



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR

HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL NAKİLLİ HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT
DÜZEYİNİN GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Didem KARTAL
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Kasım, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL NAKİLLİ HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT
DÜZEYİNİN GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Didem KARTAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gülşah ŞAŞAK KUZGUN

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI
Uzm. Dr. Tahsin KARAASLAN

İSTANBUL
Kasım, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Didem KARTAL'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “RENAL NAKİLLİ HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Gülşah ŞAŞAK KUZGUN

.....

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler:

Prof. Dr. Banu MESÇİ

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Doç. Dr. Ali BAKAN

.....

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Savunma Tarihi: 29/11/2021

Yazar Bildirimi

“RENAL NAKİLLİ HASTALARDA ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Didem KARTAL

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Kasım, 2021

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Didem KARĐAL



Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimlik değerleri ile örnek edindiğim, bu süreçte her aşamada yardımları ve desteğiyle biz asistan hekimlerin yanında olan sayın hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a,

Tez yazım süreci boyunca bana yapmış olduğu yardım ve katkılarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. Gülşah Şaşak Kuzgun'a ve yine tezimi oluştururken ihtiyacım olduğunda yardımına koşan, rehberliğiyle yol gösteren Uzm. Dr. Tahsin Karaaslan'a,

Asistanlık eğitimim boyunca çalışmaktan zevk aldığım, çalışma şartlarımı güzelleştiren meslektaşlarıma, bu yıllarda her zaman yanımda olan, iyi ve kötü ayırt etmeden bütün anlarımı birlikte yaşadığım eş kıdemlerim Dr. Merve Ergin ve Dr. Lütfullah Caştur'a,

Hakkı ödenmeyecek olan, başarılı olmam için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan kıymetli anneme ve babama

Her zaman fikirlerinden faydalandığım, maddi manevi desteğiyle her anımda yanımda olan kardeşlerim Mehmet Berk Kartal'a ve Merve Kartal'a Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Didem KARTAL

kartaldidem27@gmail.com

Özet

RENAL NAKİLLİ HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

AMAÇ: Normal plazma düzeylerinde iken antioksidan ve proinflamatuvar özelliklerine sahip olan ürik asit, 7,0 mg/dL'yi aştığında kolaylıkla kristalize olup özellikle damar duvarı, yumuşak doku, eklemler ve böbreklerde çökebilir. Oluşan ürik asit kristalleri endotel ve renal epitel hücrelerine yapışarak hem direkt toksik etki ile hem de inflamasyona neden olarak tübüler hasar, endotel disfonksiyonu ve oksidatif strese yol açar. Bu hasarın bir göstergesi olarak glomeruler filtrasyon hızındaki (GFR) azalma bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu çalışmadaki amaç canlıdan veya kadavradan böbrek nakli yapılmış hastalarda serum ürik asit düzeyinin GFR üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında böbrek nakilli olarak takip edilen 154 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 2015 yılına ait demografik bilgileri, serum ürik asit, kreatinin, CKD-EPI formülü ile hesaplanan tahmini glomerül filtrasyon hızı (eGFR), glukoz, HbA1c seviyeleri, spot idrarda protein/kreatinin oranı, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) seviyeleri, ilaç düzeyleri, 2020 yılına ait serum ürik asit, kreatinin, CKD-EPI formülü ile hesaplanan eGFR düzeyleri hasta dosyalarından kaydedildi. Hiperürisemi, ürik asit düzeyi erkeklerde 7,0 mg/dL ve üzeri, kadınlarda 6,0 mg/dL ve üzeri olarak tanımlandı. Hastalar ürik asit seviyesinin normal ve yüksek olmasına göre gruplandırılarak bu gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Yıllık eGFR düşüşü hesaplanarak ürik asidin eGFR kaybı ile ilişkisi incelendi. Greft sağkalımı cox-regresyon analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya böbrek nakilli 154 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 50,6 ± 12,0 yıldır. Hastaların 54'ü (%35.1) kadındır. Nakil sonrası ortalama takip süresi 177,4 ± 85,9 ay olarak bulundu. Başlangıç ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 26,5 ± 5,1 kg/m², SKB 132,3 ± 20,3 mmHg, DKB 80,0 ± 12,4 mmHg idi. Başlangıçtaki laboratuvar bulguları; eGFR 63,9 ± 23,5 ml/dk/1,73 m², kreatinin 1,46 ± 1,27 mg/dL, ürik asit

6,6 ± 1,5 mg/dL, proteinüri 1,03 ± 7,7 gr/gün, LDL 124,5 ± 38,4 mg/dL, total kolestrol 202,2 ± 47,9 mg/dL idi. Hastaların 119'unda hipertansiyon(HT), 31'inde diyabetes mellitus (DM), 12'sinde koroner arter hastalığı (KAH) vardı. Vericilerin 122'si (%72.7) canlı verici, 42'si (% 27.3) kadavraydı. Hastalardaki eGFR'nin yıllık azalma miktarı ortalama 1,06 ± 3,7 ml/dk/1,73 m² olarak bulundu.

Hastaların başlangıçta %46.7'si hiperürisemikti. Normoürisemik grup ile hiperürisemik grup karşılaştırıldığında normoürisemik grupta başlangıç eGFR değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,003). Yine aynı gruplar karşılaştırıldığında eGFR'deki ortalama yıllık düşüş açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). eGFR'deki ortalama yıllık azalma ile 5 yıllık ürik asit değişimi arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki vardı (p=0,006). eGFR üzerinde etkili olabilecek etkenlere göre düzeltme yapıldığında başlangıç eGFR'nin, başlangıç proteinürinin, başlangıç ürik asit değerinin, 5 yıllık ürik asit değişiminin ve diyabet varlığının eGFR'deki ortalama yıllık azalma üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü. Greft sağkalımını etkileyebilecek faktörlerle greft sağkalımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05).

SONUÇ: Böbrek nakilli hastalarda ürik asit yüksekliğinin eGFR kaybı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hiperürisemi ile seyreden hastaların yakın takibinin ve ürik asit düşürücü tedavilerin verilmesinin kronik böbrek hastalığı (KBH) progresyonunu engeleyebileceği ve yeni başlangıçlı böbrek hastalığını geciktirebileceği düşünüldü. Hasta ve greft sağkalımı için hasta sayısının daha fazla ve takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalar incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Ürik Asit, Kronik Böbrek Hastalığı, Hiperürisemi, Glomerüler Filtrasyon Hızı, Böbrek Nakli

Abstract

SERUM URIC ACID LEVEL IN PATIENTS WITH RENAL TRANSPLANT EFFECT ON GLOMERULAR FILTRATION RATE

BACKGROUND: Uric acid, which has antioxidant and pro-inflammatory properties at normal plasma levels, can easily crystallize when it exceeds 7.0 mg/dL and may precipitate especially in the vessel wall, soft tissue, joints and kidneys. Formed uric acid crystals adhere to endothelial and renal epithelial cells, causing tubular damage, endothelial dysfunction and oxidative stress by both direct toxic effect and inflammation. As an indicator of this damage, the decrease in glomerular filtration rate (GFR) can be used as a marker. The aim of this study is to investigate the effect of serum uric acid level on GFR in patients who received living or cadaveric kidney transplantation.

METHODS: 154 patients with kidney transplant who were followed up in our clinic between January 2015 and December 2020 were included in the study. Demographic information of the patients, serum uric acid, creatinine, glucose, HbA1c levels, estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated with the CKD-EPI formula, protein/creatinine ratio in spot urine, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) levels, drug levels for 2015, serum uric acid, the creatinine levels and eGFR calculated with the CKD-EPI formula for 2020 were recorded from the patient files. Hyperuricemia was defined as uric acid level of 7,0 mg/dL and above in men and 6,0 mg/dL and above in women. Patients were grouped according to normal or high uric acid levels and these groups were compared among themselves. The relationship between uric acid and eGFR loss was analyzed by calculating the annual eGFR decrease. Graft survival was evaluated by cox-regression analysis.

RESULTS: 154 patients with kidney transplant were included in the study. The mean age of the patients was 50.6 ± 12.0 years. Fifty-four (35.1%) of the patients were women. The mean follow-up time after transplantation was found to be 177.4 ± 85.9 months. Baseline mean BMI was 26.5 ± 5.1 kg/m², SBP was 132.3 ± 20.3 mmHg, DBP was 80.0 ± 12.4 mmHg. Initial

laboratory findings; eGFR 63.9 ± 23.5 ml/min/1.73 m², creatinine 1.46 ± 1.27 mg/dL, uric acid 6.6 ± 1.5 mg/dL, proteinuria 1.03 ± 7.7 g/day, LDL was 124.5 ± 38.4 mg/dL, total cholesterol was 202.2 ± 47.9 mg/dL. Of the patients, 119 had hypertension (HT), 31 had diabetes mellitus (DM), and 12 had coronary artery disease (CAD). Of the donors, 122 (72.7%) were live donors and 42 (27.3%) were cadavers. The mean annual decrease in eGFR in patients was found to be 1.06 ± 3.7 ml/min/1.73 m². Initially, 46.7% of the patients were hyperuricemic. When the normouricemic group was compared with the hyperuricemic group, baseline eGFR values were found to be significantly higher in the normouricemic group ($p=0.003$). When the same groups were compared, there was no significant difference in terms of mean annual decrease in eGFR ($p>0.05$). There was a significant and positive correlation between the mean annual decrease in eGFR and the 5-year uric acid change ($p=0.006$). It was observed that baseline eGFR, baseline proteinuria, baseline uric acid value, 5-year uric acid change, and presence of diabetes had a significant effect on the mean annual decrease in eGFR when adjusted for factors that might have an effect on eGFR. There was no significant relationship between factors that may affect graft survival and graft survival ($p>0.05$).

CONCLUSION: It has been determined that high uric acid level is associated with loss of eGFR in kidney transplant patients. It was thought that close follow-up of patients with hyperuricemia and administration of uric acid-lowering treatments could prevent CKD progression and delay new-onset kidney disease. Studies with higher number of patients and longer follow-up period should be examined for patient and graft survival.

KEYWORDS: Uric Acid, Chronic Kidney Disease, Hyperuricemia, Glomerular Filtration Rate, Renal Transplantation

İçindekiler

Tablo Listesi	x
Şekil Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI VE EVRELERİ	2
2.2 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ VE BÖBREK NAKLİ	3
2.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE HİPERÜRİSEMİ	4
2.3.1 Ürik Asit Metabolizması	4
2.3.2 Hiperürisemi	5
2.3.3 Hiperürisemiye Bağlı Böbrek Hasarının Mekanizmaları.....	6
2.3.3.1 Monosodyum Ürat (MSU) Kristal Birikmesinden Kaynaklanan Böbrek Hasarı	6
2.3.3.2 Hiperürisemiye Bağlı Oksidatif Stres	7
2.3.3.3 Hiperürisemiye Bağlı Endotel Bozukluğu	7
2.3.3.4 Hiperürisemiye Bağlı Renal Fibrozis	8
2.3.3.5 Hiperürisemiye Bağlı Böbrek İnflamasyonu	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM	10
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	10
3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	10
3.3 ÇALIŞMA TASARIMI	10
3.4 İSTATİSTİK	11
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	19
5.1 TARTIŞMA.....	19
5.2 SONUÇ	24
Kaynaklar	25
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	31

Tablo Listesi

2.1:	GFR sınıflamasına göre KBH evrelemesi	2
2.2:	Albuminüriye göre KBH evrelemesi	3
2.3:	2019 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı	3
2.4:	2019 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan tüm hastalarda yıl sonu itibarıyla son duruma göre dağılım	3
2.5:	2019 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastalardan 2019 yılında ölenlerin, ölüm nedenlerine göre dağılımı	4
4.1:	Renal transplant alıcılarının demografik özellikleri ve klinik bulguları	12
4.2:	Normoürisemik ve hiperürisemik (ürik asit düzeyinin ≥ 7 erkeklerde, ≥ 6 kadınlarda) grupların karşılaştırılması	14
4.3:	eGFR'deki yıllık azalma ile korelasyon (pearson) analizleri	15
4.4:	Çok değişkenli analizde eGFR'deki ortalama yıllık azalma ile ilişkili faktörler	16
4.5:	Ürik asidin zamansal değişimine göre oluşturulan gruplar ve eGFR'nin bu gruplarda olan değişimi	17
4.6:	Cox regresyon analizi ile greft sağkalımla ilgili faktörlerin değerlendirilmesi	18

Şekil Listesi

2.1:	Pürin metabolizması	5
2.2:	Ürik asit homeostazinin şematik gösterimi	6
2.3:	Ürik asidin böbrek hastalığına neden olabilecek potansiyel mekanizmaları.....	9
2.4:	Yüksek serum ürik asit düzeylerinin kronik böbrek hastalığı gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği varsayılan mekanizmalar.....	9
4.1:	Hiperürisemik ve normoürisemik gruplarda ortalama başlangıç eGFR	15
4.2:	Ürik asidin zamansal değişime göre gruplandırılması ve bu gruplarda eGFR değişimi	17

ABCG2.....	ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı G2
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AKO	İdrar Albümin/Kreatinin Oranı
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
ATP.....	Adenozin Trifosfat
BRCP	Meme Kanseri Direnç Proteini
COX.....	Siklooksijenaz
DKB.....	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
eGFR	Tahmini Glomerül Filtrasyon Hızı
ER	Endoplazmik Retikulum
ET.....	Endotelin
GFR.....	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD.....	Hemodiyaliz
HT	Hipertansiyon
IL-1	İnterlökin-1
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
KBH.....	Kronik Böbrek Hastalığı
KGn.....	Kronik Glomerülonefrit
MSU	Monosodyum Ürat
NO	Nitrik Oksit
PD	Periton Diyalizi
PDGF.....	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PKBH.....	Polikistik Böbrek Hastalığı
RAS	Renin Anjiotensin Sistemi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY.....	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SKB	Sistolik Kan Basıncı
Tİ.....	Tübülointerstisyel
TXA2.....	Tromboksan A2
VDK.....	Vasküler Düz Kas
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VUR.....	Vezikoüreteral Reflü

GİRİŞ ve AMAÇ

Ürik asit, pürin nükleotid metabolizması sonucu oluşan bir moleküldür. Özellikle diğer dokularda daha az olmak üzere esas olarak karaciğerde sentezlenir. Normal düzeyde olduğunda antioksidan ve proinflamatuardır. Serum ürik asit düzeyi 7,0 mg/dL'yi aştığında hızlıca kristalize olur ve özellikle damar duvarı, yumuşak doku, eklemler ve böbreklerde çöker (1). Ürik asit kristalleri tübüler hasar, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve intrarenal inflamasyona yol açabilir, renal epitel hücrelerinin yüzeyine yapışabilir (2, 3). Böylece böbrek taşı oluşumunda artmış bir risk meydana gelir ve bu yapışma nedeniyle glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır (4). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda serum ürik asit düzeyinin düşürülmesi sonucunda serum kreatinin konsantrasyonunda anlamlı bir azalma ve hesaplanan GFR'de anlamlı bir artışla ilişki gösterdiği bildirilmiştir ve hiperüriseminin tedavisi ile kronik böbrek hastalığının (KBH) başlamasının önlenebileceği veya ilerlemesinin geciktirilebileceği öne sürülmüştür(5-7). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada böbrek nakilli hastalarda serum ürik asit seviyesinin GFR üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI VE EVRELERİ

KBH, yüksek prevalansı ve beraberinde son dönem böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskindeki artış nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (6). KBH, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir durumdur (8). Böbrek fonksiyonun mevcut en iyi göstergesi işleyen tüm nefronlardan birim zamanda süzülen sıvıların toplamına eşit olan GFR'dir. Uluslararası kılavuzlar KBH'yi altta yatan nedene bakılmaksızın 3 aydan uzun süreli 60 ml/dk/1,73 m²'den düşük olan GFR veya albüminüri veya böbreklerde yapısal bozukluk şeklinde tanımlarlar. KBH'nin ana nedenleri arasında diyabet, hipertansiyon (HT), kronik glomerülonefrit (KGN), kronik piyelonefrit, anti-inflamatuar ilaçların kronik kullanımı, otoimmün hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı (PKBH), Alport hastalığı, konjenital malformasyonlar ve uzun süreli akut böbrek hastalığı yer alır (9).

GFR, 15 ml/dk/1,73 m²'den daha düşük olduğunda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) aşamasına gelinir ve bu dönemde renal replasman tedavilerinden biri (hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek nakli) gerekir (10).

Tablo 2.1: GFR sınıflamasına göre KBH evrelemesi

Evre	Tanım	GFR* (ml/dk/1.73 m ²)
G1	Normal veya artmış böbrek fonksiyonu	≥90
G2	Hafif azalmış böbrek fonksiyonu	60-89
G3a	Hafif-orta dereceli azalmış böbrek fonksiyonu	59-45
G3b	Orta-ciddi derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu	44-30
G4	Ciddi derecede azalmış böbrek fonksiyonu	29-15
G5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 2.2: Albuminüriye göre KBH evrelemesi

	*AKO (mg/g)	Tanımlama
A1	<30	Normal ya da hafif artmış risk
A2	30-300	İlmlı artmış risk
A3	>300	Ciddi artmış risk

*AKO: idrar albümin/kreatinin oranı

2.2 RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ VE BÖBREK NAKLİ

Renal replasman tedavileri hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek naklidir. Bunlar arasında hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini artıran böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğinin en etkin tedavi yöntemidir (11). Organ ve doku fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması, cerrahi tekniklerin gelişmesi, yeni ve etkili immünosupresif ve antimikrobiyal ilaçların kullanılması, transplantasyonun başarısını her geçen gün artırmaktadır (12). Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği'nin hazırladığı ortak rapora göre ülkemizde 2019 yılı itibarıyla renal replasman tedavisi (RRT) görmekte olan hasta sayısı 83.783 olup bunların 19.150'si böbrek nakillidir (Tablo 2.3). Son yıllardaki veriler RRT alan hasta sayısı artışının, artış hızı azalsa da devam ettiğini göstermektedir (13).

Tablo 2.3: 2019 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
Hemodiyaliz	61.341	73.21
Periton Diyalizi	3.292	3.93
Transplantasyon	19.150	22.86
Toplam	83.783	100.00

Tablo 2.4: 2019 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan tüm hastalarda yıl sonu itibarıyla son duruma göre dağılım

	Hasta sayısı	%
Fonksiyonel greftle izlenen	3.632	94.14
Diyalize dönen	45	1.17
Retransplantasyon yapılan	16	0.41
Ölen	165	4.28
Toplam	3.858	100.00

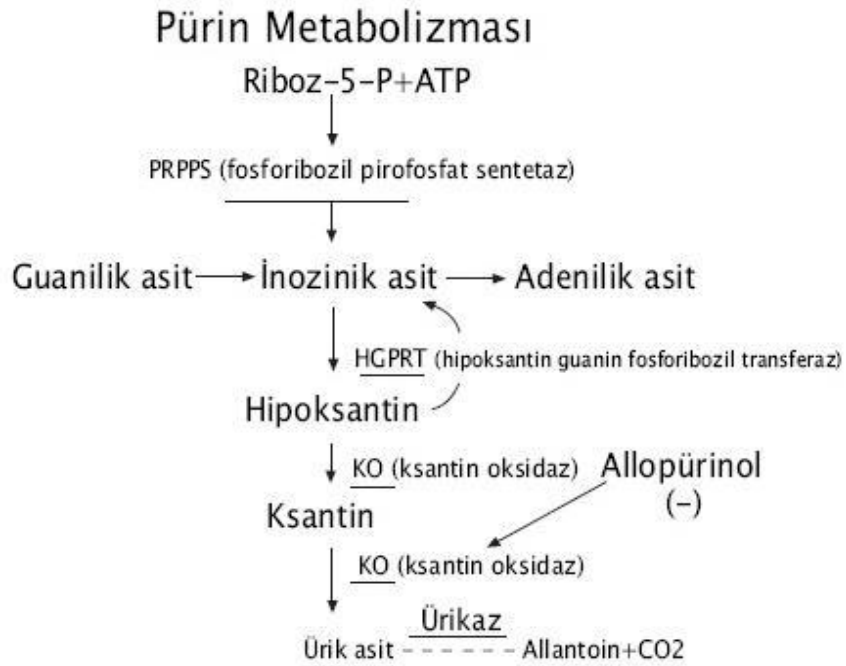
Tablo 2.5: 2019 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastalardan 2019 yılında ölenlerin, ölüm nedenlerine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
Enfeksiyon	76	46.06
Kardiyovasküler hastalık	43	26.06
Akciğer yetmezliği	8	4.85
Serebrovasküler olay	8	4.85
Tromboembolik olay	5	3.03
Malignite	3	1.82
Diğer	22	13.33
Toplam	165	100.00

2.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE HİPERÜRİSEMİ

2.3.1 Ürik Asit Metabolizması

Ürik asit, ekzojen bir pürin havuzunun ve endojen pürin metabolizmasının son ürünüdür. Eksojen havuz diyetle önemli ölçüde değişir ve hayvansal proteinler bu pürin havuzuna önemli ölçüde katkıda bulunur. Ürik asidin endojen üretimi esas olarak karaciğerde olmakla beraber bağırsaklar, kaslar, böbrekler ve vasküler endotel gibi diğer dokulardan da yapılır (14). Ürik asit, nükleik asit metabolizmasının son ürünü olup, ayrıca yüksek enerjili nükleotitlerin (örneğin, adenosin trifosfat [ATP]) parçalanması sırasında da üretilir (15). Çoğu memeli, ürik asit atılımı için allantoina dönüştüren ek bir enzim olan urat oksidaza sahiptir, oysa insanlar da bu enzim yoktur (16). Bu nedenle insanlarda endojen ve eksojen pürin nükleotidlerinin fizyolojik katabolizması ürik asit ile sona ermektedir (Şekil 1).



Şekil 2.1: Pürin metabolizması

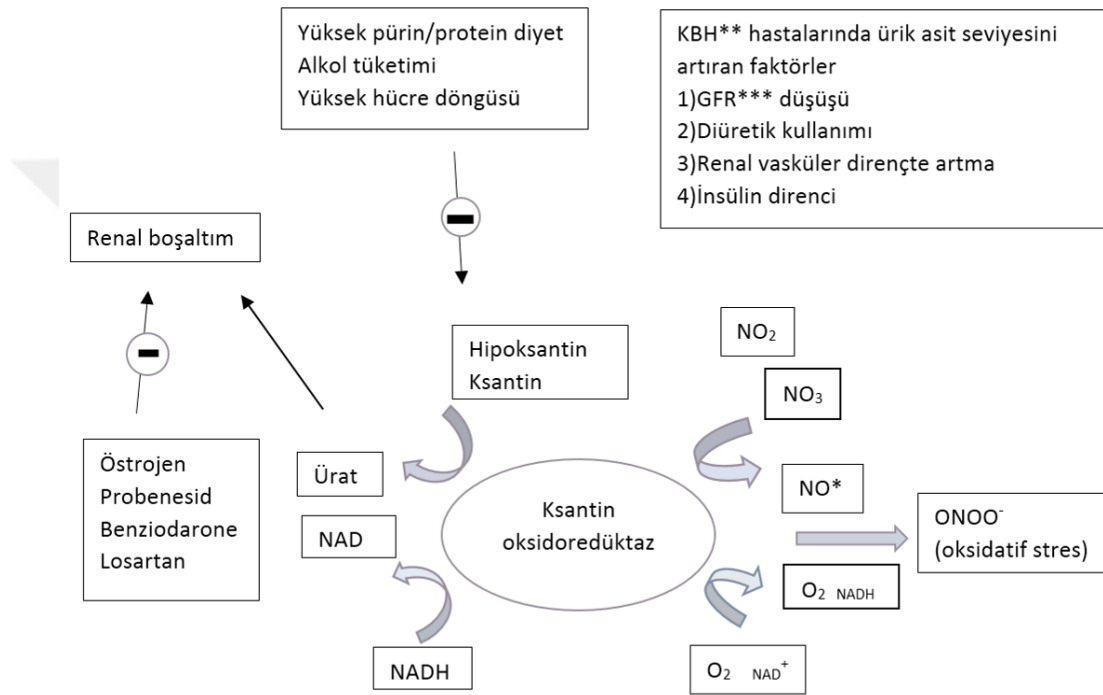
Fizyolojik pH'de ürik asit, pKa'sı 5.8 olan zayıf bir asittir. Ürik asit, büyük ölçüde ürik asit tuzu olan ürat olarak bulunur. Böbrekler yaklaşık üçte ikisini elimine ederken, gastrointestinal sistem ürik asit yükünün üçte birini elimine eder. Ürik asidin neredeyse tamamı glomerüllerden filtre edilir. Filtre edilen ürik asidin %90'ı proksimal tübülde reabsorbe edilir. Bu reabsorbsiyon hücre içi anyonları değiştiren taşıyıcılar tarafından gerçekleştirilir (1).

2.3.2 Hiperürisemi

Hiperürisemi, serum ürik asit seviyesinin erkeklerde ≥ 7.0 mg/dL ve kadınlarda ≥ 6.0 mg/dL olması ile tanımlanır (17). Serum ürat konsantrasyonları, östrojenin ürikozürik etkileri nedeniyle premenopozal kadınlarda daha düşüktür ve menopozu takiben ürat, erkeklerde gözlenenlere benzer konsantrasyonlara yükselir (15). Tüm hiperürisemi vakalarının %90'ından fazlası, ürik asidin bozulmuş renal atılımının sonucudur (6).

Böbrek hastalığında ürik asit klirensinin azalması nedeni ile hiperürisemi meydana gelir. Böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı ürik asit atılımı ile ilgili sorunlara ek olarak, hiperürisemi, artan ürik asit oluşumundan da

kaynaklanabilir. Lösemi veya lenfoma gibi hastalıklarda spontan ya da kemoterapötik tedaviler ile artmış olan hücre yıkımı sonucunda ürik asidin ortaya çıkışında belirgin bir artış meydana gelir. Ürik asitteki bu artış böbrek tübüllerini tıkararak akut böbrek yetmezliğine (“tümör lizis sendromu”) neden olabilir. Pürin veya fruktoz açısından ağır diyetler veya kurşuna maruz kalma da yüksek ürik asit seviyelerine katkıda bulunabilir (18).



*Nitrik oksit, **Kronik böbrek hastalığı, ***glomerüler filtrasyon hızı

Şekil 2.2: Ürik asit homeostazinin şematik gösterimi

2.3.3 Hiperürisemiye Bağlı Böbrek Hasarının Mekanizmaları

2.3.3.1 Monosodyum Ürat (MSU) Kristal Birikmesinden Kaynaklanan Böbrek Hasarı

Ürik asit ve ürat kristalleri eklemlerde, böbreklerde ve diğer dokularda birikerek doku hasarına neden olabilir. Hiperürisemi tarafından indüklenen tübül epitel hücrelerindeki meme kanseri direnç proteini (BCRP)/ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı G2'nin (ABCG2) azaltılmış ekspresyonu, tübül epitel hücrelerinde ve renal interstisyumda MSU kristal birikimini destekleyebilir ve bu da önemli böbrek hasarına neden olabilir (19). İdrarda uzun süreli

düşük pH ve yüksek ürik asit konsantrasyonu, renal tübüler lümende ve üreterlerde urat kristali birikimine neden olarak obstrüktif nefropatiye yol açar.

2.3.3.2 Hiperürisemiye Bağlı Oksidatif Stres

Ürik asit, hücreye taşındıktan sonra, süperoksit anyonu (O_2^-), H_2O_2 ve 8-izoprostan dahil olmak üzere reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artıran bir prooksidan haline gelir (20, 21). Birçok çalışmada, hiperüriseminin neden olduğu oksidatif stresin böbrekler dahil olmak üzere birçok organ ve sistemi etkilediğini gösterilmiştir (22-28). Uzun süreli hiperüriseminin, sıçanlarda oksidatif stres ve tübüler hasar ile ilişkili renal mitokondri fonksiyon bozukluğunu indükleyebildiği bildirilmiştir (29).

2.3.3.3 Hiperürisemiye Bağlı Endotel Bozukluğu

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar (30, 31), ürik asit aracılı renin anjiyotensin sistem (RAS) aktivasyonunun kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları gibi durumlarla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (32). Ürik asit stimülasyonu üzerine, anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiyotensin II reseptörlerinin ekspresyonu, *in vitro* olarak belirgin bir şekilde arttığı, bunun da proliferasyonun inhibisyonu ve endotel hücrelerinin yaşlanma, iltihaplanma ve apoptozunun teşvik edilmesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir (33).

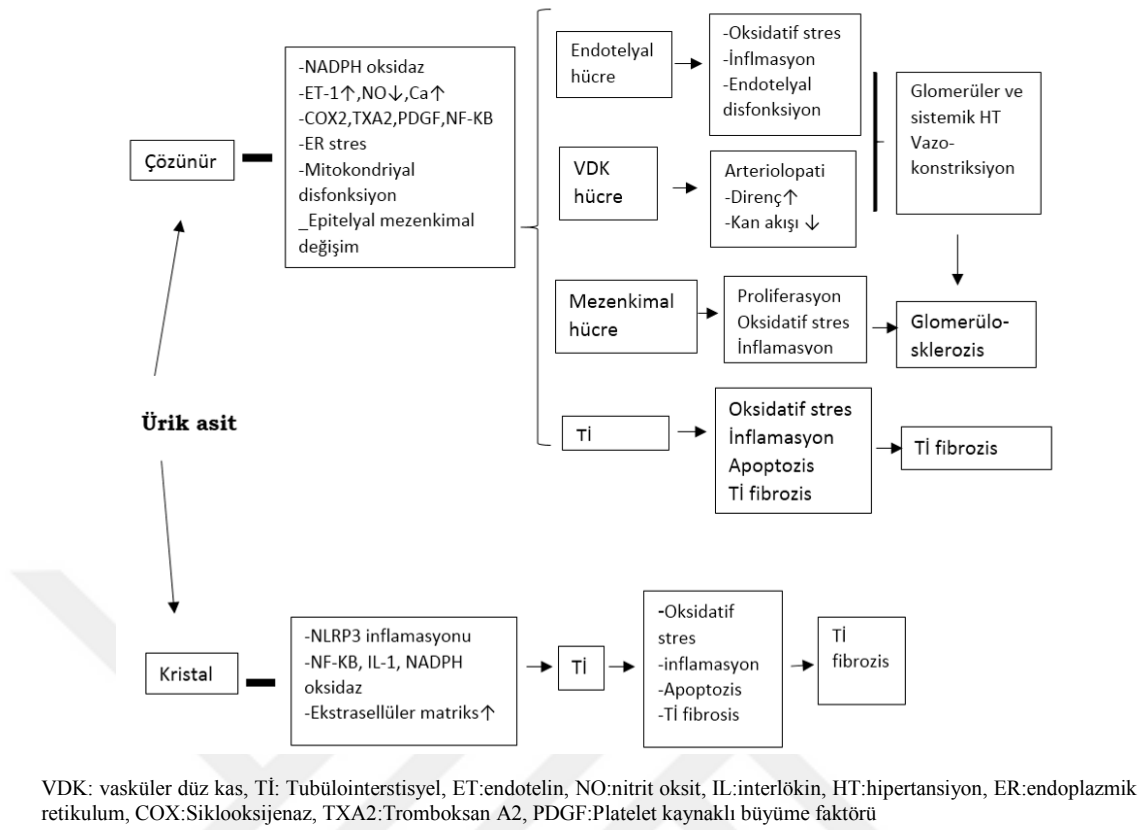
Endotel hücreleri, güçlü vazokonstriktör endotelin 1 (ET-1) ve etkili vazodilatör nitrik oksit (NO) dahil olmak üzere kan damarlarının gevşemesini ve büzülmesini düzenlemek için çeşitli vazoaktif maddeler salgılar. ET-1 ve NO arasındaki bir dengesizlik, kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan endotel disfonksiyonunu tetikler. Fizyolojik koşullar altında, ET-1, endotelyal hücreler tarafından NO sentezini uyarır, NO ise ET-1 üzerinde negatif bir geri besleme etkisi uygular. ET-1'in aşırı ekspresyonu kan basıncını yükseltebilir, azalmış renal arter kan akışı ve küçük arter sertleşmesi sonucu böbrek hasarlanmalarına neden olabilir (34).

2.3.3.4 Hiperürisemiye Bağlı Renal Fibrozis

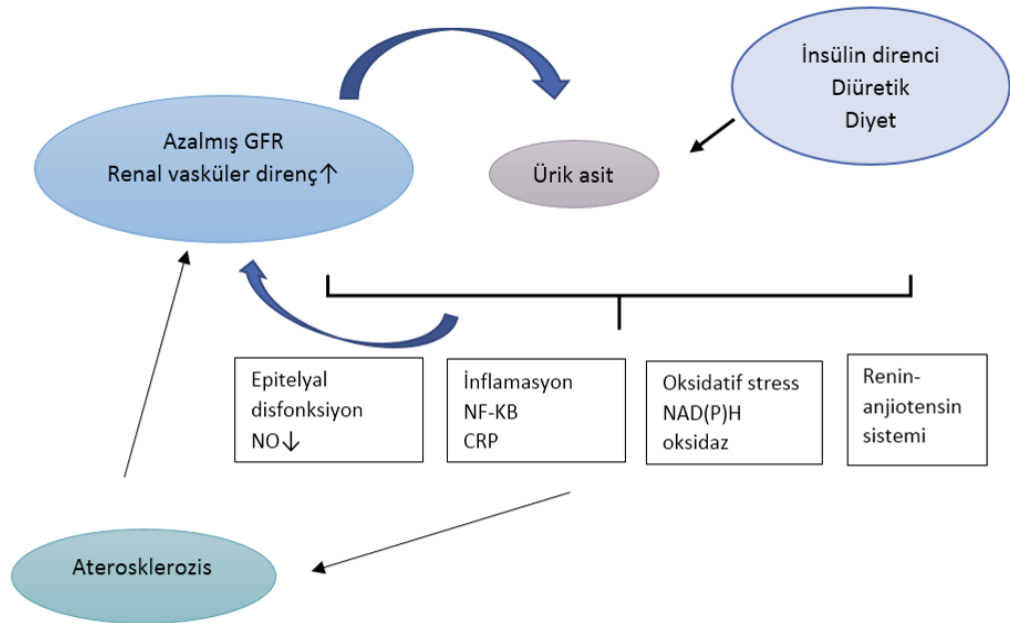
Glomerüloskleroz ve tubulointerstisyel fibroz ile karakterize olan renal fibroz, tüm KBH hastalarında yaygın bir patolojik süreçtir ve etkili nefronların kaybına ve böbrek fonksiyonunda ilerleyici bir düşüşe yol açarak SDBY ile sonuçlanır (35). Yapılan bir klinik çalışmada 1.700 hastadaki biyopsi sonucu, yüksek plazma ürik asit seviyelerine sahip hastaların sadece daha ciddi klinik böbrek fonksiyon bozukluğu değil, aynı zamanda daha ciddi böbrek patolojisi, özellikle segmental glomerüloskleroz ve tübüler atrofi/interstisyel fibroz sergilediğini göstermiştir (36).

2.3.3.5 Hiperürisemiye Bağlı Böbrek İnflamasyonu

Ürik asit, hücre dışı sıvıda MSU kristalleri olarak kristalleşebilir ve antijen sunan hücrelerde (makrofajlar ve timik epitelyal hücreler gibi) eksprese edilen patern tanıma reseptörleri (örneğin toll-like reseptörler) tarafından tehlikeyle ilişkili moleküler modellerden biri olarak tanınabilir. Sonuçta bağışıklık ve inflamatuvar yanıtları aktive eder (37). Son çalışmalar, çözünür ürik asidin kristal oluşumundan bağımsız olarak proinflamatuvar etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Braga ve arkadaşları (38) çözünür ürik asidin ayrıca NLRP3 inflamatuvar aktivasyonunu ve *in vivo* ve *in vitro* IL-1(interlökin-1) β sentezini uyurabildiğini göstermiştir. Ayrıca çözünür ürik asidin makrofajlarda IL-1 β salgılamak için NLRP3 inflamatuvarını aktive ettiği ve tübüler epitel hücrelerde CXCL12 ve HMGB1 salınımını uyardığı, makrofajlar ve tübüler epitel hücreleri arasındaki etkileşim ile diyabetik nefropatinin ilerlemesini teşvik ettiği gösterilmiştir (39).



Şekil 2.3: Ürik asidin böbrek hastalığına neden olabilecek potansiyel mekanizmaları



NO: nitrit oksit, GFR: glomerüler filtrasyon hızı

Şekil 2.4: Yüksek serum ürik asit düzeylerinin kronik böbrek hastalığı gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği varsayılan mekanizmalar

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında nefroloji kliniğinde takip edilen kadavradan veya canlıdan böbrek nakli yapılmış 18 yaş üstü hastalar alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10/03/2021 tarihinde onaylanmıştır (karar no: 2021/0196).

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Kadavradan veya canlıdan böbrek nakli yapılmış, nefroloji kliniğimizde takip edilen hastalar dahil edilmesi planlandı.

3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

18 yaş altı, veri toplama döneminde aktif malignitesi, enfeksiyonu, akut böbrek yetmezliği olanlar ve izlem süresi içinde akut rejeksiyon atağı geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 ÇALIŞMA TASARIMI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında nefroloji kliniğinde takip edilen böbrek nakilli hastaların dosyaları incelendi. Hastaların 2015 yılına ait demografik bilgileri, serum ürik asit, kreatinin, CKD-EPI formülü ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), glukoz, HbA1c seviyeleri, spot idrarda protein/kreatinin oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri, ilaç düzeyleri, 2020 yılına ait serum ürik asit, kreatinin, CKD-EPI formülü ile hesaplanan eGFR düzeyleri, kullandığı

ilaçlar hasta dosyalarından kaydedildi. Çalışmamızda hiperürisemi tanısı, ürik asit düzeyi erkeklerde 7 mg/dL ve üzeri, kadınlarda 6 mg/dL ve üzeri olarak tanımlandı. Hastaların takrolimus düzeyleri 4-8 µg/L arasında, siklosporin düzeyleri 50-100 µg/L arasında tutuldu.

3.4 İSTATİSTİK

İstatistik analizler SPSS (version 25.0, SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sürekli verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirildi. Veriler dağılımlarının normal olup olmamasına göre ortalama $\pm$ standart hata veya ortanca $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı. Ürik asit düzeyi yüksek ve düşük olan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasında kategorik veriler için chi-square testi, sürekli veriler içinse student's t-test kullanıldı. eGFR'deki yıllık değişim ile diğer değişkenler arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hastaların zamansal ürik asit değişimlerine göre oluşturulan gruplar one-way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. P değerleri Bonferroni testi ile düzeltildi. Yaş, cinsiyet, transplantasyon tipi, transplantasyon süresi, lipid parametleri, diyabetes mellitus (DM), HT, koroner arter hastalığı (KAH) varlığı gibi etkenlerin etkilerinden arındırılarak yıllık eGFR'deki azalma ile ürik asit ilişkisini saptamak için lineer regresyon analizi kullanıldı. Greft sağkalımı cox-regresyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 2015-2020 yılları arasında nefroloji kliniği tarafından böbrek nakilli olarak takip edilen 168 hastanın arşiv kayıtları incelendi. 8 hastanın başlangıç verilerine ulaşılamadı ve 6 hastanın takibi yoktu. Çalışmaya 154 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik ve laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak tıbbi kayıtlardan elde edildi. Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, nakil tarihi ve donör tipi, takip süresi, komorbid hastalık, kan basıncı takipleri, KBH etyolojisi, kullandığı ilaçlar ve laboratuvar değerleri açısından veriler toplandı. Serum ürik asit, eGFR, proteinüri, ilaç düzeyleri, kolesterol düzeyleri hasta dosyalarından kaydedildi.

Tablo 4.1: Renal transplant alıcılarının demografik özellikleri ve klinik bulguları

Parametre	Hasta sayısı(n) (%)
Yaş (yıl)	50,6 ± 12,0
Cinsiyet (kadın)	54 (%35.1)
VKİ (kg/m ²)	26,5 ± 5,1
Takip süresi (ay)	177,4 ± 85,9
HT (n, %)	119 (%77.3)
DM (n,%)	31 (%20.1)
KAH (n,%)	12 (%7.8)
SKB (mmHg)	132,3 ± 20,3
DKB (mmHg)	80,0 ± 12,4
Üre (mg/dL)	47,9 ± 21,3
Kreatinin (mg/dL)	1,46 ± 1,27
eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	63,9 ± 23,5
Ürik asit (mg/dL)	6,6 ± 1,5
Na (meq/L)	139,1 ± 2,8
K (meq/L)	4,9 ± 4,6

Tablo 4.1. (Devam)

Parametre	Hasta sayısı(n) (%)		
Proteinüri (gr/gün)	1,03 ± 7,7		
LDL (mg/dL)	124,5 ± 38,4		
HDL (mg/dL)	48,4 ± 16,1		
Total kolesterol (mg/dL)	202,2 ± 47,9		
Verici tipi (canlı)	112 (%72.7)		
Yıllık eGFR düşüşü (ml/dk/1,73 m²)	-1,06 ± 3,7		
KBH etyoloji	KGN	%20.7	32
	PKBH	%7.1	11
	HT	%6.4	10
	VUR	%6.4	10
	DM	%5.1	8
	Diğer ve Sebebi bilinmeyen	%53.8	83

VKİ: vücut kitle indeksi, eGFR:tahmini glomerüler filtrasyon hızı, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, KBH:kronik böbrek hastalığı, HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus, KAH:koroner arter hastalığı, VUR:vezikoüreteral reflü, PKBH:polikistik böbrek hastalığı, KGN: kronik glomerülonefrit

Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.1’de verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 50,6 ± 12,0 yıldır. Hastaların 54’ü (%35.1) kadındır. Hastaların nakil sonrası ortalama takip süresi 177,4 ± 85,9 ay olarak bulundu. Başlangıç ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 26,5 ± 5,1 kg/m², sistolik kan basıncı (SKB) 132,3 ± 20,3 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) 80,0 ± 12,4 mmHg idi. Başlangıçtaki laboratuvar bulguları; eGFR 63,9 ± 23,5 ml/dk/1,73 m², kreatinin 1,46 ± 1,27 mg/dL, ürik asit 6,6 ± 1,5 mg/dL, proteinüri 1,03 ± 7,7 gr/gün, LDL 124,5 ± 38,4 mg/dL, total kolesterol 202,2 ± 47,9 mg/dL idi.

Hastaların 119’unda (%77.3) HT, 31’inde (%20.1) DM, 12’sinde (%7.8) KAH vardı. Vericilerin 122’si (%72.7) canlı verici, 42’si (% 27.3) kadavraydı. Hastalardaki eGFR’deki yıllık azalma ortalama 1,06 ± 3,7 ml/dk/1,73 m² idi. KBH etyolojisine bakıldığında hastaların %53.8’inde neden bilinmemekte olup, %20.7’sinde KGN, %7.1’inde erişkin tip PKBH, %6.4’ünde vezikoüreteral reflü (VUR) nedenli kronik interstisyel nefrit, %6.4’ünde HT, %5.1’inde DM nedenli olduğu görüldü.

Tablo 4.2: Normoürisemik ve hiperürisemik (ürik asit düzeyinin ≥ 7 erkeklerde, ≥ 6 kadınlarda) grupların karşılaştırılması

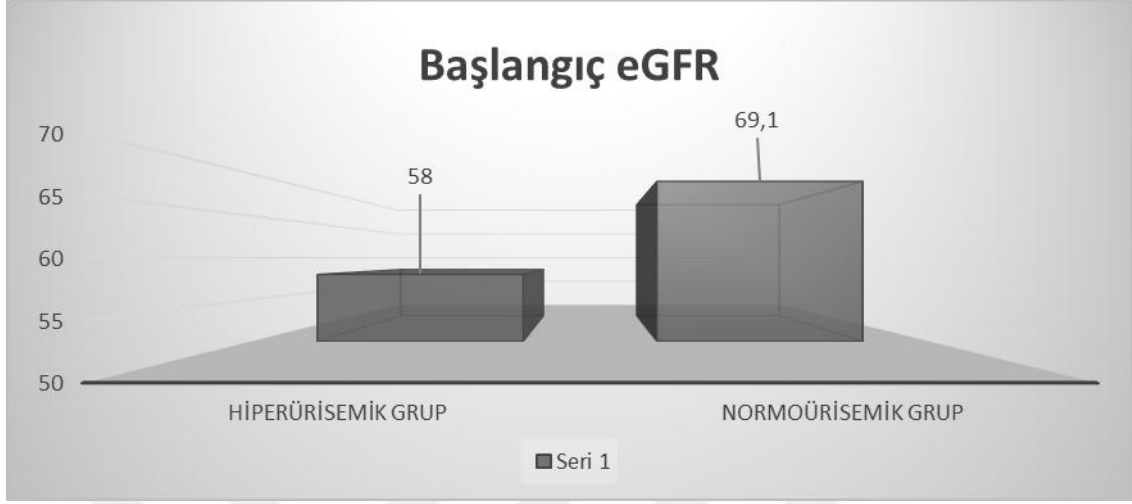
Parametre	Normoürisemik (Hasta sayısı=82)	Hiperürisemik (Hasta sayısı=72)	P değeri
Yaş	51,2 $\pm$ 13,1	49,8 $\pm$ 10,8	0,497
Cinsiyet (kadın)(n,%)	29 (%35.3)	25(%34.7)	0,933
VKİ (kg/m ²)	25,9 $\pm$ 4,3	27,1 $\pm$ 5,8	0,186
SKB (mmHg)	134,2 $\pm$ 20,1	130,1 $\pm$ 20,5	0,245
DKB (mmHg)	80,2 $\pm$ 12,7	79,8 $\pm$ 12,1	0,856
DM (n,%)	21 (%25.6)	10 (%13.8)	0,070
HT (n,%)	63 (%76.8)	56 (%77.7)	0,889
KAH (n,%)	8 (%9.7)	4 (%5.5)	0,332
Başlangıç kreatinin (mg/dL)	1,3 $\pm$ 0,89	1,6 $\pm$ 1,5	0,140
Başlangıç eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	69,1 $\pm$ 24,1	58,0 $\pm$ 21,4	0,003
Proteinüri (gr/gün)	0,4 $\pm$ 10,6	0,4 $\pm$ 0,7	0,377
LDL (mg/dL)	121,2 $\pm$ 38,6	128,1 $\pm$ 38,2	0,275
Total kolesterol (mg/dL)	203,6 $\pm$ 48,0	200,7 $\pm$ 48,2	0,710
İlaç düzeyi (siklosporin) (μ /L)	76,4 $\pm$ 30,2	74,6 $\pm$ 23,1	0,816
İlaç düzeyi (takrolimus) (μ /L)	6,1 $\pm$ 1,5	6,4 $\pm$ 1,5	0,828
HbA1c	6,8 $\pm$ 2,0	5,9 $\pm$ 0,7	0,090
Yıllık ortalama eGFR düşüşü (ml/dk/1,73 m ²)	1,3 $\pm$ 3,1	0,7 $\pm$ 4,3	0,401

VKİ: vücut kitle indeksi, eGFR:tahmini glomerüler filtrasyon hızı, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus, KAH:koroner arter hastalığı

Hastalar hiperürisemik (ürik asit düzeyinin erkeklerde 7,0 mg/dL'nin üzerinde, kadınlarda 6,0 mg/dL'nin üzerinde olması) ve normoürisemik olmak üzere iki gruba ayrılarak demografik özellikleri ve klinik bulguları açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.2). Hastaların başlangıçta 82'si (%53.2) normoürisemik, 72'si (%46.7) hiperürisemikti. Normoürisemik grubun % 35.3'ü kadın, %64.6'sı erkekti. Hiperürisemik grupta ise kadın hasta oranı %34.7, erkek hasta oranı %65.2 idi. Ürik asit normal grubun yaş ortalaması 51,2 $\pm$ 13,1 yıl, ürik asidi yüksek grubun yaş ortalaması 49,8 $\pm$ 10,8 yıl olarak görüldü. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Normoürisemik ve hiperürisemik gruplar arasında başlangıç eGFR açısından anlamlı farklılık saptandı (p:0,003) (Şekil-5). Normoürisemik ve hiperürisemik gruplar arasında KAH, HT, DM varlığı, eGFR'de ortalama yıllık azalma, SKB,

DKB, proteinüri düzeyi ve ilaç düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 4.1: Hiperürisemik ve normoürisemik gruplarda ortalama başlangıç eGFR

Tablo 4.3: eGFR'deki yıllık azalma ile korelasyon (pearson) analizleri

Varyasyon	Pearson katsayısı (r)	P değeri
Yaş	-0,020	0,807
Cinsiyet	-0,085	0,295
VKİ (kg/m ²)	-0,013	0,874
DM	-0,097	0,239
HT	0,052	0,530
KAH	0,054	0,509
SKB (mmHg) 1. yıl	0,180	0,042
DKB (mmHg) 1. yıl	0,124	0,162
Ürik asit (mg/dL) başlangıç	0,012	0,888
Δ ürik asit (mg/dL)	0,225	0,006
Başlangıç eGFR (ml/dk/1,73 m ²)	-0,449	<0,001
Proteinüri başlangıç (gr/gün)	-0,158	0,059
Verici tipi	0,082	0,312

Δ ürik asit: 5 yıllık ürik asit değişimi, VKİ: vücut kitle indeksi, eGFR:tahmini glomerüler filtrasyon hızı, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diastolik kan basıncı,HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus, KAH:koroner arter hastalığı

Korelasyon analizinde; yaş, cinsiyet, VKİ, SKB, DKB, başlangıç ürik asit değeri, başlangıç eGFR, 5 yıllık ürik asit değişimi, başlangıç proteinüri değeri, DM, KAH, HT varlığı, transplantasyon tipi ile eGFR'deki yıllık azalma arasındaki ilişki incelendiğinde SKB (p:0,042), başlangıç eGFR (p:<0,001) ve 5

yıllık ürik asit değişiminin ($p:0,006$) eGFR'deki ortalama yıllık azalma ile ilişkisi anlamlı bulundu (Tablo 4.3).

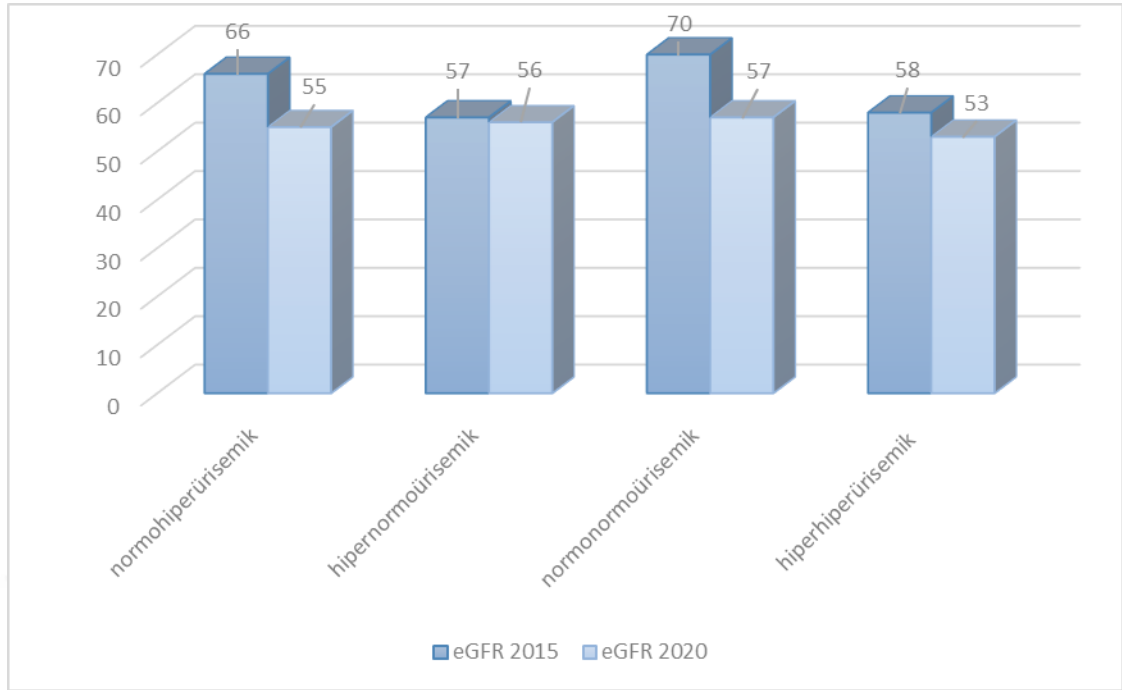
Tablo 4.4: Çok değişkenli analizde eGFR'deki ortalama yıllık azalma ile ilişkili faktörler

Parametre	Beta	P	0,95 CI %
eGFR başlangıç (ml/dk/1,73 m ²)	-0,369	<0,001	(-0,078)-(-0,028)
Ürik asit (mg/dL) başlangıç	0,265	0,013	(-0,975)-(-0,116)
Δ ürik asit	0,217	0,041	(-0,016)-(0,760)
Proteinüri başlangıç (gr/gün)	0,321	<0,001	(-1,533)-(-0,417)
DM	0,221	0,022	(-3,105)-(-0,245)

eGFR:tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Δ ürik asit: 5 yıllık ürik asit değişimi, DM:diyabetes mellitus

Çok değişkenli lineer regresyon analizinde eGFR başlangıç, ürik asit başlangıç, 5 yıllık ürik asit değişimi başlangıç proteinüri değeri ve DM varlığı ile eGFR'deki ortalama yıllık azalma arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.4).

Hastaların 5 yıllık takip sürecinde ürik asit düzeyindeki değişimler göz önüne alınarak gruplar oluşturuldu. Bu gruplar normoürisemik seyredirken hiperürisemik olan, hiperürisemik seyredirken normoürisemik olan, ürik asit seviyesi normalden normal aralıkta seyretmeye devam eden, ürik asit seviyesi yüksek iken yine yüksek seyretmeye devam eden olmak üzere 4 gruba ayrıldı (Şekil-6).



Şekil 4.2: Ürik asidin zamansal değişime göre gruplandırılması ve bu gruplarda eGFR değişimi

Tablo 4.5: Ürik asidin zamansal değişimine göre oluşturulan gruplar ve eGFR'nin bu gruplarda olan değişimi

	Normo- hiperürisemik	Hiper- normoürisemik	Normo- normoürisemik	Hiper- hiperürisemik	p
Başlangıç eGFR	66,6	57,5	70,5	58,0	>0,05
5 yıl sonu eGFR	55,8	56,9	67,1	53,4	>0,05
Yıllık eGFR düşüşü	-2,23	-0,12	-0,82	-1,08	>0,05

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Ürik asidin zamansal değişimine göre oluşturulan gruplarda (Tablo 4.5); çalışmanın başlangıcındaki eGFR ile çalışmanın sonundaki eGFR değerlerine bakıldığında en yüksek eGFR değerlerinin normo-normoürisemik grupta olduğu, en düşük eGFR değerlerinin ise hiper-hiperürisemik grupta olduğu görüldü. Gruplar yıllık eGFR düşüşü açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hiper-normoürisemik grup ile normo-normoürisemik grup arasında eGFR kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da normo-normoürisemik grupta

hiper-normoürisemik gruba göre eGFR kaybı daha fazlaydı. Hiperürisemiden normoürisemiye dönen hastaların tamamına yakınının ürik asit düşürücü tedavi aldığı saptandı.

Tablo 4.6: Cox regresyon analizi ile greft sağkalımını etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmesi

Parametre	Exp(B)	P	95,0 %CI for exp(B)
Yaş	2,553	0,260	0,499-13,056
SKB	0,087	0,252	0,001-5,679
DKB	13,232	0,276	0,128-1372,8
VKİ	2,726	0,257	0,481-15,442
LDL	0,826	0,196	0,619-1,104
HDL	1,016	0,952	0,609-1,694
DM	1,831	0,230	0,000-1,959
HT	1,341	0,720	0,000-1,097
KAH	4,189	0,308	0,000-1,560
cinsiyet	0,000	0,305	0,000-1538,5
Proteinüri	3,633	0,217	0,000-2,893

VKİ: vücut kitle indeksi, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı,HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus, KAH:koroner arter hastalığı

Greft sağkalımını etkileyebileceği düşünülen faktörlerle bir model oluşturuldu ve bunlar cox-regresyon analizi ile değerlendirildi. Faktörlerin greft sağkalımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 4.6).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda ürik asit seviyesinin böbrek nakilli hastalarda GFR üzerindeki etkisini araştırdık. Bu retrospektif çalışmada 2015-2020 yılları arasında böbrek nakilli hastaların dosyaları incelendi ve çalışmaya 154 hasta dahil edildi.

Hastaların başlangıçta %46.7'sinin hiperürisemik olduğu görüldü. Normoürisemik grup ile hiperürisemik grup karşılaştırıldığında normoürisemik grupta başlangıç eGFR değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yine aynı gruplar karşılaştırıldığında eGFR'deki ortalama yıllık düşüş açısından anlamlı farklılık yoktu.

Korelasyon analizlerine bakıldığında; eGFR'deki ortalama yıllık azalma ile 5 yıllık ürik asit değişimi arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki olduğu bulundu. Yine eGFR'deki ortalama yıllık azalma ile başlangıç eGFR arasında anlamlı ve negatif yönde bir ilişki vardı.

Çok değişkenli doğrusal regresyon analizini incelediğimizde başlangıç eGFR'nin, başlangıç proteinürinin, başlangıç ürik asit değerinin, 5 yıllık ürik asit değişiminin ve diyabet varlığının eGFR'deki ortalama yıllık azalma üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü.

Ürik asit düzeylerinin zamansal değişimine göre oluşturulan gruplarda en düşük eGFR değerlerinin hiper-hiperürisemik grupta ve en yüksek eGFR değerlerinin ise normo-normoürisemik grupta olduğu saptandı. Ancak gruplar yıllık eGFR kaybı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Greft sağkalımını etkileyebileceği düşünülen faktörlerle bir model oluşturuldu ve bunlar cox-regresyon analizi ile değerlendirildi. Faktörlerin greft sağkalımı üzerinde etkisi anlamlı bulunmadı.

Son çalışmalar, yüksek ürik asit seviyesinin böbrek hastalığı oluşumuna ve progresyonuna etkili olabileceğini göstermektedir (40). Son epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyonda serum ürik asit yüksekliğinin yeni başlangıçlı böbrek hastalığı riskini bağımsız olarak artırdığını ve bu yükselmiş ürik asit seviyesinin böbrek hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (41, 42). Daniel ve arkadaşları böbrek fonksiyonu bozulmamış 13.338 katılımcıyı dahil ettikleri çalışmada ürik asit düzeyi ile azalan böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemişler. Yaklaşık 8.5 yıl takip ettikleri hastaların 712'sinde evre 3-evre 4 KBH ve 302'sinde nihai serum kreatinin erkeklerde >1.4 mg/dL ve kadınlarda >1.2 mg/dL şeklinde tanımlanan böbrek hastalığı tespit etmişler. eGFR ve kreatinin bazlı lojistik regresyon modellerinde, bazal ürik asit seviyesi böbrek hastalığı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (42). Tayvan'da yapılan çalışmada 63.785 kişi 12 yıl boyunca takip edilmiş. Bu süreçte serum ürik asit ve serum kreatinin ölçümleri yapılmış, eGFR ve eGFR'deki yıllık düşüş hesaplanmış. eGFR <60 olan hastalar çalışmaya alınmamış. Hiperürisemik grupta yıllık eGFR düşüşü normoürisemik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, benzer şekilde hiperürisemik grup daha yüksek KBH progresyonu riski ile ilişkilendirilmiştir ($p < 0,001$) (43).

Kronik böbrek yetmezliği kohortu prospektif, çok merkezli bir çalışma olup, bu çalışmaya Haziran 2003 ile Eylül 2008 arasında kaydolan ve Mart 2013'e kadar takip edilen KBH evre 2-4 olan 3885 hasta dahil edilmiş. Çalışmanın sonunda daha yüksek ürik asit düzeyleri, evre 3a veya daha erken KBH olan hastalarda daha yüksek böbrek yetmezliği riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (3).

Hiperüriseminin böbrek greft yetmezliği için gerçek bir risk faktörü olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Han ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli kohort çalışmasında 2620 böbrek nakilli hasta değerlendirilmiş, hiperüriseminin greft yetmezliği açısından artmış bir risk oluşturduğu gösterilmiştir (44).

Bu çalışmanın aksine Kim ve arkadaşlarının Ocak 2000'den Aralık 2010'a kadar takip edilen böbrek nakilli 1170 hastayı dahil ettikleri çalışmada yüksek ürik asit değerleri ve greft sonuçları arasında bir ilişkinin olmaması, ürik asidin greft yetmezliği için bağımsız bir risk faktörü olmadığı öne sürülmüştür (45). Symphony çalışmasının bir alt analiz çalışmasında bu çalışmaya kayıtlı 1645 hastada transplantasyondan sonraki 3 yıl boyunca böbrek fonksiyonundaki progresyon ile ürik asit arasındaki ilişki bazal böbrek fonksiyonuna göre ayarlanarak araştırılmış. Ürik asit seviyeleri ile böbrek fonksiyon bozukluğunun progresyonu arasında herhangi bir anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiş. 1 aylık ürik asit düzeyleri daha yüksek olan hastalardaki 3 yıllık eGFR değerleri daha düşük olmasına rağmen, bu etki yüksek ürik asit düzeyleri olan hastalarda düşük başlangıç böbrek fonksiyonu ile açıklanmış. Yüksek ürik asit seviyeleri böbrek transplantasyonundan sonra böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi ile ilişkilendirilmemiş (46).

Weng ve arkadaşları böbrek nakilli 880 hastada hiperüriseminin böbrek yetmezliği üzerindeki rolünü araştırmışlardır. Hastalar normoürisemik ve hiperürisemik grup olarak iki gruba ayırdıktan sonra 2 grup arasında kıyaslama yapılmış ve hiperürisemik grubun normoürisemik gruba göre böbrek fonksiyonlarının daha bozuk olduğu saptanmıştır. Sağkalım analizinde, 13 yıllık takipten sonra hiperürisemik grupta normoürisemik gruba ($P = .0069$) göre daha kötü greft sağkalımı olduğu görülmüştür (47).

Bizim çalışmamızda hastaların başlangıçta %46.7'sinin hiperürisemik olduğu görüldü. Hiperürisemik grubun başlangıç eGFR değerleri normoürisemik gruba göre daha düşük bulundu. Fakat gruplar arasında eGFR'deki ortalama yıllık düşüş açısından anlamlı farklılık yoktu. Yine aynı analize bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da yıllık eGFR kaybının normoürisemik grupta daha fazla olduğu görüldü. Bu durum değerlendirildiğinde sebebinin şunlar olabileceği düşünüldü. Başlangıçta hastalar alındığında hiperüriseminin ne zamandan beri var olduğu bilinmemekte idi. Hastalar başlangıçtaki ürik asit değerine göre normoürisemik ve hiperürisemik olarak gruplandırılmıştı. Fakat 5 yıllık takipte ortalama yıllık eGFR değişimi üzerine ürik asit seviyesinin başlangıç değerinden ise ürik asit değerinin zamansal değişiminin daha önemli

olabileceği düşünüldü. Daha sonra yaptığımız korelasyon analizinde de eGFR'deki ortalama yıllık azalma ile 5 yıllık ürik asit değişimi arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki olduğu saptamamız bu görüşümüzü doğrular nitelikte idi. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde de eGFR'yi etkileyebileceği düşünülen diğer değişkenlere göre düzeltme yapıldığında başlangıç eGFR'nin, başlangıç proteinürinin, başlangıç ürik asit değerinin, 5 yıllık ürik asit değişiminin ve diyabet varlığının eGFR'deki ortalama yıllık azalma üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü.

Kim ve arkadaşlarının 556 böbrek nakilli hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada hastaların serum ürik asit seviyeleri transplantasyondan sonra her 3 ayda bir rutin olarak kaydedilmiştir. eGFR ve serum ürik asit değişikliklerinin ilişkisini değerlendirmek için zamana bağlı bir ortak değişken Cox modeli kullanılmıştır. İlk eGFR seviyesinin (risk oranı: 1.001; $p = 0.035$) ve önceki ürik asit seviyesinin (risk oranı: 1.454; $p < 0.001$) sonraki eGFR seviyesini anlamlı olarak etkilediğini göstermişlerdir (48).

Bunun üzerine hastaların ürik asit düzeylerinin zamansal değişimine göre gruplar oluşturuldu. Bunun sonucunda en düşük eGFR değerlerinin hiper-hiperürisemik grupta ve en yüksek eGFR değerlerinin ise normo-normoürisemik grupta olduğu saptandı. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da normo-normoürisemik grupta yıllık eGFR düşüşünün hiper-normoürisemik gruba göre daha fazla olduğu görüldü. Bu durum değerlendirildiğinde hiper-normoürisemik olan grubun ürik asit seviyesinin yüksek seyretmesi nedeniyle normo-normoürisemik gruba göre daha yakın takip edilmesi ve tedavilerin daha sık değerlendirilmesi olduğu düşünüldü. Aynı zamanda hiperürisemik gruptan normoürisemik gruba dönen hastaların tamamına yakını ürik asit düşürücü tedavi almaktaydı. Son çalışmalar, ürik asit düzeylerinin düşürülmesinin, özellikle hiperürisemili hastalarda böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceğini düşündürmektedir (40).

Liu ve arkadaşları KBH'si olan ama SDBY olmayan 832 hastayı çalışmaya alarak ürik asit düşürücü tedavinin KBH'nin ilerlemesindeki rolünü araştırmışlar. Hastaların bir kısmına serum ürik asit düşürücü tedavi verilmiş, diğer kısım kontrol grubu olarak belirlenmiş. Meta-analiz sonuçlarını değerlendirdiklerinde KBH hastalarında böbrek fonksiyonunun

iyileşmesinin ürik asit düşürücü tedavi ile ilişkili olduğunu ve serum ürik asit düzeylerini azaltan erken müdahalenin KBH gelişimini geciktirebileceğini göstermişler (49).

Kanbay ve arkadaşları böbrek fonksiyonları normal olan hiperürisemik hastalarda allopürinol tedavisinin etkilerini araştırmak için prospektif bir çalışma yapmışlar. Çalışmaya 48 hiperürisemik, 21 normoürisemik hasta dahil edilmiş. Hiperürisemik hastalara 3 ay boyunca 300 mg/gün allopürinol tedavisi verilmiş. GFR >60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda allopürinol tedavisinin GFR'yi iyileştirdiğini göstermişler. Bu nedenle, hiperürisemi yönetiminin, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda bile böbrek hastalığının ilerlemesini önleyebileceğini, bu da allopurinol ile erken tedavinin KBH hastalarının yönetiminin önemli bir parçası olması gerektirdiğini düşündürmüştür (50).

Sima ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada evre 3 ve evre 4 KBH'si olan hastalar 12 ay boyunca allopürinol tedavisi alan ve kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmış. Şiddetli GFR bozukluğu olan hastalarda, serum kreatinin seviyeleri önemli ölçüde düşmemiş ve GFR'de anlamlı bir artış olmamış, ancak hafif GFR bozukluğu olanlarda, allopurinol verilmesinden sonra serum kreatinin seviyeleri azalmış ve GFR anlamlı olarak artmış (P < .001) (51).

Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde(49-51) ürik asit düşürücü tedavilerin eGFR'yi iyileştirme üzerine etkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda greft sağkalımını etkileyebileceği düşünülen faktörlerle bir model oluşturuldu ve bunlar cox-regresyon analizi ile değerlendirildi. Faktörlerin greft sağkalımı üzerinde etkisi anlamlı bulunmadı. Kim ve arkadaşlarının böbrek nakilli hastalar ile yapılan çalışmasında ise yüksek ürik asit değerleri ve greft sonuçları arasında bir ilişki bulunamamıştı(45). Bu sonuçlar ışığında ürik asit düzeyinin böbrek greft fonksiyonları üzerine etkili olduğu ama tek başına greft sağ kalımı üzerine belirleyici olmadığı düşünüldü.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları da vardı. Çalışmamız retrospektif olduğu için inceleyebildiğimiz parametreler hastaların dosyalarında mevcut olan verilerle kısıtlıydı. Yine retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların

başlangıç verileri belli bir noktadan alınarak kabul edildi. Çalışmada olan hastalarımızın hemen hepsinin anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) veya ACE inhibitörü grubu ilaçlar kullanması nedeniyle bu ilaçların çalışmaya dahil edilse bile çalışma sonucunu değiştirmeyeceği düşünüldü. Takip süremiz greft ve hasta sağkalımını değerlendirmek için kısıydı. Takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalarda greft ve hasta sağkalımı açısından daha anlamlı veriler elde edilebilir.

5.2 SONUÇ

Çalışmamızda 5 yıllık ürik asit değişiminin ve başlangıç ürik asit seviyesinin yıllık eGFR kaybı üzerinde anlamlı olarak bir etkisinin olduğunu saptadık. Ürik asidin zamansal değişimine göre oluşturulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da normo-normoürisemik grubun eGFR düzeylerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. Yakın takipte olunan ve ürik asit düşürücü tedavi alan hiper-normoürisemik grubun normo-normoürisemik gruba göre eGFR kaybının daha az olduğu görüldü. Elde edilen bu sonuçlar ürik asit yüksekliğinin yeni başlangıçlı böbrek hastalığı ve KBH progresyonu açısından bir risk faktörü olabileceğini, hiperüriseminin yakın takibinin ve tedavisinin ise KBH progresyonunu engelleyebileceğini ve böbrek hastalığı başlangıcını geciktirebileceğini düşündürdü. Graft sağkalımı açısından anlamlı bir sonuca ulaşamadık. Bu durum değerlendirildiğinde çalışma süremizin greft ve hasta sağkalımının araştırılması açısından kısa olduğunun ve daha uzun süreli çalışmalarla bu açıdan daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilmesinin kanısına varıldı. Bu sonuçlar ışığında ürik asit düzeyinin böbrek greft fonksiyonları üzerine etkili olduğu ama tek başına greft sağkalımı üzerine belirleyici olmadığı düşünüldü.

Kaynaklar

1. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International journal of cardiology*. 2016;213:8-14.
2. Bianchi V, Pontis E, Reichard P. Interrelations between substrate cycles and de novo synthesis of pyrimidine deoxyribonucleoside triphosphates in 3T6 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(4):986-90.
3. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2018;71(3):362-70.
4. Skladanowski AC, Smolenski RT, Tavenier M, de Jong JW, Yacoub MH, Seymour AM. Soluble forms of 5'-nucleotidase in rat and human heart. *The American journal of physiology*. 1996;270(4 Pt 2):H1493-500.
5. Cortés A, Gracia E, Moreno E, Mallol J, Lluís C, Canela EI, et al. Moonlighting adenosine deaminase: a target protein for drug development. *Medicinal research reviews*. 2015;35(1):85-125.
6. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review. *Nephro-urology monthly*. 2015;7(3):e27233.
7. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(5):796-803.
8. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3(38):1-7.

9. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992). 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s9.
10. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet (London, England). 2017;389(10075):1238-52.
11. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2005;16(7):2098-110.
12. R. s. outcome after renal transplantation. Shapiro R, Simmons RL ST, editors. london1997.
13. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry'si Registry 2019. Ankara: Türk Nefroloji Derneği; 2020.
14. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. Cardiorenal medicine. 2013;3(3):208-20.
15. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasp MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2018;71(6):851-65.
16. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. Journal of molecular evolution. 1992;34(1):78-84.
17. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. International journal of cardiology. 2012;154(3):316-21.
18. Jin M, Yang F, Yang I, Yin Y, Luo JJ, Wang H, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. 2012;17:656.

19. Maejima I, Takahashi A, Omori H, Kimura T, Takabatake Y, Saitoh T, et al. Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury. *The EMBO journal*. 2013;32(17):2336-47.
20. Yu M-A, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang D-H, Joh. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. 2010;28(6):1234-42.
21. Roumeliotis S, Roumeliotis A, Dounousi E, Eleftheriadis T, Liakopoulos VJN. Dietary antioxidant supplements and uric acid in chronic kidney disease: a review. 2019;11(8):1911.
22. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, Li Y, Cheng W, Sun N, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells. *Molecular and cellular endocrinology*. 2013;375(1-2):89-96.
23. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105(22):2619-24.
24. Aslan M, Ryan TM, Adler B, Townes TM, Parks DA, Thompson JA, et al. Oxygen radical inhibition of nitric oxide-dependent vascular function in sickle cell disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(26):15215-20.
25. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2000;35(3):746-51.
26. Desco MC, Asensi M, Márquez R, Martínez-Valls J, Vento M, Pallardó FV, et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes*. 2002;51(4):1118-24.

27. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(2):221-6.
28. Heunks LM, Viña J, van Herwaarden CL, Folgering HT, Gimeno A, Dekhuijzen PN. Xanthine oxidase is involved in exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of physiology*. 1999;277(6):R1697-704.
29. Cristóbal-García M, García-Arroyo FE, Tapia E, Osorio H, Arellano-Buendía AS, Madero M, et al. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015:535686.
30. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. 2002;282(6):F991-F7.
31. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *Journal of hypertension*. 2010;28(6):1234-42.
32. Lytvyn Y, Bjornstad P, Lovshin JA, Singh SK, Boulet G, Farooqi MA, et al. Association between uric acid, renal haemodynamics and arterial stiffness over the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(6):1388-98.
33. Yang X, Gu J, Lv H, Li H, Cheng Y, Liu Y, et al. Uric acid induced inflammatory responses in endothelial cells via up-regulating(pro)renin receptor. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2019;109:1163-70.
34. Su H-y, Yang C, Liang D, Liu H-fJBRI. Research advances in the mechanisms of hyperuricemia-induced renal injury. 2020;2020.
35. Zhou Y, Fang L, Jiang L, Wen P, Cao H, He W, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF-κB signaling pathway. 2012;7(6):e39738.

36. Fan S, Zhang P, Wang AY, Wang X, Wang L, Li G, et al. Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy. 2019;20(1):1-8.
37. Braga TT, Foresto-Neto O, Camara NOS. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury. Current opinion in nephrology and hypertension. 2020;29(4):423-31.
38. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbuto JA, Branco P, et al. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. Scientific reports. 2017;7:39884.
39. Kim S-M, Lee S-H, Kim Y-G, Kim S-Y, Seo J-W, Choi Y-W, et al. Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy. 2015;308(9):F993-F1003.
40. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. The New England journal of medicine. 2008;359(17):1811-21.
41. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2008;19(12):2407-13.
42. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2008;19(6):1204-11.
43. Kuo CF, Luo SF, See LC, Ko YS, Chen YM, Hwang JS, et al. Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function. Scandinavian journal of rheumatology. 2011;40(2):116-21.
44. Han M, Lee JP, Park S, Kim Y, Kim YC, Ahn C, et al. Early onset hyperuricemia is a prognostic marker for kidney graft failure: Propensity score matching analysis in a Korean multicenter cohort. PloS one. 2017;12(5):e0176786.

45. Kim ED, Famure O, Li Y, Kim SJ. Uric acid and the risk of graft failure in kidney transplant recipients: a re-assessment. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(2):482-8.
46. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Uric acid levels have no significant effect on renal function in adult renal transplant recipients: evidence from the symphony study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(10):1655-60.
47. Weng SC, Shu KH, Tarng DC, Cheng CH, Chen CH, Yu TM, et al. Uric acid is highly associated with kidney allograft survival in a time-varying analysis. *Transplantation proceedings*. 2014;46(2):505-10.
48. Kim KM, Kim SS, Yun S, Lee MS, Han DJ, Yang WS, et al. Uric acid contributes to glomerular filtration rate deterioration in renal transplantation. *Nephron Clinical practice*. 2011;118(2):c136-42.
49. Liu X, Zhai T, Ma R, Luo C, Wang H, Liu L. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*. 2018;40(1):289-97.
50. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *International urology and nephrology*. 2007;39(4):1227-33.
51. Golmohammadi S, Almasi A, Manouchehri M, Omrani HR, Zandkarimi MR. Allopurinol Against Progression of Chronic Kidney Disease. *Iranian journal of kidney diseases*. 2017;11(4):286-93.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 10.03.2021			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Böbrek nakilli hastalarda serum ürik Asit düzeyinin GFR üzerindeki etkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ. DR. GÜLŞAH ŞAŞAK KUZGUN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	NEFROLOJİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0196	Tarih: 10.03.2021			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.03.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek nakilli hastalarda serum ürik Asit düzeyinin GFR üzerindeki etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi