kemik iliği toksisitesine neden olabilir.

Ancak buna rağmen hastanın şiddetli gutu varsa ve ksantin oksidaz inhibitörü kullanılması gerekiyorsa allopürinol dozu en az %50 doz redüksiyonu yapılarak ve lökosit sayısını dikkatli şekilde takip edilerek kullanılabilir. Bu takibe rağmen çoğu hastada azatioprin tedavisinin kesilmesi gerekebilir. Azatioprin yerine mikofenolata geçilmesi allopürinol ve feboksostatla etkileşmemesi bakımından tedavi yönetiminde bir alternatif olabilir.

Gutlu hastalarda, yaygın kabul edilmiş hedef ürat konsantrasyonunun 6 mg/dL' nin altına çekilmesidir (79). Semptomatik gutu olan azatioprin almayan hafif veya minimal renal fonksiyonel bozukluğu olan hastalarda allopürinol kullanılabilir. Allopürinol için önerilen başlangıç dozu günde bir kez 50 mg'dır. Hastanın serum ürat ve kreatinin konsantrasyonu temel alınarak yaklaşık 3-4 haftalık aralıklarla 50 mg doz artımı yapılabilir (80). 2012 *American College of Rheumatologia* kılavuzlarında amaçlanan serum ürat seviyeleri için dikkatli klinik değerlendirme ve serum ürat düzeyi takibiyle allopürinol titrasyonunun yapılması önerilmektedir (48). Allopürinol ve azatioprin beraber kullanılabilir ancak bu yaklaşım özellikle lökosit sayısının çok yakın takibini gerektirir ve düşük bir terapötik indekse sahiptir.

Peglotikaz (metilpolietilen glikol ile konjuge memeli remkombinan ürikazi), semptomatik gut tedavisinde konvansiyonel tedaviye dirençli semptomatik gut

hastalarında FDA tarafından onaylanmıştır. Haftada bir intravenöz olarak uygulanan bu biyolojik ajan ürik asidi daha çözünür ve kolay ekskrete edilebilen pürin son ürünü olan allantoine çevirilir. Plasebo kontrollü randomize tekrarlanan faz III klinik çalışmalarda altı aylık çalışma süresi içinde peglotikazin plaseboya oranla serum urat seviyelerini belirgin düşürdüğü gösterilmiştir (81). Ancak bu çalışmalarda organ nakli yapılmış hastalar dışlanmıştır. Organ nakli hastalarında progresif ilerleyen şiddetli gut düşünülüyorsa ve diğer medikal ajanlara dirençli ise bu ajan denenebilir.

Probenisid ve sulfinpirazon gibi ürikozürük ajanlar renal fonksiyonu yeterli ve daha önce renal kalkuli öyküsü bulunmayan nakil hastalarında urat düşürücü olarak kullanılabilir. Sulfinpirazon, siklosporin konsantrasyonunu düşürdüğünden siklosporin düzeyleri yakın takip edilmeli ve buna göre doz değişimi yapılmalıdır. Ancak bu ajanlar ABD’de artık kullanılmamaktadırlar.

Anjiotensin II reseptör antagonisti losartan, renal tübüler fırçamsı kenar membran veziküllerindeki urat-anyon değiştiricisinde tübüler ürik asit reabsorbsiyonunu inhibe ederek belirgin ürikozürük aktivite göstermektedir (13). Hipertansiyonu olan kalp nakli uygulanmış olan hastaların alındığı çift kör *crossover* bir çalışmada deneklerin bir kısmına losartan (50 mg/gün), diğer kısmına ise enalapril (50 mg/gün) verilmiş. Plazma urat düzeyi losartan kolunda çok daha düşük saptanmıştır (82).

Benzbromaron, allopururinol risk alleli HLA-B5801’in batılı ülkelerinden daha sık bulunduğu Asya ülkelerinde urat düşürücü tedavide ilk basamakta kullanılan bir ajandır (80, 83). Hiperürisemi ve gutlu organ nakli hastalarında benzbromaron kullanılabilir. Benzbromaron, probenisid ve sulfinpirazonun aksine kreatinin klerensi 20 ml/dk olduğunda bile etkilidir (83).

Kanakinumab, başka bir tedavi alamayan, nonsteroid antiinflamatuvar, kolşisin ve glukokortikoidlere refrakter olan akut gut artriti tedavisinde onay almıştır. Ancak bu tedavilerin organ nakli alıcılarında güvenli ve etkili olduğun kanıtlanana kadar akut gut atağı önlenmesi ve tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.

3. HASTALAR ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışma, Eylül 2005 ve Ocak 2014 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek ve böbrek+pankreas nakli uygulanmış olan 18 yaş ve üzerindeki hastaların klinik ve laboratuvar verileri ile yapılmıştır.

Hastane elektronik veritabanı vasıtasıyla hastaların yaş, cinsiyet, nakil zamanı, KBH nedeni, nakil öncesi hastalık hikayesi (diyaliz tipi ve süresi, yandaş hastalıkları), nakil sonrası gelişen hastalıklar (DM, hipertansiyon ve KVH), nakil öncesi ve sonrası medikal tedavileri (immunsupresifler, antihipertansifler, allopürinol, lipid düşürücü ilaç kullanım durumu), izlem durumu (rejeksiyon, eksitus, hastaneye başvurmaması nedeniyle akıbeti bilinmeyen hastalar), alıcı ve verici kan grupları, alıcı ve verici HLA grupları, HLA uyumsuzluğu sayısı, BK virus enfeksiyonu, nakil sonrası başlangıç immunsupresyonu ve laboratuvar verileri [BUN, kreatinin, Na, K, Ca, P, Mg, ürik asit, LDL, HDL, trigliserit, hemoglobin, albumin, idrarda protein/kreatinin, ilaç düzeyleri (CSA, FK, sirolimus, everolimus), CRP] Kasım 2014'e kadar toplandı. Hastaların nakil öncesi laboratuvar verileri ve nakil sonrası 1 yıl içinde 14. gün, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve sonraki 4 yıl 6 ayda bir; sonraki 9. yıla dek yılda bir olmak üzere verileri kaydedildi.

Hastaların izlem süresi boyunca yaşadıkları önemli tıbbi sorunlar, operasyonlar, immunsupresif ilaç değişimleri, ilaç değişim zamanları ve nedenleri; izlem esnasında ölen hastaların ölüm tarihleri ve ölüm nedenleri, pankreas nakli de olup olmadıkları kaydedildi.

Ürik asit yüksekliği kadınlarda 6 mg/dl, erkeklerde 7 mg/dl üstündeki değerler olarak kabul edildi (42, 67).

Hastaların GFH'leri, yaş, cinsiyet, etnisite ve serum kreatinin düzeylerine ait bilgilerin girildiği bilgisayar destekli *'Modification of Diet in Renal Disease'*(MDRD) formülü ile hesaplandı. Bu formüle göre $GFH = 186 \times \text{serum kreatinin(mg/dL)}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203} \times \text{kadın cinsiyette } 0.742$ olarak hesaplanmaktadır (85).

Laboratuvar tetkikleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda ve Düzen Laboratuvarları'nda (sirolimus ve everolimus düzeyleri) çalışılmıştı. Ürik asit ürikaz yöntemiyle, BUN kinetik üreaz yöntemiyle, serum kreatinin düzeyi Jaffe hız yöntemiyle, serum sodyum, potasyum ve kalsiyumu indirekt iyon selektif elektrod yöntemiyle, serum fosforu fosfoamonyum molibdat yöntemiyle, serum magnezyum, calmagite boyası yöntemiyle; total kolesterol kolesterol esteraz/oksidaz yöntemiyle, serum LDL ve HDL homojen yöntemiyle, serum albümin düzeyi, bromkrezol moru yöntemiyle, idrarda protein düzeyi, piragonal kırmızısı yöntemiyle, idrarda kreatinin jaffe hız yöntemiyle yöntemiyle; CSA düzeyi, CEDİA (*closed enzim donor immunassey*) yöntemiyle, takrolimus (FK) düzeyi, *immunassay* yöntemiyle, CRP, immunotürbüdimetri yöntemiyle çalışılmıştı. BK virus enfeksiyonu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Almanya'da üretilen Rotor - Gene Q/6000 cihazında PCR yöntemiyle çalışılmıştı.

Hastaların ilk 3 ay için ürik asit (14. gün, 1. ay, 3. ay) , 6. ay için ürik asit, 9. ay için ürik asiti, 12. ay için ürik asit ve 12. aydan sonrası için ürik asit değerleri kaydedildi. İlk yıl içinde üçten daha az ölçülmüş ürik asit değeri olan 14 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastaların 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay ürik asit değerlerinin ortalamaları alındı. Allopurinol kullanmayan (22 hasta allopurinol kullanıyordu) hastalar içinde ürik asit ortalamaları erkeklerde 7mg/dL, kadınlarda 6mg/dL ve üzerinde olanlar hastalar hiperürisemik, altında olan hastalar normoürisemik kabul edilerek iki gruba ayrıldı.

3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri`nde Eylül 2005 ve Nisan 2014 arasında böbrek ve böbrek+pankreas nakli uygulanmış olmak
- 18 yaş üzerinde olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Pediyatrik yaş grubunda olmak
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri dışında böbrek ve böbrek+pankreas nakli olmak
- Nakil sonrası 6 aydan daha kısa süre sonra hastaneden tümüyle takipsiz olarak ayrılmış olmak
- Nakil sonrası ilk 6 ay içerisinde greft kaybı olması, primer nonfonksiyone grefte sahip olmak ya da ölüm
- Hasta dosyasının veya bilgisayar destekli tıbbi kayıtlarının bulunamaması
- Nakil sonrası dönemde allopurinol kullanmış olması
- İlk 1 yıl içinde 3`ten az sayıda ürik asit ölçüm değerinin olması

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri`nde Eylül 2005 ve Ocak 2014 tarihleri arasında toplam 392 hastaya böbrek transplantasyonu uygulanmıştı. Bu

hastaların arasında, 46 hastanın ilk bir yıl içinde 3`ten daha az ürik asit ölçümünün olması, 44 hastanın pediyatrik yaş grubunda olması, 21 hastanın nakil sonrası dönemde allopurinol kullanması, 16 hastanın nakil sonrası 14. günden sonra bir daha hastaneye hiç başvurmaması, 8 hastanın hasta dosyası ya da bilgisayar sistemi kaydı olmaması, 1 hastanın nakil sonrası 7. günde greft nefrektomi nedeniyle greftini kaybetmesi, 1 hastanın 12. günde greft arter ve ven trombozu nedeniyle greftini kaybetmesi, 1 hastanın nakil sonrası 4. günde pulmoner tromboemboli nedeniyle eksitus olması, 1 hastanın solunum yetmezliği nedeniyle nakil sonrası ilk ayında eksitus olması nedeniyle, 1 hasta primer nonfonksiyone grefti olması nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. Bu hastalar çıkarıldığında çalışmaya 252 nakil hastası (238 hasta böbrek ve 14 hasta pankreas+böbrek) alınmıştır.

3.3 İstatistiksel Analiz

Veriler, *SPSS for windows 20* yazılımı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için rölaf sıklıklar; sürekli değişkenler için ortalama (standart sapma) kullanılarak karşılaştırıldı. Hiperürisemisi olan ve olmayan grupların sürekli verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız t testi, kategorik veriler için de ki kare testi kullanıldı. Multivaryant regresyon analizi hiperürisemi ilişkili risk faktörlerini belirlemek için kullanıldı. $P<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri:

Çalışmaya alınma kriterlerine uygun 252 böbrek ve böbrek ile pankreas nakli uygulanmış hasta çalışmamıza alındı. Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 4.1` de sunulmuştur.

Çalışmadaki hastaların 154`ü erkek (%61,1) ve 98`i kadındı (%38,9). Hastaların yaş ortalamaları $41,7 \pm 12,3$ (erkeklerin 43 ± 12 , kadınların $39 \pm 11,8$) olarak bulundu. Nakil uygulandığı sıradaki yaş ortalamaları $37,44 \pm 12,4$ (erkeklerin $38,6 \pm 12,1$, kadınların $34,7 \pm 11,8$) bulundu. Hastaların nakil sonrası ortalama izlem süresi 54 ± 25 aydı.

Vericilerin 51`i kadavra (%20,8), 201`i canlı (%79,2) olarak bulundu. Vericilerin 108`i erkek, 144`ü (57,2) kadın olarak bulundu. Vericilerin yaş ortalamaları erkeklerde $46,6 \pm 12,5$, kadınlarda $48 \pm 13,6$ olarak bulundu. Hastaların 7`sine (%2,7) yeniden organ nakli uygulanmıştı. Hastaların ortalama HLA uyumsuzluğu sayısı $2,9 \pm 1,5$ olarak bulundu.

Hastaların nakil öncesi diyaliz tipinin en sık hemodiyaliz olduğu ($n=170$, %69), 41 hastaya (%16,2) preemptif nakil uygulandığı görüldü. Nakil öncesi diyaliz süresi ortalama $35,2 \pm 48$ ay (kadınlarda $33 \pm 49,2$ ay, erkeklerde $36,4 \pm 44,9$ ay) olarak bulundu.

Hastaların primer böbrek hastalığı nedenleri sınıflandırıldığında; kronik glomerulonefrit (%21,8) ve hipertansiyonun (%16,7) en sık nedenler olduğu izlendi. Diğer etyolojik nedenler tablo 4.1` de sunulmuştur.

Nakil öncesi kronik hastalık hikayesi açısından bakıldığında: hastaların büyük çoğunluğunda hipertansiyon olduğu (%79,9); 37`sinin (%14,6) DM`si olduğu (tip 2 DM %6,5, tip 1 DM % 8,5); 59`unun (%23,4) dislipidemisi olduğu, 14`ünün (%5,5) KVH hikayesi olduğu saptandı (Tablo 4.1).

11 hastada (%4,4) nakil öncesi kronik hepatit B ve 4 hastada (%1,6) kronik hepatit C enfeksiyonu bulunduğu saptandı (tablo 4.1).

Hastanemizde, başlangıç immunsupresif tedavide prednizolon/metilprednizolon, kalsinörin inhibitörleri ve mikofenolik asitten oluşan standart üçlü immunsupresif tedavi verilmektedir. Hastaların immunsupresif rejimlerinde kortikosteroidlerin yanı sıra, 146 hasta mikofenolat mofetil ve takrolimus (90 erkek, 56 kadın), 4 hasta mikofenolat mofetil ve siklosporin (sadece 4 erkek), 89 hasta mikofenolik asit ve takrolimus (52 erkek ve 37 kadın), 3 hasta mikofenolik asit ve siklosporin (sadece 3 erkek), 7 hasta azatioprin ve takrolimus (4 erkek ve 3 kadın) kullandıkları bulundu (Tablo 4.1). Hastaların 241'inin (%95,6) başlangıç rejiminde takrolimus kullanması, siklosporin kullananlarınsa sadece 7 hasta (%2,7) ile sınırlı kalması dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Nakil öncesi 118 hastaya (%46,8) immunsupresif indüksiyon tedavisi verilmemiş olduğu bulundu. İndüksiyon uygulanmayan hastaların hepsi canlıdan nakil uygulanan hastalardı. İndüksiyon tedavisi alan hastaların 13' ü daklizumab (4 kadın ve 9 erkek), 97' si basiliksimab (36 kadın ve 61 erkek), 24' ü ATG (13 kadın ve 11 erkek) alan hastalardı.

Tablo 4.1 Genel Hasta Özellikleri

Parametre	Tüm Hastalar	Kadın	Erkek	p
	n:252	n: 98	n: 154	
Yaş (ort±SS)	41,7±12,3	43±12	39 ±11,8	0,008
Nakil sırasında yaş (ort±SS)	37,44±12,4	38,6±12,1	34,7±11,8	0,01
Nakil sonrası izlem süresi (ay) (ort±SS)	54±25	52,3±23,2	54,9±27,5	0,48

Nakil tipi				0,36
Kadavradan (n, %)	51 (20,2)	22 (22,4)	29 (18,8)	
Canlıdan (n, %)	201 (79,8)	76 (77,6)	125 (81,1)	
Verici cinsiyeti				0,04
Erkek	108 (42,8)	49 (50)	59 (38,3)	
Kadın	143 (57,2)	49 (50)	94 (61,3)	
Verici yaş	47,2±12,4	48±13,6	46,6±12,5	0,19
Yeniden Nakil (n, %)	7 (2,7)	4 (4)	3 (1,9)	0,26
HLA uyumsuzluğu (ort±SS)	2.9±1,5	3±1,5	2,8±1,49	0,2
Preemptif nakil (n, %)	41 (16,2)	20 (20,4)	21 (13,6)	0,3
Nakil öncesi diyaliz süresi	35,2±48	33±49,2	36,4±44,9	0,44
Altta yatan böbrek hastalığı				0,128
DM	32 (12,7)	8 (8,1)	24 (15,5)	
HT	42 (16,7)	17 (17,3)	25 (16,2)	
Kronik Glomerulonefrit	55 (21,8)	25 (25,5)	30 (19,4)	
Polikistik Böbrek Hastalığı	12 (4,8)	2 (2)	10 (6,4)	
Ürogenital Anomali	24 (9,5)	13 (13,2)	11 (7,1)	
Diğer Hastalıklar	43 (17)	19 (19,3)	24 (15,5)	
Etyoloji Bilinmeyen	44 (17,4)	14 (14,2)	30 (19,4)	
Nakil öncesi HT	175 (70,9)	65 (26,3)	110 (44,5)	0,17
Nakil öncesi DM	37 (14,6)	9 (9,1)	28(11,3)	0,03

Nakil öncesi Dislipidemi	59 (23,4)	25 (10)	34 (13,7)	0,37
Nakli öncesi KVVH öyküsü olan (n, %)	14 (5,5)	11 (7,1)	3 (3,1)	0,25
Nakil Öncesi Hepatit				0,06
Hepatit B	11 (4,4)	0	11	
Hepatit C	4 (1,6)	0	4	
Nakil sonrası başlangıç immunsupressif tedavi (n, %)				0,01
KS+MMF+TAK	146 (57,9)	56 (57,1)	90 (58,4)	
KS+MMF+CSA	4 (1,5)	0	4 (2,5)	
KS+MPA+TAK	89 (35,3)	37 (37,7)	52 (33,7)	
KS+MPA+CSA	3 (1,1)	0	3 (1,9)	
KS+AZA+TAK	7 (2,7)	3 (3)	4 (2,5)	
İndüksiyon tedavisi (n, %)				0,47
Daklizumab	13 (5,2)	4 (1,6)	9 (3,6)	
Basiliksimab	97 (38,5)	36 (14,3)	61 (24,2)	
ATG	24 (9,5)	13 (5,2)	11 (4,4)	

Ort, ortalama; SS, standart sapma; DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KVVH, kardiyovasküler hastalık; KS, kortikosteroid; MMF, mikofenolat mofetil; TAK, takrolimus; CSA, siklosporin; MPA, mikofenolik asit; AZA, azatioprin; ATG, antitimosit globulin.

4.2. Normoürisemik ve Hiperürisemik Hastaların Genel Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hiperürisemik ve normoürisemik hasta gruplarının genel hasta özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmaları Tablo 4.2`de sunulmuştur. Laboratuvar değerlerinin tüm zamanlardaki değerleri ortalamaları karşılaştırılmıştır (Tablo 4.2).

Alınan hastaların 189`u (%75) normoürisemik, 63`ü (%25) hiperürisemik olarak sınıflandırıldı. Hiperürisemi kadınlarda daha sık bulundu. (Tablo 4.2) Normoürisemik hastaların yaş ortalaması $41,5 \pm 12,7$, hiperürisemik hastaların yaş ortalaması $42,3 \pm 11,1$ olarak bulundu ($p=0,5$). Nakil esnasında normoürisemik hastaların yaş ortalaması $36,8 \pm 12,4$, hiperürisemik hastaların yaş ortalaması $37,8 \pm 11,3$ olarak bulundu ($p=0,5$).

HLA uyumsuzluğu sayısı açısından her iki grupta da ortalama HLA uyumsuzluğu sayısı $3 \pm 1,5$ geldi ($p=0,37$). İzlem sürecinde 1 hastaya kadavradan, 6 hastaya ise canlıdan yeniden nakil yapıldığı görüldü. Bu hastaların 4` ü normoürisemik, 3` ü hiperürisemik bulundu. Yeniden nakil yapılan hastalar hiperürisemi açısından anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,24$).

Kadavradan nakil yapılmasının hiperürisemi sıklığını artırdığı bulundu (%21,4`e karşılık % 39,2, $p=0,009$).

Hiperürisemik grupta verici cinsiyeti; erkek vericiler açısından daha sık saptandı; normoürisemiklerde vericilerin %38`i erkek iken, hiperürisemiklerde bu oran %55 olarak sonuçlandı ( $p=0,01$ ). Hiperürisemik hastaların vericileri normoürisemik hastalardan daha yaşlı saptandı ( $46 \pm 12,1$ `e karşılık $50,5 \pm 12,7$, $p=0,009$).

Nakil öncesi diyaliz tipi olarak hemodiyaliz, normoürisemik hastalarda %65 ($n=125$) ve hiperürisemik hastalarda %47 ($n=47$) ile en sık diyaliz yöntemi olarak bulundu; bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,53$) (Tablo 4.2).

Nakil öncesi kronik hastalıklara açısından bakıldığında DM (%16`ya karşılık %9,5), HT (%68,2`ye karşılık %73), KVB (%12,1`e karşılık %6,3) gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Hepatit B` si olan 8 (%4,2) normoüremik ve 3 (4,7) hiperüremik hasta bulundu. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan 4 (%1,5) hastanın hepsi normoüremik grupta izlendi.

Hiperüremik ve normoüremik hasta gruplarının elektrolitler açısından bakılan tüm zamanlardaki değerlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Na , K , Ca, P, Mg, trigliserit, hemoglobin, albumin, idrarda protein/kreatinin ve CRP değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların total kolesterol ve LDL değerleri 3., 6., 9 ve 12. aylarda bakılan değerlerinde gruplar arası karşılaştırmada farklılık gözlenmedi. Ancak 1. yıldan sonraki ortalama LDL ve total kolesterol değerlerinin ürik asitleri yüksek olan grupta normal olan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Total kolesterol değeri, normoüremik grupta 12. ay sonrası ortalama değeri $173 \pm 84,2$, hiperüremik grupta ise $195,8 \pm 35,4$ olarak bulundu ($p=0,01$). LDL değeri ise normoüremik grupta 12. ay sonrası ortalama değeri $99 \pm 32,3$, hiperüremik grupta ise $120 \pm 30,1$ olarak bulundu ($p=0,007$).

Tablo.4.2 Hastaların ürik asit düzeyine göre genel hasta özellikleri ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

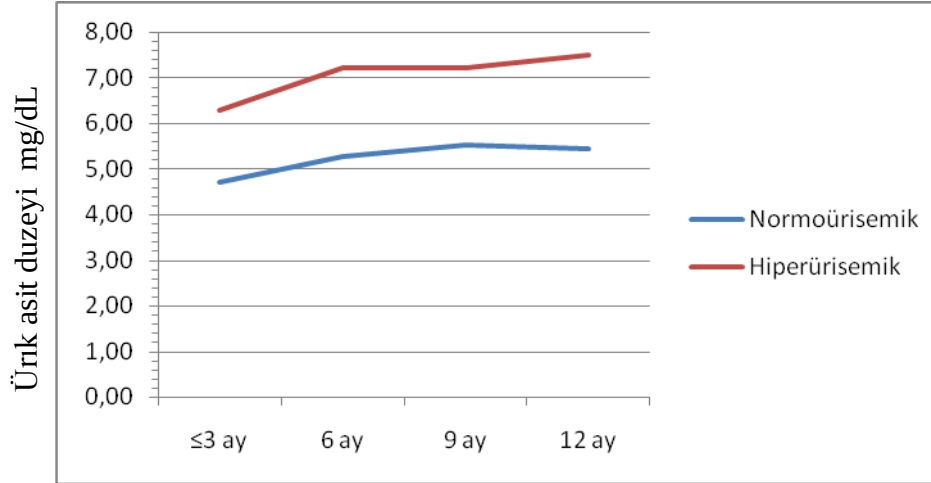
Parametre	Normoüremik Grup (n=189) % 75	Hiperüremik Grup(n=63) % 25	p
Cinsiyet			0,01
- Erkek (n=154, % 61,1)	124 (80,5)	30 (19,5)	
- Kadın (n=98, % 38,8)	65 (66,3)	33 (33,7)	
Yaş (yıl) (ort $\pm$ SS)	41,5 $\pm$ 12,7	42,3 $\pm$ 11,1	0,5

Nakil Sırasında Yaş (ort±SS)	36,8±12,4	37,8±11,3	0,5
HLA uyumsuzluğu (ort±SS)	3±1,5	3±1,5	0,37
Yeniden Nakil (7, % 2,7)	4 (2,1)	3 (4,7)	0,24
Verici (canlı/kadavra)			0,009
- Canlı (201, %79,8)	158 (78,6)	43 (21,4)	
- Kadavra (51, %20,2)	31 (60,8)	20 (39,2)	
Verici Cinsiyeti			0,01
- Erkek (108, %42,8)	73 (67,6)	35 (32,4)	
- Kadın (143, %56,7)	115 (80,4)	28 (19,6)	
Verici Yaş Ortalaması (ort±SS)	46±12,1	50,5±12,7	0,009
Nakil Öncesi Diyaliz Tipi			0,53
-Preemptif (41, %16,2)	32 (16,8)	9 (14,2)	
-Hemodiyaliz (170, %67,4)	123 (65)	47 (74,6)	
-Periton Diyalizi (35, %13,8)	28 (14,8)	7 (11,1)	
Nakil Öncesi HT (175, %69,4)	129 (68,2)	46 (73)	0,39
Nakil Öncesi DM (37, %14,6)	31 (16,4)	6 (9,5)	0,11
Nakil Öncesi KVB (27, %10,7)	23 (12,1)	4 (6,3)	0,48
Nakil Öncesi Hepatit			0,50
Hepatit B (11, %4,3)	8 (4,2)	3 (4,7)	
Hepatit C (4, %1,5)	4 (2,1)	0 (0)	
Laboratuvar değerleri (ort±SS)			
-Na	137,5±3,17	138,5±3,5	0,21
-K	4,1±0,5	4,2±0,5	0,17
-Ca	9,4±0,5	9,6±0,6	0,25
-P	3,1±0,7	3,2±0,7	0,2

-Mg	1.78±0,2	1,81±0,2	0,18
-Total kolesterol	181± 52	196±35	0,12
-LDL	105,2±31	108,1±30,8	0,07
-Trigiserit	135±84,2	151±113,2	0,12
-Hemoglobin	13,4±2,4	13,3±2,1	0,5
-Albumin	4,3±0,5	4,2±0,4	0,9
-Spot İdrar Protein/kreatinin	0,15±0,8	0,14±0,6	0,7
-CRP	1,9±11,4	2,2±15	0,62

4.3. Normoürisemik ve Hiperürisemik Hastaların Nakil Sonrası Ürik Asit, BUN, Kreatinin ve eGFH Değişimleri

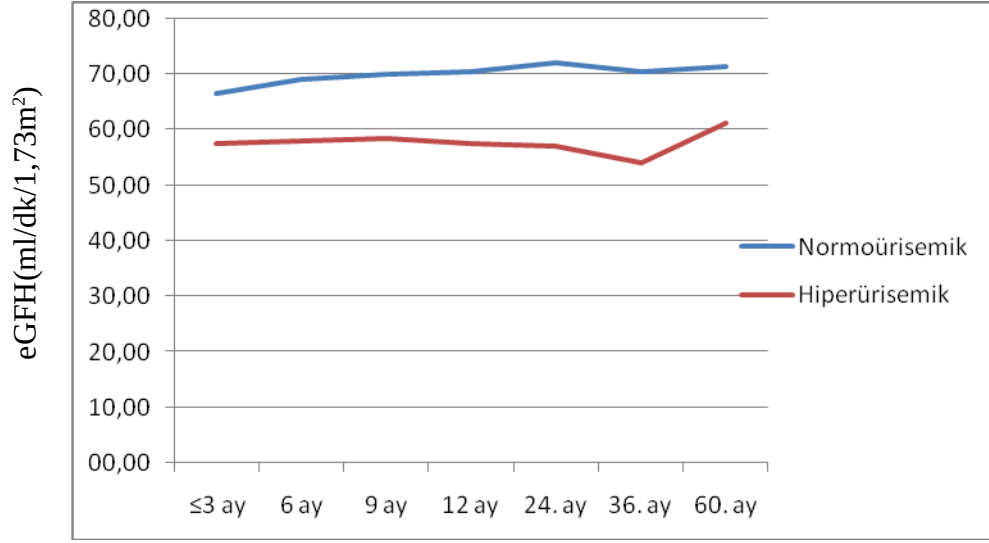
Hastalar, ürik asit düzeyleri açısından ilk yılın ortalama ürik asit düzeylerine göre iki ayrı gruba ayrıldı. İlk yılın ortalama ürik asit düzeyi erkeklerde 7 mg/dl ve üzeri, kadınlarda 6 mg/dl ve üzerinde olan hastalar hiperürisemik kabul edildi. Hiperürisemik (n=189) ve normoürisemik (n=63) olarak ayrılan hastaların ürik asit düzeylerinin zamansal değişimi şekil 4A`da görülmektedir. İlk bir yıl içerisinde hiperürisemik olan hastaların kan ürik asit düzeylerinin devam eden süre içerisinde de yüksek seyrettiği izlendi (şekil 4A).



Şekil 4A Serum ürik asit düzeylerinin hiperürisemik ve normoürisemik hastalarda zamansal değişimi

Hiperürisemik grubun, renal fonksiyonlar açısından normoürisemik gruba göre daha kötü seyrettiği bulundu.

eGFH'nin hiperürisemik grupta daha kötü seyrettiği Şekil 4B` de grafiksel olarak görülmektedir. Hiperürisemik grupta, ilk bir yıl içerisindeki 3 aylık takiplerde ve takip eden süreçte BUN, kreatinin ve eGFH anlamlı olarak daha kötü seyrettiği bulundu (tablo 4.3). İlk 3 ay için eGFH ortalama $64,16 \pm 22,4$ ml/dk/1,73 m² (hiperürisemik grupta ortalama 57,6, normoürisemik grupta 66,3), 6. ay için ortalama eGFH $66,5 \pm 22$ ml/dk/1,73 m² (58 e karşılık 69), 9. ay için eGFH ortalama $68 \pm 21,4$ ml/dk/1,73 m² (58,5 e karşılık 70), 12. ay için ortalama eGFH $69 \pm 21,8$ ml/dk/1,73 m² (57,5 e karşılık 70,5), 12. aydan sonraki ortalama eGFH 66 ± 21 ml/dk/1,73 m² (57,5 e karşılık 70) olarak geldi (Tablo 4.3). Bu sonuçlar hiperürisemik grubun glomerüler filtrasyon hızının zaman ile ilişkili olarak da kötü seyrettiğini yansıtıyordu. Bu açıdan yapılan Friedman testi de eGFH değişiminin zamanla kötü seyrettiğini doğrular nitelikteydi (p= 0,01).



Şekil 4B eGFR'nin hiperürisemik ve normoürisemik hastalarda zamansal değişimi

Tablo 4.3 Serum BUN, kreatinin ve eGFH değerinin ürik asit düzeyine göre gruplandırılmış hastalarda zamansal değişimi

Normoürisemi (n = 189)							Hiperürisemi (n=63)						
	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum	P25	P75	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum	P25	P75	P değeri
BUN (mg/dL)													
≤3 ay	24,1	12,5	7	76	16,5	26,1	30,2	17	8,3	82,7	20	36,1	0,005
3-6 ay	16,2	5,9	6	44,8	12	19,9	21,2	9,6	7	64	15	25,9	0,000
6-9 ay	15,9	6,4	6	48	12	18,9	18,7	7,9	8	58	14,9	21,7	0,003
9-12 ay	16,5	8,1	6	75	12	18,2	20,3	10,3	5	54,3	14,9	22,9	0,002
>12 ay	17	9,5	6,2	65	12,1	19	20,7	9,4	10	51	15,6	23,1	0,000
Kreatinin (mg/dL)													
≤3 ay	1,3	0,6	0,4	5,4	0,9	1,4	1,2	3,4	0,8	2,7	1,1	1,8	0,001
3-6 ay	1,5	0,3	0,4	5,4	0,9	1,2	1,3	0,5	0,7	3,8	0,9	1,5	0,001
6-9 ay	1,1	0,4	0,5	3,6	0,9	1,2	1,3	0,6	0,6	5,7	1	1,4	0,002
9-12 ay	1,6	2,4	0,6	8,8	0,9	1,3	1,4	0,5	0,5	3,8	1,1	1,5	0,000
>12 ay	1,2	0,9	0,5	3,5	0,9	1,3	1,3	0,8	0,6	3,7	1,1	1,4	0,001
eGFH ml/dk/1,73 m ²													
≤3 ay	66,3	22,3	24,3	175	53,6	81,6	57,6	19,4	12	107	40,5	69,3	0,000
3-6 ay	69	21,1	25	144	57	82,7	58	21,9	16	140	43	73	0,000
6-9 ay	70	21,4	20,5	145	59	85	58,5	18,3	17	101	46,5	71,2	0,000
9-12 ay	73,5	21,5	16	135	59	85	57,5	20,2	11	116	45,7	75,2	0,001
> 12 ay	70,5	20,2	16	129	59,5	84	55,7	19,8	15	118	45,8	74,3	0,000

Nakil sonrası hastaların klinik özellikleri tablo 4.4'de sunulmuştur. Nakil sonrası akut rejeksiyon, HT, DM, KVH gelişimi, BK virus enfeksiyonu gelişimi açısından normoürisemik ve hiperürisemik gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.4). Pankreas nakli yapılan hiçbir hastada hiperürisemi saptanmadı.

Hastaların kullandığı antihipertansif, antilipidemik ve antidiyabetik ilaçlar Tablo 4.4'de görülmektedir. Hastaların antihipertansif olarak en sık kalsiyum kanal blokörü (n=110, %43,6) ve beta blokör (n=98, %38,8) kullanmakta olduğu bulundu. Antihipertansif ilaçlar ile hiperürisemi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.4).

Antidiyabetik tedaviler açısından, insülin ve oral antidiyabetik birlikte kullanan hastalarda hiperüriseminin daha sık olduğu ($p=0,02$); insülin ve oral antidiyabetiklerin tek başına kullanımı ile hiperürisemi gelişimi arasında birliktelik olmadığı izlendi ($p=0,52$).

Hastalar nakil sonrası çoğunlukla metilprednizolon/prednizolon, kalsinörin inhibitörü ve mikofenolik asit türevlerinden oluşan üçlü immunsupresif tedavi almaktaydılar. Hastaların 241 hasta takrolimus, 7 hasta sirolimus kullanıyordu. Siklosporin 0. saat (n=7) ve 2. saat (n=2) ve takrolimus ilaç düzeyleri ile ürik asit yüksekliği ilişkisi saptanmadı. Sirolimus (n=2) ve everolimus (n=3) ilaç düzeyleri ile ilişkili anlamlı ürik asit yüksekliği bulgusu bulunmadı. Mikofenolat mofetil kullanan 149, mikofenolik asit kullanan 91, azatiyoprin kullanan 7 hasta bulundu. Başlangıç immunsupresif rejiminde bu ilaçların kullanımı ile hiperürisemi gelişim ilişkisinin olmadığı izlendi (Tablo 4.4).

Hastaların aldıkları immunsupresif rejimler karşılaştırıldı. İndüksiyon almayan 117, daklizumab alan 13, basiliximab alan 97, ATG alan 24 hasta bulundu. Hastaların induksiyon rejimlerine göre ürik asit düzeylerine göre karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,5$).

Tablo 4.4 Hastaların nakil sonrası klinik özellikleri

Parametre <i>n</i> (%)	Normoürisemik Grup (n=189)	Hiperürisemik Grup (n=63)	p Değeri
Akut Rejeksiyon	37 (19,5)	10 (15,8)	0,50
Nakil Sonrası HT	125 (66,1)	43 (68,2)	0,44
Nakil Sonrası DM	55 (29,1)	19(30,1)	0,19
Nakil Sonrası KVH	24 (12,7)	5 (7,9)	0,35
BK Virus Enfeksiyonu	25 (13,2)	4 (6,3)	0,13
Pankreas Nakli	14 (7,4)	0 (0)	0,02
Antihipertansifler <i>n</i> (%)			
-Tiyazid	3 (1,5)	3 (4,7)	0,16
-ACE İnhibitörü	25 (13,2)	4 (6,3)	0,13
-ARB	14 (7,4)	9 (14,2)	0,10
-Beta Blokör	67 (35,4)	31 (49,2)	0,05
-Alfa Blokör	18 (9,5)	5 (7,9)	0,70
-Kalsiyum Kanal Blokörü	83 (43,9)	27(42,8)	0,88
Antilipidemiklern (%)	39 (20,6)	11 (17,6)	0,52
Antidiyabetik İlaçlar			0,02
OAD	24 (12,7)	12 (19)	
İnsülin	26 (%13,8)	1 (%3,7)	
OAD ve İnsülin	4 (%2,1)	6 (%9,5)	
Nakil sonrası başlangıç immunsupressif tedavi(n, %)			0,42
KS+MMF+TAK	106 (56)	40 (63,4)	

KS+MMF+CsA	3 (1,5)	1 (1,5)	
KS+MPA+TAK	70 (37)	19 (30,1)	
KS+MPA+CsA	1 (0,5)	2 (3,1)	
KS+AZA+TAK	6 (3,1)	2 (3,1)	
İndüksiyon tedavisi (n, %)			0,83
Daklizumab	9 (4,7)	4 (6,3)	
Basiliksimab	71 (37,5)	26 (41,2)	
ATG	17 (8,9)	7 (11,1)	

4.4 Hastaların Sağkalım Greft Sağkalımı ve KVH açısından Değerlendirilmesi

İzlem süresince, 252 hastadan dördünün hayatını kaybettiği bulundu. Hastaların birisi Burkitt lenfoma tanısı sonrası kemoterapi almaktayken febril nötropeni nedeniyle, birisi ileus nedeniyle opere edildikten sonra sepsis nedeniyle, birisi larenks kanseri nedeniyle radyoterapi almaktayken masif üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle, birisi akut miyokard enfarktüsü nedeniyle yaşamını kaybettiği saptandı. Hastaların hiperürisemik (n=1) ve normoürisemik (n=3) gruplandırılmalarına göre yapılan Kaplan–Meier analizinde tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı farklılık izlenmedi (Log Rank test p=0,95).

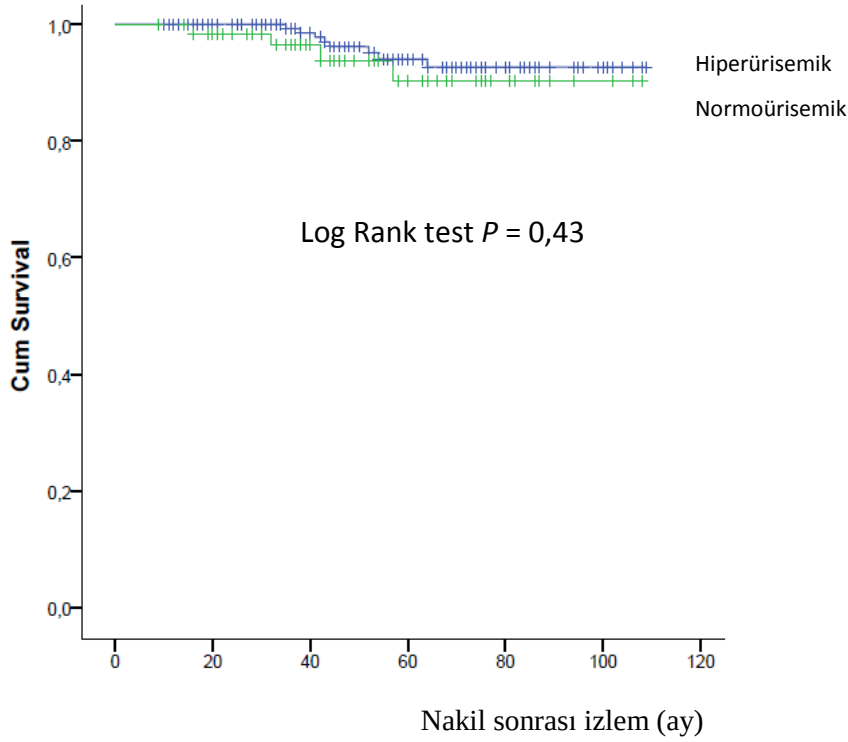
Hastaların nakil sonrası izlem süresince semptomatik KVH olayları kaydedildi. 7 hasta akut miyokard enfarktüsü, 1 hasta serebrovasküler hastalık, 1 hasta hem serebrovasküler hastalık hem de akut miyokard enfarktüsü, 9 hasta periferik damar hastalığı, 2 hasta renovasküler hastalık, 2 hasta koroner by pass geçirmiş; 3 hastada koroner anjiyografide non kritik darlıklar izlenmiş; 2 hastaya

koroner anjiyografi ile stent uygulanmış. Tüm KVVH'ların sıklığı, 252 hastada 27 hasta (%10,7) olarak saptandı. KVVH geçiren hastaların 18` i erkek, 9` u ise kadın olarak bulundu, erkeklerde KVVH sıklığı anlamlı derecede sık bulundu. Ürik asit düzeylerine göre yapılan gruplandırmada hiperürisemik olanlarda KVVH sıklığı %12,1, normoürisemik olanlarda ise %6,3 olarak bulundu. İki grup arasında tüm kardiyovasküler hastalıklar açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,3).

Tablo 4.5 Kardiyovasküler hastalıklar açısından grupların karşılaştırılması

Parametre	Normourisemi Grubu (n= 189) %	Hiperürisemi Grubu (n= 63) %	p
Nakil Sonrası KVVH geçiren erkekler	18 (9.5)	0 (0)	0,02
Nakil Sonrası KVVH geçiren kadınlar	5 (2,6)	4 (6,3)	0,48

Hastalar, benzer şekilde greft sağkalımları açısından değerlendirildi. Hastaların 4`ünün fonksiyonel greft ile ölmüş olduğu; 8 hastanın akut rejeksiyon nedeniyle, 3 hastanın kronik allogreft hasarı nedeniyle, 3 hastanın primer hastalığın nüks etmesi nedeniyle greftini kaybettiği bulundu. Toplam 17 hasta (%6,7) greftini kaybettiği saptandı. Ürik asit yüksekliğine göre yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı(p=0,17). Gret kaybı açısından yapılan Kaplan-Meier analizinde de zamansal açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2 Ürik asit düzeylerine göre gruplandırılmış hastaların greft sağkalım durumu

4.5 Ürik Yüksekliğine Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Analizle Değerlendirilmesi

Cinsiyet, nakil verici tipi, verici cinsiyeti, verici yaşı, eGFH düzeyleri (3. ay, 6. ay, 9 ay, 12. ay, 12. aydan sonraki ortalama eGFH değerleri), 12. aydan sonraki ortalama total kolesterol düzeyi ve 12. aydan sonraki ortalama LDL kolesterol düzeyinin modele alındığı çok değişkenli analiz sonuçlarına göre; kadavradan nakil yapılmış olmak, verici yaşının büyük olması, 12. ay sonrası LDL kolesterol ortalamasının yüksek olması ve 12. ay sonrası eGFH düzeyi ortalamasının düşük olması ürik asit yüksekliği açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu .

Tablo 4.6 Ürik asit yüksekliğine etki eden faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

	HR	%95 CI	p
Kadavradan nakil uygulanması	5,39	2,13-13,63	0,000
Verici yaşı	1,34	1-1,06	0,05
eGFH 12. ay sonrası ortalama	0,96	0,94-0,99	0,005
LDL 12. ay sonrası ortalama	1,04	1-1,02	0,02

Cinsiyet, nakil verici tipi, verici cinsiyeti, verici yaşı, eGFH düzeyleri (3. ay, 6. ay, 9 ay, 12. ay, 12. aydan sonraki ortalama eGFH değerleri), 12. aydan sonraki ortalama total kolesterol düzeyi ve 12. aydan sonraki ortalama LDL kolesterol düzeyinin alındığı çok değişkenli analize göre hesaplanmıştır.

HR, risk oranı; CI, güven aralığı; eGFH, tahmini glomerüler filtrasyon hızı

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Böbrek nakli sonrası ürik asit yüksekliği ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeyi ve ürik asit yüksekliğinin greft disfonksiyonu, greft kaybı, kardiyovasküler olay gelişimi ve hasta mortalitesi üzerine etkisini araştıran bu çalışma, bu alanda yapılmış az sayıda çalışmadan birisidir ve Türkiye’de bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Toplam 252 hastanın alındığı, hastaların ortalama 54 ± 25 ay boyunca verilerinin toplandığı çalışmamızda nakil sonrası hiperürisemi sıklığı %25 saptandı.

Çalışmamızda kadın olanlarda, kadavradan nakil yapılanlarda, vericisi erkek ve yaşlı olanlarda hiperürisemi daha sık izlendi. Ayrıca ürik asit düzeyi yüksek olan hastaların greft fonksiyonlarının BUN, kreatinin ve eGFH gibi değişkenler açısından daha kötü seyrettiği; LDL ve total kolesterol düzeylerinin ilk yıl sonrasında daha yüksek seyrettiği bulundu. Çalışmamızda nakil öncesi KBH’ya neden olan primer hastalık, nakil öncesi diyaliz tipi, BK virüs enfeksiyonu, nakil öncesi HT, DM ve KVH gibi kronik hastalık hikayesi olması ile ürik asit düzeylerine göre yapılan gruplandırmalar açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Hiperürisemi gelişim riski nakilden sonra geçen süre içerisinde artmaktadır (65). Çalışmamıza 2005’den 2013 yılı sonuna dek uzun bir süreç içerisinde hasta aldık. Ürik asit yüksekliğinin zamandan bağımsız bir faktör olarak diğer değişkenlerle olan ilişkisini saptayabilmek amacıyla çalışmamızda sadece ilk yıl içerisindeki ürik asit düzey ortalamalarını belirleyerek hiperürisemi grubu ve normourisemi grubuna göre ayırmayı uygun bulduk.

Yakın zamanda yayınlanmış olan Weng ve arkadaşlarının yaptığı 880 hastanın alındığı ve yaklaşık 14 yıllık izlem süresince takip edildiği, bu konuda yapılmış olan en büyük çalışmalardan birinde hiperürisemi sıklığı erkeklerde daha sık bulunmuş (71). Öte yandan; ilgili çalışmada, ürik asit gruplandırmaları cinsiyetler arasında farklı referans değerlere göre alınmadığı, tüm hastaların ortalama ürik asit düzeylerine göre gruplandırıldığı görülür. Çalışmamıza benzer şekilde ürik asit düzeyi için kadınlarda 6 mg/dL ve üzeri, erkeklerde 7 mg/dL ve üzeri değerlerin

alındığı üç farklı çalışmada cinsiyetler arasında hiperürisemi gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmamış (66, 86, 87). Einollahi ve arkadaşlarının yaptığı, yaşlı (60 yaş<) hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada da hiperürisemi riski kadınlarda daha sık olarak izlenmiş (88). Yine Kalantar ve arkadaşları, 2961 hastanın alındığı büyük bir retrospektif çalışmada da hiperürisemiye kadınlarda daha sık bulmuş (89). Çalışmamızda da hiperüriseminin, kadınlarda (%33,6) erkeklerden (%19,4) daha sık olduğu izlendi ($p=0,01$).

Weng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperürisemik hastaların normoürisemik hastalardan daha yaşlı olduğu bulunmuş (71). Buna rağmen bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda hiperürisemi ile yaş ilişkisi saptanmamış. Çalışmamızda da ürik asit düzeyine göre yapılan gruplandırmada iki grup yaş ortalamaları benzer saptandı ($p=0,5$).

Böbrek vericisi de hiperürisemi gelişimini etkilemektedir. Min ve Bandukwala yaptıkları çalışmalarda, kadavradan nakil yapılan hastalarda hiperüriseminin daha sık olduğunu gözlemişler (60, 69). Kadavradan nakil yapılması, çalışmamızda da hiperürisemi gelişimi açısından risk faktörü olarak gözükmemektedir ($p=0,02$). Verici yaşı büyük olan hastalarda hiperürisemi daha sık gözlenmektedir (90). Çalışmamızda da benzer şekilde hiperürisemik böbrek alıcılarının vericileri daha sıklıkla erkek olarak sonuçlandı ($p=0,02$). Ayrıca yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda vericisi erkek olanlarda, kadın olanlara göre hiperürisemi riski daha yüksek izlenmiştir (%32,4 e karşılık %19,6, $p=0,02$).

Böbrek nakli ve ürik asit yüksekliğini karşılaştıran az sayıdaki çalışmalarda genel olarak yeniden nakil yapılan hastaların çalışma dışı bırakılmıştı (71, 91). Bir çalışmada, hastaların %6,8` ine yeniden nakil yapılmış ve yeniden nakil yapılan hastalar açısından hiperürisemi gelişimi açısından farklılık izlenmemiş (59). Çalışmamızda yeniden nakil yapılan hastaların verileri analiz edildiğinde 7 (%5,5) hastaya yeniden nakil yapıldığı görüldü. Ürik asit yüksekliğine göre yapılan gruplandırmada, yeniden nakil yapılan hastalar açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,24$).

Popölasyon çalışmalarında hiperürisemik hastalarda serum glukoz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (97). Ancak nakil sonrası DM gelişiminde hiperüriseminin rolü ile ilgili elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperürisemik olan hastalarda DM sıklığının arttığı izlenmiş (66). Daha geniş çalışmalarda ise bu bilgi doğrulanmamıştır (59, 71, 90) alışmamızda nakil sonrası DM açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,19$). Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Birçok alışma, HT için hiperüriseminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (55, 98). Böbrek nakli sonrası hiperürisemi ve HT gelişimi açısından ise farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda hiperüriseminin HT gelişimini predikte ettiği bulunmuşken (65, 71), bazı çalışmalar ürik asit yüksekliği ile HT insidansı ilişkisini bulamamıştır (66, 87). Bu durum böbrek nakli sonrası böbrek fonksiyonları, alınan ilaç tedavilerinin farklı olması gibi değişkenler ile açıklanabilir. Çalışmamızda HT prevelansı ile hiperürisemi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,44$). Bu konuda daha büyük, yeni çalışmalar yapılması ile nakil sonrası HT ve ürik asit ilişkisi açıklanabilir.

Ürik asit yüksekliğinin dislipidemi açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir (59). Malheiro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dislipideminin hiperürisemik hastalarda daha sık olduğu gözlenmiş (65). Çalışmamızda zamansal açıdan bakılan lipid profillerinde total kolesterol ve LDL düzeylerinin 12. aydan sonraki ortalamalarının hiperürisemik grupta daha yüksek seyrettiği bulunmuştur (total kolesterol $p=0,01$, LDL $p=0,007$).

Nakil sonrası HT ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığında artış vardır (99). Nakil sonrası steroid bazlı tedavilerin alınması, glomeruler filtrasyon hızının 50 ml/dk/1,73m^2 altında olması da kardiyovasküler olay sıklığını artırmaktadır (90). Çalışmamızda ise kardiyovasküler hastalık ile ürik asit yüksekliği olan hastalar arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0,35$). Bu durum örneklen sayısının az olması ya da örneklem takip süresinin kısıtlı olmasıyla ilişkili olabilir.

Weng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hiperüriseminin daha sık görüldüğü saptanmış (71). Bu çalışmada, hepatit C sıklığı hiperürisemik grupta %11,8; normoürisemik grupta ise %24,4 olarak izlenmiş. Bizim çalışmamızda ise hepatit C sıklığı %1,3 bulundu. İlgili çalışmada hepatit C sıklığının hastanemizde nakil yapılan hastalara oranla çok daha yüksek sıklıkta izlendiği görülüyor. Çalışmanın daha geniş bir örnekleme tekrar edilmesi, daha geniş hepatit C enfekte hasta popülasyonuna ulaşılmasını sağlayabilir. Ancak yine de Akalın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yüksek oranda hepatit C pozitifliğine rağmen (n=304, hepatit C pozitifliği %10,2) çalışmamıza benzer şekilde hiperürisemi ile hepatit C enfeksiyonu ilişkisi bulunmamıştır (90). Ayrıca böbrek nakli olmaksızın sadece kronik hepatit C veya kronik karaciğer hastalığının da hiperürisemi sıklığını artırdığına dair veriler mevcuttur (94-96). Bu durum hastalarımızda bağımsız bir risk faktörü olarak renal transplantasyon sonrası gelişen hiperürisemide hepatit C enfeksiyonunun tek başına etkili olmayabileceğini de düşündürmektedir. Çalışmamızda Hepatit B enfeksiyonu ile hiperürisemi ilişkili bulunmamıştır (p=0,5).

Diüretik kullanımına bağlı hiperürisemi gelişimi bilinen bir yan etkidir. Böbrek nakli sonrası da hiperüriseminin sık nedenlerinden biri özellikle tiyazid kullanımıdır (60). Çalışmamızda, tiyazid kullanımı ürik asit yüksekliği için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu durum örnekleme çok az sayıda tiyazid kullanan hasta olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda tiyazid kullanan toplam 6 hasta (%2,3) bulunmaktadır. Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da benzer şekilde diüretik kullanan hastaların hiperürisemi riskinin değişmediği bulunmuştu, ilgili çalışmada da benzer şekilde diüretik kullanan çok az sayıda hasta vardı (tüm hastaların % 1,9'u), ayrıca aynı çalışmada siklosporin kullanımı (tüm hastaların %76'si) hiperürisemi gelişimi açısından çok daha baskın bir rol oynamaktaydı (66)

Siklosporin kullanımının en sık metabolik yan etkilerinden birisi hiperürisemi gelişimidir. Siklosporin kullanan renal transplant hastalarının % 80' inden fazlasında hiperürisemi görülür. Çalışmamızda toplam 7 hasta (%2,7) siklosporin kullanmaktaydı. Çalışmamızda siklosporin kullanımı ile ürik asit yüksekliği ilişkisi izlenmedi. Bu durum da çok az sayıda hastanın siklosporin kullanımı ile

açıklanabilir. Bu hastalarında 2'sinde ilk yıl içinde farklı nedenlerle siklosporin kesilmişti. Siklosporin kullanan hastalarımızın tümünün 2005 ile 2007 yılları arasında nakil yapılanlar olduğu görüldü, bu da hastanemizde immunsupresif tedavi şemasında siklosporin bulunan rejimlerin artık tercih edilmemesiyle ilişkili olabilir.

Kim ve arkadaşları serum kalsiyum konsantrasyonu ile yüksek ürik asit düzeylerinin ilişkisi olduğunu bulmuşlardır, ancak bu bulgu henüz başka bir çalışmada bulunmamıştır (66). Yaptığımız çalışmada ayrıntılı olarak hastaların Na, K, Ca, P ve Mg düzeyleri karşılaştırıldı; zaman değişkeniyle birlikte bakılan tüm elektrolit ortalamaları ile ürik asit yüksekliği ilişkili bulunamadı.

Malheiro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperürisemi gelişimi açısından yapılan çok değişkenli analize göre bağımsız risk faktörü olarak erkek cinsiyet, prednisolon kullanımı, siklosporin kullanımı, eGFR`nin düşük olması ve vücut kitle endeksinin yüksek olması bulunmuş. İlgili çalışmada verici ile ilgili kadavradan nakil, verici yaşı, verici cinsiyeti ve alıcı ile HLA uyumu gibi vericiye ait değişkenlerin hiçbirinin çalışılmamış olması dikkat çekicidir. Çalışma daha çok nakil sonrası gelişen eşlik eden hastalıklara ve ilaç kullanımına odaklanmış olduğu için bu faktörler göz ardı edilmiş olabilir (65). Halbuki çalışmamızda çok değişkenli analiz sonuçlarına göre hiperürisemi gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak kadavradan nakil yapılmış olması ve verici yaşının büyük olması bulundu.

Malheiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde dislipidemi, hiperürisemik hastalarda daha sık gözlenmiş ancak bu durum sayısal olarak değil sadece dislipidemi olarak ifade edilmiş. Ancak dislipidemi, çok değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmemiştir (65). Çalışmamızda ise 12. ay sonrası LDL kolesterolün yüksek olması hiperürisemi açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Bu farklılık, ilgili çalışmada oluşturulan çok değişkenli analiz modelinin ilaç kullanımları, vücut kitle endeksi, proteinüri, immunsupresif ilaçlar gibi bizim çalışmamızdan farklı değişkenlerin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuş olması ile ilişkili olabilir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Malheiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde eGFR'si düşük olan hastalarda ürik asit düzeyi daha yüksek olarak bulunmuş (65, 66). Çalışmamızda da

12. ay sonrası eGFR yüksek olması hiperürisemi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Vücut kitle endeksinin yüksek olması da hiperürisemi riskini yükselten faktörlerden biridir (60). Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların greft yaşlarının 9 ay ila 9 yıl gibi geniş bir aralıkta değişken olması ve belirli bir zaman diliminde bütün hastaların vücut ağırlığı değerinin saptanmasında yaşanan zorluklar nedeniyle vücut kitle endeksi verisi çalışmamızda yer alamamıştır. Bu durum çalışmamızın eksik yönlerinden birini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın retrospektif kohort çalışması olması kısıtlayıcı bir faktördür. 22 hastanın (%8) hastane takiplerine gelmemiş olması nedeniyle bu hastaların greft akut rejeksiyonu, KVH, greft sağkalımı ve sağkalımları hakkında bilgimiz bulunmamaktadır. Ayrıca hastanemizde nakil olan hastaların bir kısmının şehir dışında yaşıyor olmaları nedeniyle olası akut kardiyovasküler olay durumunda hastanemize başvurmalarının mümkün olamaması nedeniyle bazı hastaların KVH bilgileri gözden kaçırılmış olabilir. Çalışmaya alınan hastaların izlem süresinin kısa olması KVH, greft kaybı ve ölüm gibi önemli sonlanım noktalarının saptanamamasına yol açmış olabilir.

Sonuç olarak, böbrek nakli alıcılarında, ürik asit yüksekliği sık rastlanan bir komplikasyondur. Ürik asit yüksekliği kadınlarda, kadavradan nakil yapılanlarda, vericisi erkek ve yaşlı olanlarda yapılanlarda daha siktir. Ürik asit yüksekliği greft fonksiyonları ile yakından ilişkilidir ve ürik asit yüksek olan hastalarda BUN, kreatinin ve eGFR daha kötü seyretmektedir. Ayrıca hiperürisemik hastalarda, KVH gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olan total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri de nakil sonrası birinci yıldan sonra daha yüksek seyretmektedir. Kadavradan nakil yapılmış olması, verici yaşının büyük olması, 12. ay sonrası LDL kolesterolün yüksek olması ve 12. ay sonrası eGFH düzeyinin düşük olması hiperürisemi gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Böbrek nakli sonrası gelişen hiperüriseminin greft sağkalımı, hasta sağkalımı ve kardiyovasküler risk ile ilişkisi daha uzun izlem süreli çalışmalarda değerlendirilmelidir. Gelecekte yapılacak daha fazla sayılı, randomize, prospektif

alışmalar konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını ve daha uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesini sağlayacaktır.

ÖZET

EYUPOGLU S. Böbrek Nakli Sonrası Hiperürisemi Gelişimi ile İlişkili Risk Faktörlerinin Araştırılması, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015

Giriş: Hiperürisemi, böbrek nakli sonrası yaygın olarak karşılaşılan bir komplikasyondur. Hiperüriseminin kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminde ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Böbrek nakli hastalarında erkek cinsiyet, ileri yaş, kötü greft fonksiyonu gibi faktörlerin hiperürisemi gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, ürik asit yüksekliği ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek ve hiperüriseminin greft disfonksiyonu, greft kaybı, kardiyovasküler olay gelişimi ve hasta mortalitesi üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Ekim 2005-Ocak 2014 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde böbrek ve böbrek+pankreas nakli uygulanmış 252 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Nakil tarihi, alıcı ve verici demografik özellikleri, nakil tipi, immunolojik ve nonimmunolojik özellikleri, nakil sonrası laboratuvar verileri, varsa greft kaybı, nakil sonrası kardiyovasküler hastalık gelişimi incelendi. Hastalar, ilk yıl içindeki ortalama ürik asit düzeylerine göre hiperürisemik ve normoürisemik gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. Hasta ve greft sağkalımı Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Hiperürisemiye etkili olan faktörlerin çoklu değişkenli analizi Cox regresyon analizi ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 98'i kadın ve 154'ü erkek olmak üzere 252 hasta alındı. Hastaların 189'unun normoürisemik, 63'ünün hiperürisemik olduğu bulundu. Hastaların nakil sonrası ortalama izlem süresi 53,9±25,9 aydı. Hastaların nakil uygulandığı esnadaki yaş ortalamaları 37,44±12,4 (erkeklerin 39,3±12,3, kadınların 35,1±12,5) bulundu. Vericilerin 51'i kadavra (%20,8), 201'i canlı (%79,2) olarak bulundu. Ürik asit yüksekliği kadınlarda, kadavradan nakil yapılanlarda, vericisi erkek ve yaşlı olanlarda anlamlı olarak daha sık bulundu. Ürik asit yüksek olan hastalarda BUN, kreatinin ve eGFR daha kötü seyrettiği; total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin de nakil sonrası birinci yıldan sonra daha yüksek seyrettiği bulundu. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre hiperürisemi gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörler olarak kadavradan nakil yapılmış olması, verici yaşının büyük olması, 12. ay sonrası LDL kolesterol ortalamasının yüksek olması ve 12. ay sonrası eGFR düzeyi ortalamasının yüksek olması bulundu. Ayrıca

Sonuç: Böbrek nakli sonrası ürik asit yüksekliği, alıcı ve vericiye bağlı değişkenlere ve hastanın böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak gelişebilir. Greft fonksiyonları ile ürik asit yüksekliği birbirini yakından etkiler. Böbrek nakli sonrası gelişen hiperüriseminin greft ve hasta sağkalımına olan etkisini araştırmak için gelecekte daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Nakli, hiperürisemi, risk faktörü, ürik asit

SUMMARY

EYUPOGLU S. The risk factors of hyperuricemia development after renal transplantation, Ankara University School of Medicine, Master Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2015

Objective: Hyperuricemia is a common complication which occurs after renal transplantation. It is defined that hyperuricemia has a significant role in developing cardiovascular disease and chronic kidney injury. It has been shown that various factors such as gender, age and inadequate graft functions can be associated with hyperuricemia in renal transplant patients. The purposes of this study are to define the risk factors associated with high uric acid levels and to evaluate the effects of hyperuricemia on graft dysfunction, loss of graft, cardiovascular events and mortality in patients with renal transplantation.

Patients and Methods: We retrospectively analysed the records of 252 patients, grafted kidney or kidney+pancreas between the dates October 2005 and January 2014 at Ankara University Ibn-i Sina Hospital. Date of transplantation, demographic features of recipients and donors, type of transplantation, immunological and non-immunological properties, laboratory data after transplantation, loss of graft and cardiovascular events were recorded. Patients were separated into groups as hyperuricemic and normouricemic, depending on the mean uric acid levels in the first year after the transplantation. Kaplan-Meier method was utilized for the overall survival of patients and grafts. Multivariable analysis of the factors affecting hyperuricemia was performed with Cox regression analysis.

Results: We analyze 252 patients' (98 women, 154 men) data in our study. It is found that 63(%25) patients are hyperuricemic and 189(%75) of them are normouricemic. The mean follow up time after transplantation is $53,9 \pm 25,9$ months. The mean age of the recipients during transplantation period is $44 \pm 12,4$ years (men $39,3 \pm 12,3$ years and women $35,1 \pm 12,5$ years). It is defined that high uric acid levels are more common in females; whose donors are cadavers, males or elders. Patients having high uric acid levels have a worse progress in BUN, creatinin and eGFR levels. They also have high levels of total cholesterol and LDL cholesterol after the first year of transplantation. Cadaveric transplantation, older donor age, higher LDL levels after the first year of transplantation and lower eGFR levels were found to be as independent risk factors for the development of hyperuricemia.

Conclusion: Elevation of uric acid levels can emerge as a result of variables depend on recipients and donors and patients' renal function. The future studies with long term follow up are needed to investigate the effect of, hyperuricemia on greft and petients survival after renal transplantation.

Key words: Renal transplantation, hyperuricemia, risc factors, uric acid

KAYNAKÇA

1. Obermayr, R.P., et al., *Elevated uric acid increases the risk for kidney disease*. Journal of the American Society of Nephrology, 2008. **19**(12): p. 2407-2413.
2. Weiner, D.E., et al., *Uric acid and incident kidney disease in the community*. Journal of the American Society of Nephrology, 2008. **19**(6): p. 1204-1211.
3. Mazzali, M. *Uric acid and transplantation*. in *Seminars in nephrology*. 2005. Elsevier.
4. Antón, F.M., et al., *Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 β (E 2) on the renal handling of urate*. Metabolism, 1986. **35**(4): p. 343-348.
5. Döring, A., et al., *SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects*. Nature genetics, 2008. **40**(4): p. 430-436.
6. Kutzing, M.K. and B.L. Firestein, *Altered uric acid levels and disease states*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008. **324**(1): p. 1-7.
7. Choi, H.K., S. Liu, and G. Curhan, *Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arthritis & Rheumatism, 2005. **52**(1): p. 283-289.
8. Stamp, L., et al., *Increasing allopurinol dose above the recommended range is effective and safe in chronic gout, including those with renal impairment*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(Suppl): p. 1950.
9. Matsuo, H., et al., *Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population*. Science translational medicine, 2009. **1**(5): p. 5ra11-5ra11.
10. Ichida, K., et al., *Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia*. Nature communications, 2012. **3**: p. 764.
11. Huls, M., et al., *The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane*. Kidney international, 2007. **73**(2): p. 220-225.
12. Enomoto, A., et al., *Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels*. Nature, 2002. **417**(6887): p. 447-452.

13. Anzai, N., et al., *Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans*. Journal of Biological Chemistry, 2008. **283**(40): p. 26834-26838.
14. Nakagawa, T., et al., *Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome*. Nature Clinical Practice Nephrology, 2005. **1**(2): p. 80-86.
15. Gao, X., et al., *Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women*. Hypertension, 2007. **50**(2): p. 306-312.
16. Choi, J.W.J., et al., *Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: The third national health and nutrition examination survey*. Arthritis Care & Research, 2008. **59**(1): p. 109-116.
17. Choi, H.K. and G. Curhan, *Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study*. Bmj, 2008. **336**(7639): p. 309-312.
18. Vitart, V., et al., *SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout*. Nature genetics, 2008. **40**(4): p. 437-442.
19. Köttgen, A., et al., *Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations*. Nature genetics, 2013. **45**(2): p. 145-154.
20. Hollis-Moffatt, J.E., et al., *The renal urate transporter SLC17A1 locus: confirmation of association with gout*. Arthritis Res Ther, 2012. **14**(2): p. R92.
21. Kolz, M., et al., *Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations*. PLoS genetics, 2009. **5**(6): p. e1000504.
22. Endou, H. and N. Anzai, *Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules*. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids, 2008. **27**(6-7): p. 578-584.
23. Ames, B.N., et al., *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): p. 6858-6862.
24. Sautin, Y.Y. and R.J. Johnson, *Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox*. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids, 2008. **27**(6-7): p. 608-619.
25. Feig, D.I., D.-H. Kang, and R.J. Johnson, *Uric acid and cardiovascular risk*. New England Journal of Medicine, 2008. **359**(17): p. 1811-1821.

26. Neogi, T., et al., *Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? A critical appraisal.* Arthritis & Rheumatism, 2012. **64**(2): p. 327-338.
27. Neogi, T., *Gout.* New England Journal of Medicine, 2011. **364**(5): p. 443-452.
28. Terkeltaub, R., *Update on gout: new therapeutic strategies and options.* Nature Reviews Rheumatology, 2010. **6**(1): p. 30-38.
29. Lin, K.-C., H.-Y. Lin, and P. Chou, *Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen.* The Journal of rheumatology, 2000. **27**(4): p. 1045-1050.
30. Sánchez-Lozada, L.G., et al. *Hemodynamics of hyperuricemia.* in *Seminars in nephrology.* 2005. Elsevier.
31. Langford, H.G., et al., *Is Thiazide-Produced Uric Acid Elevation Harmful?: Analysis of Data From the Hypertension Detection and Follow-up Program.* Archives of internal medicine, 1987. **147**(4): p. 645-649.
32. Shoji, A., H. Yamanaka, and N. Kamatani, *A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy.* Arthritis Care & Research, 2004. **51**(3): p. 321-325.
33. Fessel, W.J., *Renal outcomes of gout and hyperuricemia.* The American journal of medicine, 1979. **67**(1): p. 74-82.
34. Wyngaarden, J.B. and W.N. Kelley, *Gout and hyperuricemia.* 1976: Grune & Stratton New York.
35. Zhu, Y., B.J. Pandya, and H.K. Choi, *Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008.* Arthritis & Rheumatism, 2011. **63**(10): p. 3136-3141.
36. Akgul, A., et al. *Is uric acid a predictive factor for graft dysfunction in renal transplant recipients?* in *Transplantation proceedings.* 2007. Elsevier.
37. Rose, B. and M.A. Becker, *Uric acid renal disease.* 2005.
38. Jones, D.P., H. Mahmoud, and R.W. Chesney, *Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management.* Pediatric Nephrology, 1995. **9**(2): p. 206-212.
39. Crittenden, D.R. and G.L. Ackerman, *Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma.* Archives of internal medicine, 1977. **137**(1): p. 97-99.
40. Kelton, J., W.N. Kelley, and E.W. Holmes, *A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy.* Archives of internal medicine, 1978. **138**(4): p. 612-615.

41. Altman, A. *Acute tumor lysis syndrome*. in *Seminars in oncology*. 2001. Elsevier.
42. Howard, S.C., D.P. Jones, and C.-H. Pui, *The tumor lysis syndrome*. *New England Journal of Medicine*, 2011. **364**(19): p. 1844-1854.
43. Johnson, R.J., et al., *Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?* *Hypertension*, 2003. **41**(6): p. 1183-1190.
44. Emmerson, B.T. and P.G. Row, *An evaluation of the pathogenesis of the gouty kidney*. *Kidney int*, 1975. **8**(65): p. 465.
45. Beck, L.H., *Requiem for gouty nephropathy*. *Kidney international*, 1986. **30**(2): p. 280-287.
46. Moe, O.W., *Posing the question again: does chronic uric acid nephropathy exist?* *Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. **21**(3): p. 395-397.
47. Murray, T. and M. Goldberg, *Chronic interstitial nephritis: etiologic factors*. *Annals of internal medicine*, 1975. **82**(4): p. 453-459.
48. Khosla, U.M., et al., *Hyperuricemia induces endothelial dysfunction*. *Kidney international*, 2005. **67**(5): p. 1739-1742.
49. Kang, D.-H., et al., *Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. **16**(12): p. 3553-3562.
50. Vazquez-Mellado, J., et al., *Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2001. **60**(10): p. 981-983.
51. Wang, J.-G., et al., *Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension*. *Hypertension*, 2001. **37**(4): p. 1069-1074.
52. Ioachimescu, A.G., et al., *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*, 2008. **58**(2): p. 623-630.
53. Choi, H.K. and G. Curhan, *Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease*. *Circulation*, 2007. **116**(8): p. 894-900.
54. Feig, D.I., et al., *Uric acid and hypertension*. *Current hypertension reports*, 2006. **8**(2): p. 111-115.
55. Krishnan, E., et al., *Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome*. *Hypertension*, 2007. **49**(2): p. 298-303.

56. Dries, D., et al., *Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. **32**(3): p. 695-703.
57. Doehner, W., 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**(22): p. 2619-2624.
58. Mellin, V., et al., *Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure*. European heart journal, 2005. **26**(15): p. 1544-1550.
59. Chung, B.H., et al., *Clinical significance of early-onset hyperuricemia in renal transplant recipients*. Nephron Clinical Practice, 2010. **117**(3): p. c276-c283.
60. Bandukwala, F., et al., *Association of uric acid with inflammation, progressive renal allograft dysfunction and post-transplant cardiovascular risk*. The American journal of cardiology, 2009. **103**(6): p. 867-871.
61. Lin, H.-Y., et al., *Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout*. New England Journal of Medicine, 1989. **321**(5): p. 287-292.
62. Lee, S.J. and R.A. Terkeltaub, *New developments in clinically relevant mechanisms and treatment of hyperuricemia*. Current rheumatology reports, 2006. **8**(3): p. 224-230.
63. Gungor, O., et al., *The effects of mammalian target of rapamycin inhibitors on serum uric acid levels in renal transplant patients*. International urology and nephrology, 2013. **45**(2): p. 547-552.
64. Ding, X., et al. *Influence of serum uric acid levels in response to the conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine in kidney transplant recipients*. in *Transplantation proceedings*. 2013. Elsevier.
65. Malheiro, J., et al. *Hyperuricemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors*. in *Transplantation proceedings*. 2012. Elsevier.
66. Kim, K., et al. *Hyperuricemia in kidney transplant recipients with intact graft function*. in *Transplantation proceedings*. 2010. Elsevier.
67. Spartà, G., M.J. Kemper, and T.J. Neuhaus, *Hyperuricemia and gout following pediatric renal transplantation*. Pediatric Nephrology, 2006. **21**(12): p. 1884-1888.
68. Perico, N., et al., *Hyperuricemia in kidney transplantation*. 2004.

69. Min, S.I., et al., *Moderate-to-severe early-onset hyperuricaemia: a prognostic marker of long-term kidney transplant outcome*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2009: p. gfp192.
70. Gerhardt, U., M. Grosse Hüttmann, and H. Hohage, *Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients*. Clinical transplantation, 1999. **13**(5): p. 375-379.
71. Weng, S.-C., et al. *Uric acid is highly associated with kidney allograft survival in a time-varying analysis*. in *Transplantation proceedings*. 2014. Elsevier.
72. Schlesinger, N. and H.R. Schumacher Jr, *Gout: can management be improved?* Current opinion in rheumatology, 2001. **13**(3): p. 240-244.
73. Huh, K., et al., *Colchicine-induced myoneuropathy in a cyclosporine-treated renal transplant recipient*. Kidney Research and Clinical Practice, 2013. **32**(2): p. 74-77.
74. Poutaraud and A. P. Girardin, *Seed yield and components of alkaloid of meadow saffron (Colchicum autumnale) in natural grassland and under cultivation*. Canadian journal of plant science, 2003. **83**(1): p. 23-29.
75. Amanova, A., et al., *Colchicine levels in chronic kidney diseases and kidney transplant recipients using tacrolimus*. Clinical transplantation, 2014. **28**(10): p. 1177-1183.
76. Khanna, D., et al., *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis*. Arthritis care & research, 2012. **64**(10): p. 1447-1461.
77. Becker, M.A., et al., *Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(23): p. 2450-2461.
78. Kelly, V.M. and E. Krishnan, *Febuxostat for the treatment of hyperuricemia in patients with gout*. International Journal of Clinical Rheumatology, 2011. **6**(5): p. 485-493.
79. Elion, G.B., *Allopurinol and other inhibitors of urate synthesis*, in *Uric acid*. 1978, Springer. p. 485-514.
80. Zhang, W., et al., *EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(10): p. 1312-1324.
81. Khanna, D., et al., *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic*

- therapeutic approaches to hyperuricemia*. Arthritis care & research, 2012. **64**(10): p. 1431-1446.
82. Sundy, J.S., et al., *Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials*. Jama, 2011. **306**(7): p. 711-720.
 83. Minghelli, G., et al., *Uricosuric Effect of the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan in Heart Transplant Recipients*. Transplantation, 1998. **66**(2): p. 268-271.
 84. Hung, S.-I., et al., *HLA-B* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005. **102**(11): p. 4134-4139.
 85. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Annals of internal medicine, 2009. **150**(9): p. 604-612.
 86. Chung, B.H., et al., *Clinical significance of early-onset hyperuricemia in renal transplant recipients*. Nephron. Clinical practice, 2010. **117**(3): p. c276-83.
 87. Karbowska, A., et al. *Hyperuricemia is a mediator of endothelial dysfunction and inflammation in renal allograft recipients*. in *Transplantation proceedings*. 2009. Elsevier.
 88. Einollahi, B., H. Einollahi, and Z. Rostami, *Elderly renal transplant recipients and renal dysfunction: a risk factor for hyperuricemia*. Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 2011. **9**(6): p. 376-380.
 89. Kalantar, E., et al. *Hyperuricemia after renal transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2011. Elsevier.
 90. Akalin, E., et al., *Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy*, in *Transplantation*. 2008. p. 652-658.
 91. Bandukwala, F., et al., *Association of uric acid with inflammation, progressive renal allograft dysfunction and post-transplant cardiovascular risk*. The American journal of cardiology, 2009. **103**(6): p. 867-871.
 94. Petta, S., et al., *Hyperuricaemia: another metabolic feature affecting the severity of chronic hepatitis because of HCV infection*. Liver International, 2012. **32**(9): p. 1443-1450.
 95. Lee, J.W., et al., *Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study*. Gut and liver, 2010. **4**(3): p. 378-383.

96. Li, Y., et al., *Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study*. Journal of hepatology, 2009. **50**(5): p. 1029-1034.
97. Dehghan, A., et al., *High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes*. Diabetes care, 2008. **31**(2): p. 361-362.
98. Jossa, F., et al., *Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study*. Journal of human hypertension, 1994. **8**(9): p. 677-681.
99. Moriarty, J.T., et al., *Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Annals of epidemiology, 2000. **10**(3): p. 136-143.