



# ÜRİK ASİT ve BÖBREK

**Dr Nurdan Yıldız**  
**Marmara Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi**

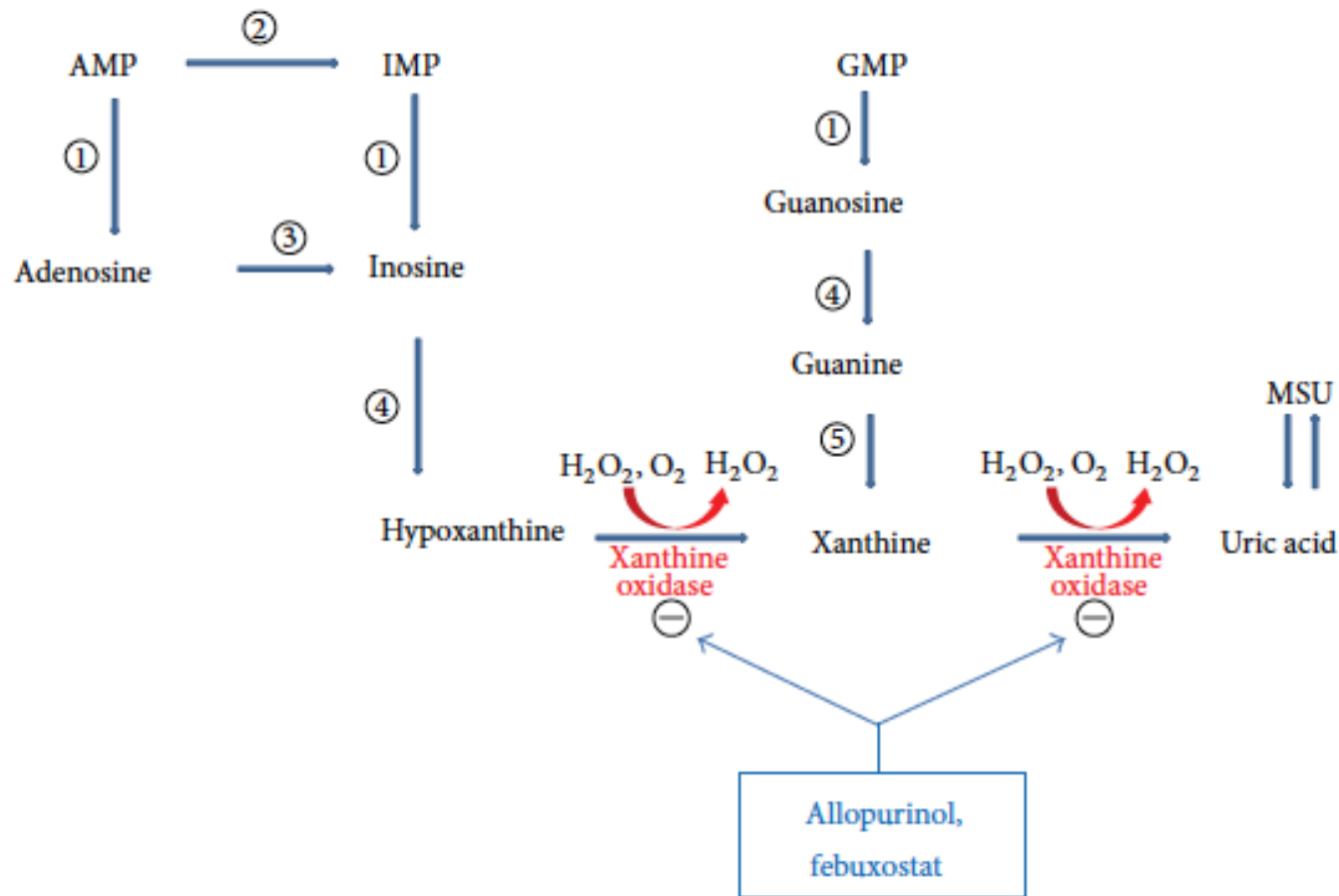
*ÇND Renal Tübüler Hastalıklar Kursu, 4-5 Haziran 2016*

- Ürik asit (ÜA) metabolizması
- ÜA ve akut böbrek hasarı
- ÜA ve inflamasyon
- ÜA ve hipertansiyon
- ÜA ve IgA nefropatisi
- ÜA ve metabolik sendrom
- ÜA ve kronik böbrek hasarında (KBH) progresyon
- ÜA ve transplant böbrek
- ÜA ve mezenkimal transformasyon
- Tümör lizis sendrom
- Ürik asit taşları

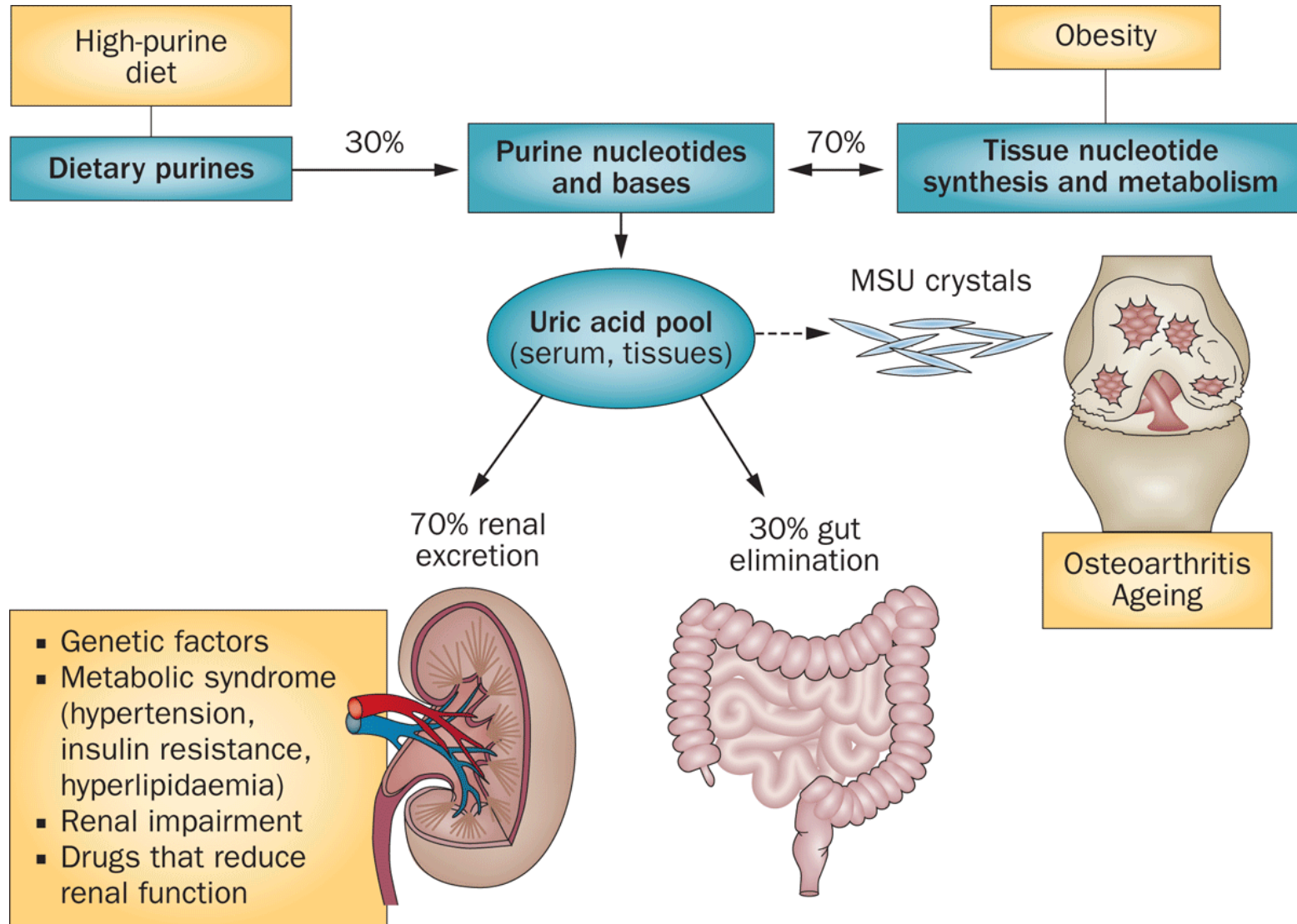
# Ürik Asit Metabolizması



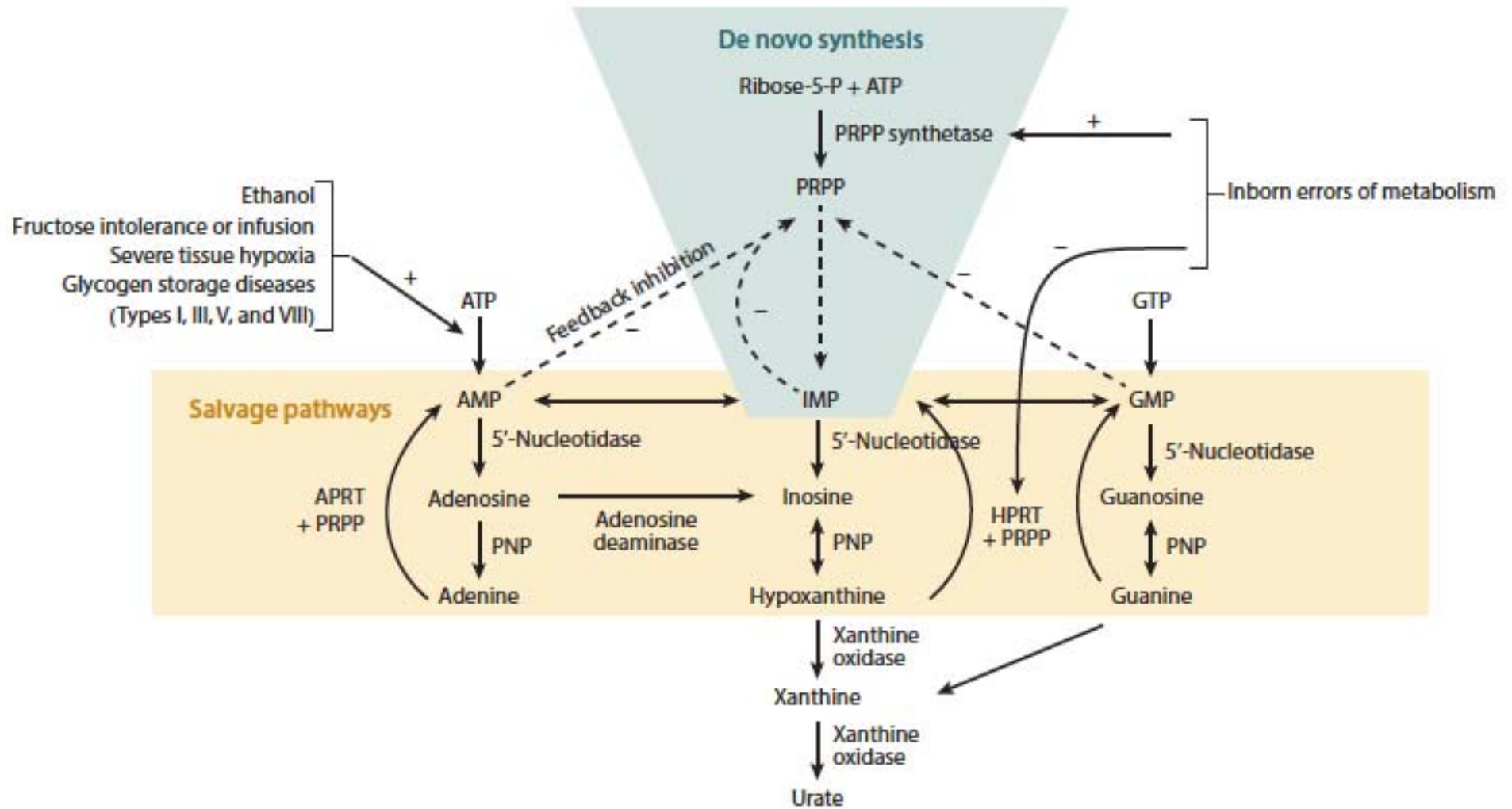
- Ürik asit (ÜA) (ürat) pürin metabolizmasının son ürünüdür.



# Ürik Asit Metabolizması



# Ürik Asit Metabolizması



# Ürik Asit Metabolizması



## insanda ÜA yüksekliğinin

### Yararları:

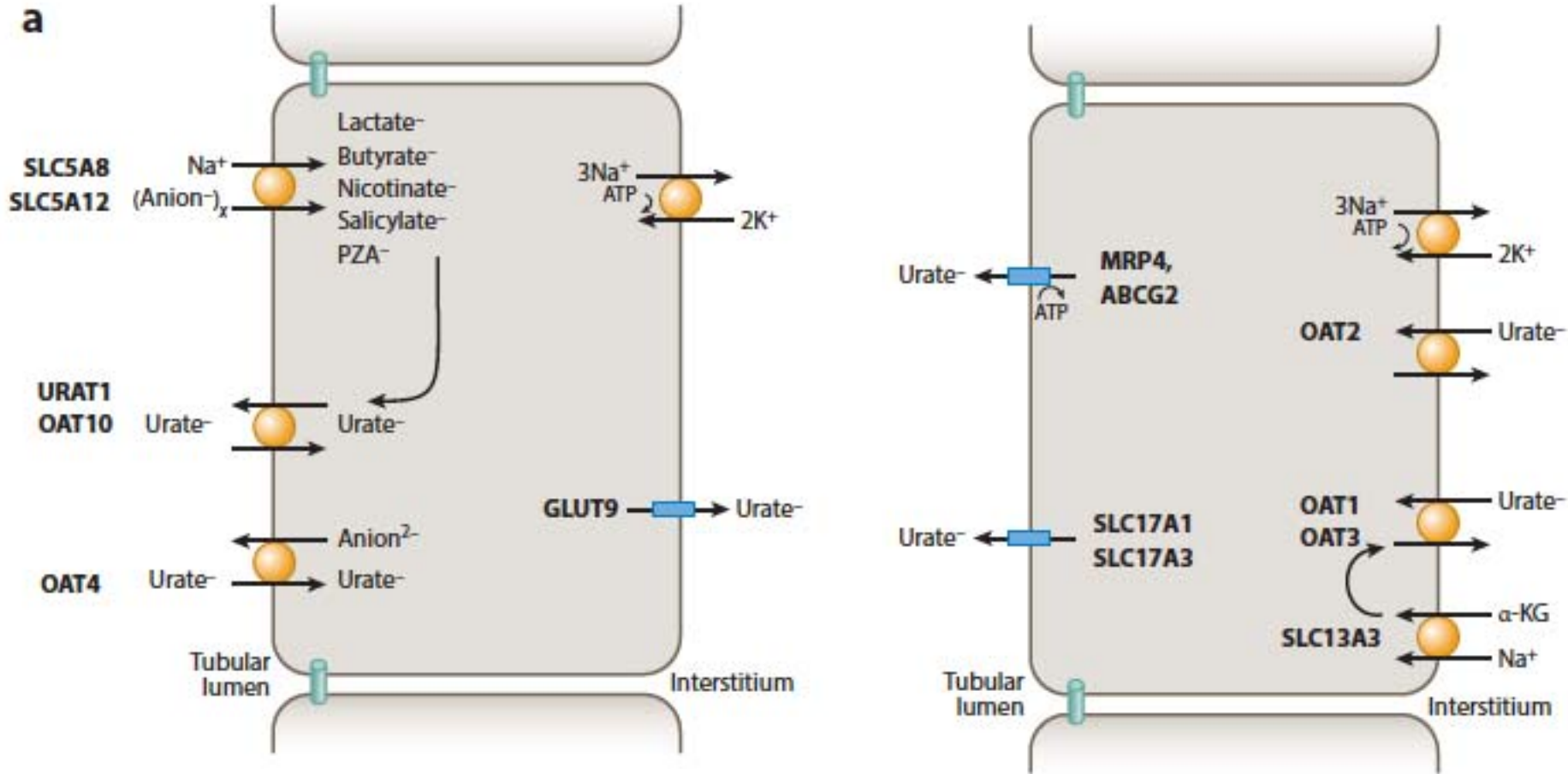
- Oksidatif stresi azaltır ve kanser gelişimini önler
- Dolaşan demirin katalize ettiği oksidasyonu inhibe eder
- Düşük sodyumlu diyet altında yaşamayı sağlar
- Zekayı arttırdığı iddia edilmektedir.

### Riskleri:

- Gut
- Taş oluşumu
- Diğer hiperürisemiye bağlı hasarlar

- ÜA glomerüllerden serbestçe filtre olur ve % 95'i proksimal tubulustan reabsorbe olur.
- ÜA transportu 4 kompartman modeli ile açıklanır:  
Glomerüler filtrasyon  
Presekretuar reabsorbsiyon  
Sekresyon  
Postsekretuar reabsorbsiyon.

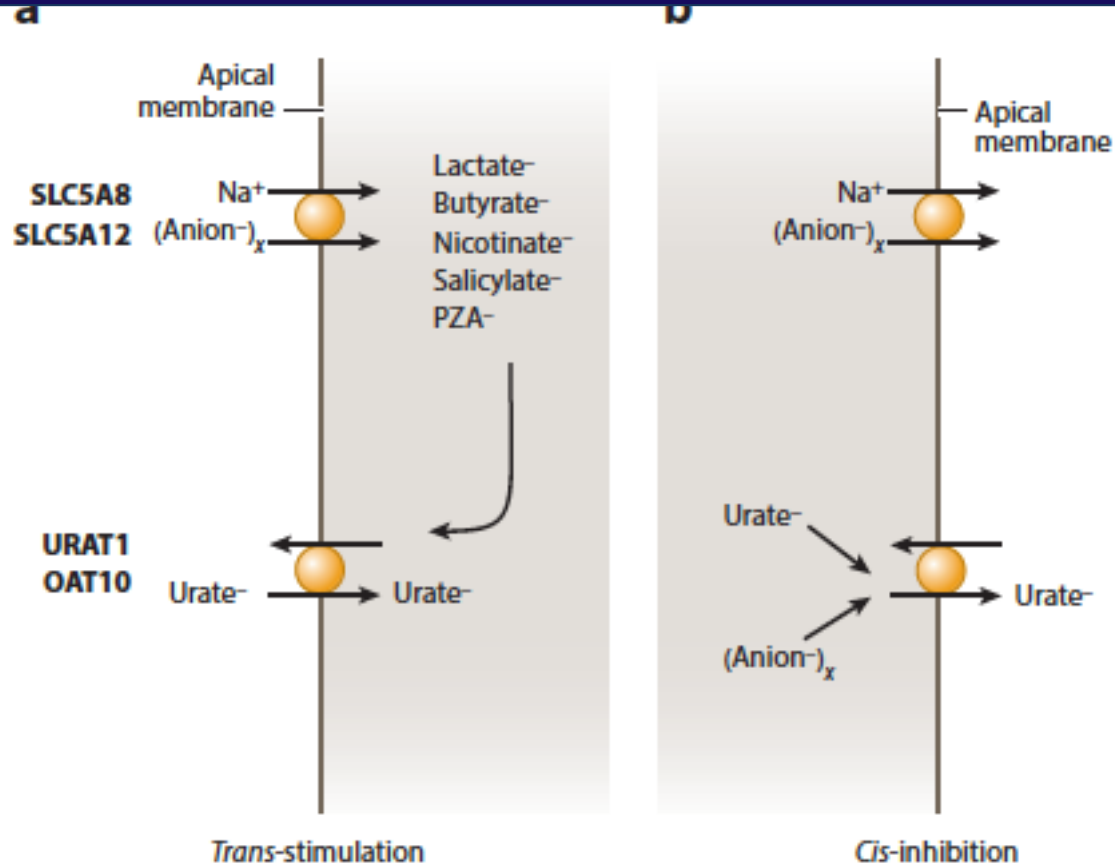
# Ürik Asit Metabolizması



- URAT1 ürat homeostazında anahtar rol oynar.
- URAT1 ve GLUT9'daki defektler renal hipourisemiye yol açar. Hastalarda egzersizle birlikte ABH gelişebilir.



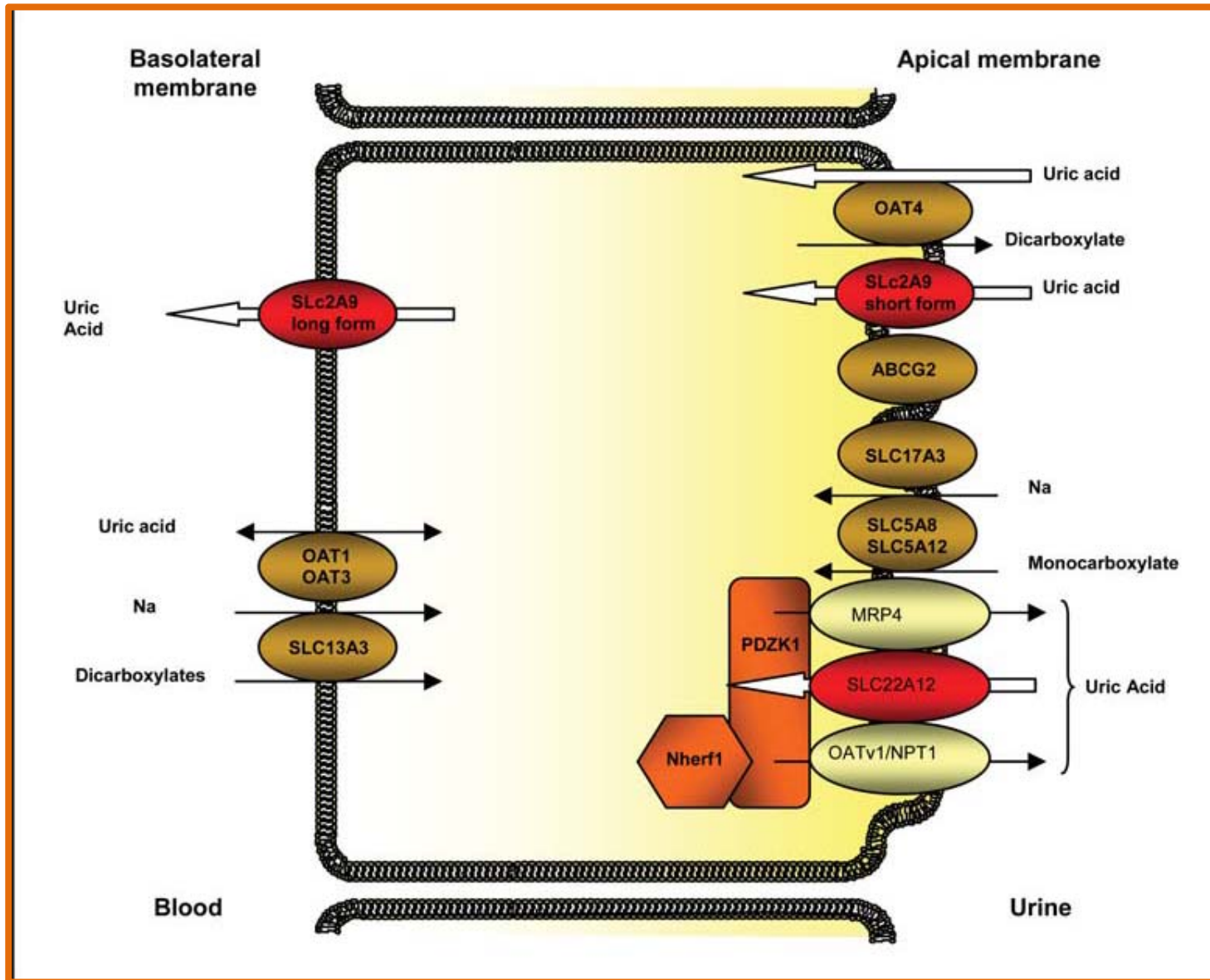
# Ürik Asit Metabolizması



- Lümeninde anyon konsantrasyonu düşük ise apikal membranda sodyuma bağımlı transportla reabsorbe edilir, bunun sonucunda apikal urat değişimi aktive olur ve HİPERÜRİSEMİ GELİŞİR.
- Lümen içi iyon konsantrasyonu arttığında anyonlar urat değişimini inhibe eder ve ÜRİKOZÜRİYE ve serum ÜA konsantrasyonunun AZALMASINA yol açar.



# Ürik Asit Metabolizması



# Hiperürisemi Yapan Nedenler



## KLİNİK HASTALIKLAR

- Kronik böbrek yetersizliği
- Kurşun nefropatisi
- Efektif dolaşan volüm eksikliği
- Diyabetik ketoasidoz
- Kronik malnutrisyon
- Laktik asidoz
- Preeklampsi
- Obezite
- Hipotiroidi
- Sarkoidoz
- Beriliozis
- Ailevi juvenil hiperürisemik nefropati
- Medüller kistik böbrek
- Glomerülolitik hastalıklar

## ÜRAT TAŞIYICI PROTEİNİ KODLAYAN GEN MUTASYONLARI

- SLC2A9
- SLC22A12
- ABCG2
- SLC17A1

## İLAÇ VE GIDALARA BAĞLI

- Tiyazidler ve loop diüretikleri
- Siklosporin A ve tacrolimus
- Düşük doz salisilatlar
- Etambutol
- Pirazinamid
- Etanol
- Metoksifluran
- Laksatif kullanımı (alkaloz)
- Tuz kısıtlaması

# Ürik Asit ve Akut Böbrek Hasarı



- Hiperürisemi, özellikle kronik hiperürisemi ABH gelişiminde risk faktörü oluşturur.
- Kardiyovasküler cerrahi sonrası ABH'nın ÜA düzeyleri yüksek hastalarda 35 kata kadar arttığı bildirilmiştir.
- ÜA > 6.5 mg/dl olması ABH gelişiminde bağımsız risk faktörüdür.

## Cheungpasitporn ve ark 76719 hastanın 1435'inin değerlendirilmesinde:

% 18'inde hastane yatışında ABH

ABH ve diyaliz ihtiyacı ile serum ÜA arasında lineer ilişki

ÜA > 9.4 mg/dl olan hastalarda risk çok yüksek

Limitasyonları: Retrospektif, ağırlıklı olarak Kafkas ırkı

ABH için tüm riskler elimine edilmiş mi?

ÜA düzeyi ölçülen hasta sayısı total hasta sayısına göre çok az (% 2)

Hastalık gruplarına göre değerlendirme eksik

*Lapsia V et al. Am J Med 2012; 125: 302.*

*Joung KW et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2014; 28: 1440–1447*

*Liu Y et al. Clinics 2013; 68: 19–25*

*Cheungpasitporn W et al. Clin Kidney J 2016; 9: 51–56*

*ÇND Renal Tübüler Hastalıklar Kursu, 4-5 Haziran 2016*

# Ürik Asit ve Akut Böbrek Hasarı



- Henüz serum ÜA düzeyine göre ABH gelişme ihtimalini tahmin eden bir formül geliştirilememiştir.
- Hiperüriseminin tedavisinin ABH riskini azalttığına dair kanıt tam olarak yoktur.

Rasburikaz kullanılan hastalarda idrar NGAL düzeyleri daha düşük bulunmuştur



Serum ÜA düzeylerinin düşürülmesi potansiyel olarak renal hasar gelişimine karşı koruyucu olabilir.

*Ejaz AA et al. Int Urol Nephrol 2013; 45: 449–458*

# Ürik Asit ve İnflamatuvar Yanıt



Ürik asit



Vasküler düz kas hücrelerinde monosit kemoattractan protein 1 (MCP-1)



Vasküler değişiklikler



Hipertansiyon ve vasküler hastalık



COX2 aktivasyonu  
CRP ekspresyonu



Vasküler hücre proliferasyonu

# Ürik Asit ve İnflamatuvar Yanıt



Ürik asit



NF-KB

Sitoplazmik PLA2 aktivasyonu



Proximal tübüler hücre proliferasyonunu inhibe eder



Renal tübüler epitel hücrelerinde  
Intraselüler adezyon molekülleri artar (ICAM 1)



Tubulointerstisyel inflamasyon



Renal tübüler epitel hücrelerinde  
Lizil oksidaz (LOX) ekspresyonu artar



Ekstraselüler matriks sentezi artar

# Ürik Asit ve İnflamatuvar Yanıt



Lipopolisakkaritler  
Hipoksi  
Sitokinler  
(inflamatuvar uyarılar)



Ksantin oksidaz upregülasyonu



Aşırı ROS oluşumu  
Makrofajlarda MCP-1 yapımı artar



Doku hasarı

Allopurinol  
Febuxostat



Ateroskleroz  
Konjestif kalp yetmezliği  
Akut akciğer hasarı  
Renal interstisyel fibrozis



# Ürik Asit ve Hipertansiyon



ÜA adölesanlarda hipertansiyon için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir.

**Ürik asit**



- Endotelyal NO sentezi azalır, endotel disfonksiyonu aterosklerozis
- Oksidatif stres artar
- RAS aktivasyonu
- Vasküler düz kas hücre proliferasyonu
- Mikrovasküler hasar



**HİPERTANSİYON**

# Ürik Asit ve Hipertansiyon



- Sağlıklı adölesanlarda yüksek serum ürik asit düzeylerinin kan basıncındaki artışla birlikte olduğu bildirilmiştir.
- İzlem süresi kısa prospektif bir çalışmada allopurinol tedavisi ile kan basıncı düşmüştür.
- LBW'lı bebeklerde hipertansiyon sıklığı artmıştır. Bu birliktelikte ürik asidin de rolü bulunmaktadır.

*Goldstein HS et al. Ann Hum Biol. 1993; 20: 423–31*

*Johnson RJ et al. Hypertension. 2005; 45: 18–20*

*Alper Jr AB et al. Hypertension. 2005; 45: 34–8*

*Loeffler LF et al. Hypertension. 2012;59: 811–7*

*Feig DI et al. JAMA. 2008; 300: 924–32*

*Soletsky B et al. Hypertension. 2012; 60: 1148–56*

# Ürik Asit ve Hipertansiyon



- Feig ve ark 95 çocukta

Doğum kilosu ile serum ÜA arasında ters oranda bir korelasyon bildirmiştir.

- 8-13 yaş arası sağlıklı çocuklarda

LBW olanların normal doğum ağırlığı ile doğanlara göre ÜA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

*Feig DI et al. Kidney Int. 2004; 66: 281–7*

*Franco MC et al. Hypertension. 2006; 48: 45–50*

ÜA düşürücü tedavi hipertansiyon gelişmesini önlemede/tedavide faydalı olabilir.

# Ürik Asit ve IgA Nefropatisi



Serum ÜA seviyesi yüksek olan hastalarda

- Histolojik bulgular daha ağır (ağır vasküler lezyonlar ve tübüler atrofi)
- Proteinüri daha yüksek
- Prognoz daha kötü

*Shi Y et al Kidney Blood Press Res 2012; 35: 153–60*

*Cheng GY et al. Clin Nephrol. 2013; 80: 40–6*

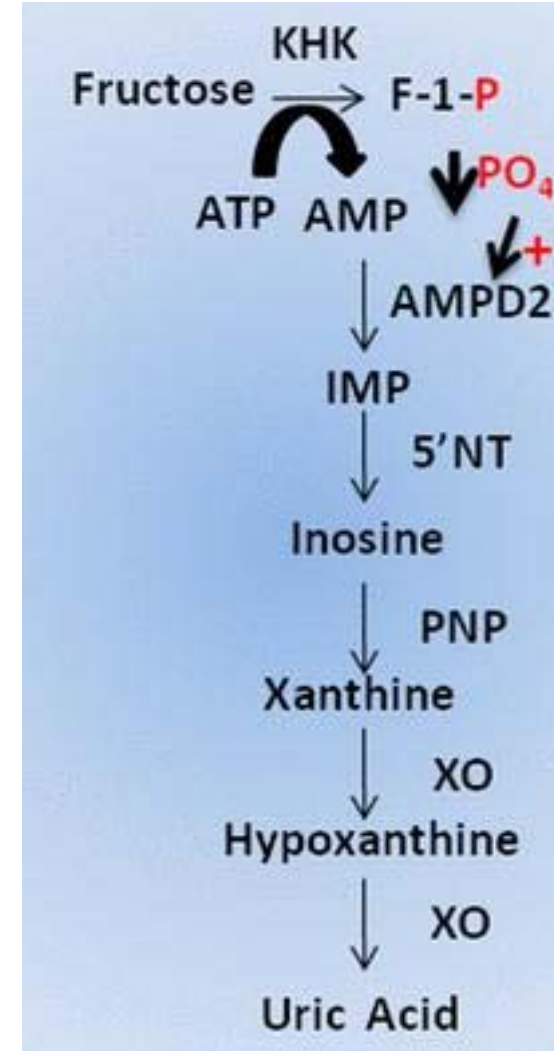
# Ürik Asit ve Metabolik Sendrom



ÜA → KC yağlanması  
İnsülin direnci

- Fruktoz metabolizması sırasında aktive olan adenozin monofosfat (AMP) yağlanmaya ve glukoneogeneze yol açabilir
- ÜA AMP ile aktive olan protein kinazı inhibe ederek mitokondride oksidatif strese yol açar ve yağ asidi oksidasyonunu inhibe eder.

*Cicerchi C et al. FASEB J 2014;28:3339-50*  
*Lanaspa MA et al. PloS One 2012;7:e48801*  
*Lanaspa MA et al. J Biol Chem 2012;287:40732-44*



# Ürik Asit ve Metabolik Sendrom



- ÜA'ın NO biyoyararlanımını inhibe ederek endotelial disfonksiyona yol açmak suretiyle metabolik sendromun patogenezinde rol alır.
- Hipouriseminin sağlıklı kişilerde kan şekeri ile korele olduğu gösterilmiştir.
- Aynı korelasyon diyabetik kişilerde gösterilememiştir.
- Genel popülasyonda serum ÜA düzeyinde 1 mg/dl lik artışın yeni diyabet başlangıcını % 17 oranında arttırdığı bildirilmiştir.

## **Fruktoz-ÜA ilişkisi ve sonuçları**

Fruktozla beslenen sıçanlarda ÜA konsantrasyonu artmıştır



Hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi, sistemik ve glomerüler hipertansiyon, renal arteriolar VK ve periglomerüler arteriolopati gelişimi ile sonuçlanmıştır.

# Ürik Asit ve Kronik Böbrek Hastalığı

- ÜA, KBH gelişmesinde bağımsız bir risk faktörüdür.
- Sağlıklı erişkinlerde ÜA düzeyi düşük olanların 20 yıl içinde GFH'daki düşme oranı daha azdır.

*Bellomo G et al. Am J Kidney Dis. 2010; 56): 264–72*

*Iseki K et al. Hypertens Res. 2013; 36: 650–4*

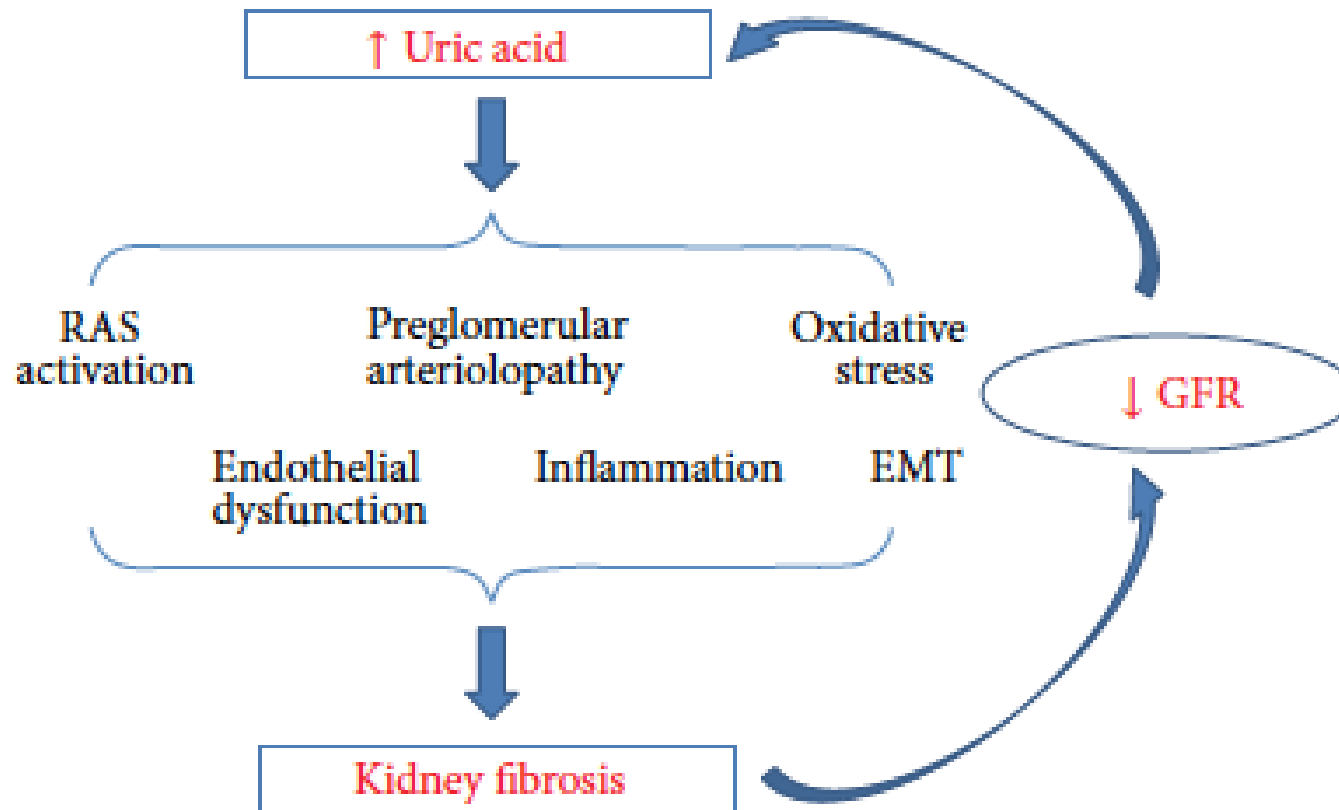
- Ayrıca ÜA düzeyleri obez olanlarda daha yüksek olma eğilimindedir, obezitenin kendisi de KBH için risk faktörüdür.

*Feig DI. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009; 18: 526–30*

- KBH'da GFH azaldığında ÜA atılımı azalacağından serum ÜA düzeyi artar.



# Ürik Asit ve Kronik Böbrek Hastalığı



# Ürik Asit ve Kronik Böbrek Hastalığı

Artmış serum ÜA'mi GFH'nı düşürür, azalmış GFH nedeniyle mi serum ÜA yükselir ??

- Allopurinol ile ÜA seviyelerinin düşürülmesi ile KBH'nın progresyonun azaldığı da gösterilmiştir.

*Siu YP et al. AmJ Kidney Dis. 2006; 47: 51–9*

- Tip 2 diyabetli hastalarda
- Hipertansiyonlu hastalar
- Böbrek fonksiyonları normal prehipertansif hastalarda



Serum ÜA ile albuminüri arasında pozitif ilişki tanımlanmıştır.

# Ürik Asit ve Transplant Böbrek



- Allograft fonksiyonunda bozukluk
- Yaş
- Siklosporin A kullanımı
- Diüretikler
- Metabolik sendrom
- Preransplant hiperürisemi



Post-transplant hiperürisemi

## ÜA'in transplant böbrek üzerine olumsuz etkileri

- Endotel disfonksiyonu
- Proinflamatuvar aktivite
- Trombosit aktivasyonu
- RAS aktivasyonu
- ÜA direk inflamatuvar etki gösterir.

*Il Hwan Oh et al. Artificial Organs 2016, 40(2):136–143*

*Fidan C et al. Exper Clini Transplant 2015; Suppl 1: 247-250*

# Ürik Asit ve Transplant Böbrek



Düşük ÜA düzeylerinin graft üzerine olumsuz etkisi var mıdır?

ÜA ekstrasellüler sıvıda antioksidan özelliğe sahiptir. Serbest oksijen radikallerini tutar ve vasküler endoteli superoksit dizmutaz enziminin etkisinden korur.

Düşük ÜA düzeyleri prognozu olumsuz etkiler (J tipi ilişki).

Bu olumsuz etki hiperürisemiden daha kötüdür, ksantin oksidaz üzerinden ROS yapımı ve renal hasar devam eder.

ÜA<5 mg/dl ise graft prognozu kötü

*Il Hwan Oh et al. Artificial Organs 2016, 40(2):136–143*

*Fidan C et al. Exper Clin Transplant 2015; Suppl 1: 247-250*

# Ürik Asit ve Transplant Böbrek



ÜA'in transplant böbrek üzerine etkisi olumlu mu, olumsuz mu?

ÜA allograft fonksiyonlarını kısa ve uzun dönemde olumsuz etkiler.

Transplant hastalarında serum ÜA seviyelerinin düşürülmesi tartışmalıdır.

5 mg/dl < Serum ÜA < 8-9 mg/dl tutulması önerilir.



*Il Hwan Oh et al. Artificial Organs 2016, 40(2):136–143  
Fidan C et al. Exper Clin Transplant 2015; Suppl 1: 247-250*

*ÇND Renal Tübüler Hastalıklar Kursu, 4-5 Haziran 2016*

# Ürik Asit ve Epitelyal-Mezenkimal Dönüşüm



**EMT** epitel hücrelerinin epitelyal özelliklerini kaybederek fenotipik olarak mezenkimal hücrelere dönüşmesidir.

Mezenkimal hücreler böbrekte fibrozise yol açan fibroblast ve myofibroblastlara dönüşme potansiyeli taşır.

ÜA, E-catherin düzeylerini azaltır, ve alfa-SMA artar ve EMT'nu uyararak renal tübüler hücreler üzerine direk etki eder.

Allopurinol ÜA e bağlı E-catherin ve alfa-SMA düzeylerini etkileyerek renal fibrozisi azaltır.

# Tümör Lizis Sendromu



- Tümör lizis sendromu, tümör hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkılmasıyla ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edebilen metabolik anormalliklerle seyreden klinik bir tablodur.
- Bu metabolik anormallikler ani yıkılan tümör hücrelerinden hücre içi iyon, nükleik asit, protein ve metabolitlerinin hücre dışı sıvıya sızması sonucunda oluşur. Bu hızlı salınan metabolitler vücudun normal hemostatik mekanizmasını bozarak üremi, hiperürisemi, hiperkalemi ve hiperfosfatemiyeye neden olabilir.



# Tümör Lizis Sendromu



- Gerekli önlemler alınmaz veya tedavi edilmez ise böbrek yetersizliği, kardiyak aritmi, nörolojik komplikasyon ve muhtemel ani ölüme neden olabilir.
- Daha çok yüksek tümör yükü olan, hücre yıkımı fazla, kemoterapotiklere duyarlı, lökosit sayısı yüksek akut lösemilerde ve Burkitt tipi Hodgkin dışı lenfomalarda görülür.
- Klinik bulgular kemoterapiye başlanmadan önce görülebilse de genellikle tedavi başladıktan 12-72 saat sonra ortaya çıkar.
- Tedavinin esası riskli hastaları tanı anında belirlemek ve önleyici veya tedavi edici önlemleri hemen almaktır.



# Hematolojik malinitelerde tedavi öncesinde TLS açısından risk sınıflaması

Malinite Cinsi	Risk Kategorisi		
	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
NHL	Yavaş seyirli NHL Erişkin ALCL Erişkin orta derecede NHL+ LDH<2XULN LL Evre 1-2 + LDH<2xULN N/A N/A	Çocukluk ALCL evre 3-4 Erişkin NHL orta derece + LDH>2XULN LL evre 3-4 veya LDH>2XULN Çocuk orta derece NHL Burkitt Lenfoma+LDH<2X ULN	Burkitt Lenfoma evre 3-4 veya LDH >2XULN
Hodgkin Lenfoma	Hastaların çoğu*		
ALL	N/A	WBC<100X10 <sup>9</sup> /L +LDH<2XULN	WBC>100X10 <sup>9</sup> /L veya LDH>2XULN
AML	WBC<25X10 <sup>9</sup> /L + LDH<2XULN	WBC 25-100X10 <sup>9</sup> /L veya WBC<25X10 <sup>9</sup> /L+LDH>2XULN	WBC>100X10 <sup>9</sup> /L
KLL	Hastaların çoğu	Fludarabin/Ritüksimab ile tedavi edilen veya WBC>50X10 <sup>9</sup> /L	
KML	Hastaların çoğu	Akselere blast krizi	
Multipl Myelom	Hastaların çoğu*		

\*Ek risk faktörleri hastayı daha yüksek risk kategorisine sokar: Tümör yükü Bulky hastalık (>10 cm), oligüri veya önceden var olan renal yetmezlik, başlangıç ürik asit > 450mmol/L, artmış tümör hücre yıkımı ve/veya aşırı kemoterapiye duyarlılık ve tedavi başlamadan tanı anında TLS.

## Cario-Bishop laboratuvar tümör lizis sendromu sınıflaması

Ürik asit	≥7,8 mg/dL veya normal değerin %25'inden daha fazla artış
Potasyum	≥6,0 mmol/L veya normal değerin %25'inden daha fazla artış
Fosfor	≥6,5 mg/dL (çocuk) veya ≥4,7 mg/dL (erişkin) veya normal değerin %25'inden daha fazla artış
Kalsiyum	< 8,4 mg/dL mg/dL veya normal değerin %25'inden daha fazla bir düşüş

## ■ Hidrasyon ve diürez

## ■ İdrar alkalizasyonu

Alkali idrar (idrar pH'sı > 6,5) üratın çözünürlüğünü arttırır.

Üratın büyük çözünürlüğü 7,5 pH'da gerçekleşir. Fakat 6,5 alkali pH'da ksantin ve hipoksantin çözünürlüğü ciddi oranda azalır ve allopürinol tedavisi sırasında veya sonrasında ksantin kristali oluşmasına neden olur.

Aynı zamanda idrarın alkalizasyonu kalsiyum-fosfatın çözünürlüğünü azaltıp böbrek tubülünde kalsiyum fosfat kristalinin birikmesine yol açar.

## ■ Medikal tedavi

**Allopurinol:** ksantin oksidaz inhibitörüdür. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir.

Ksantin taşı oluşumuna yol açabilir.

6-merkaptopürin (6-MP) ve azatiyoprini de içeren diğer pürinlerin yıkılımını azaltır, doz ayarlaması gerekir.

**Rasburikaz:** Rekombinan ürat oksidaz analogudur.

Ürik asitin allantoinine dönüşümünü sağlar.

### Avantajları:

- Daha önceden oluşmuş ÜA de parçaladığından 4 saat içinde kan ÜA düzeyinde hızlı bir düşüş sağlar,
- Ksantin birikimine neden olmaz,
- Herhangi bir ilaç ile etkileşimi yoktur, karaciğer veya böbrek yetersizliğinde güvenle uygulanabilir.

# Tümör Lizis Sendromu-TEDAVİ

## YAN ETKİ ve DEZAVANTAJLARI

- Özellikle glüköz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi ve methemoglobinemiye neden olabilir.
- Tedavisi başlangıcında bronkospazm gelişebilir
- Rasburikaz tedavisi altındaki hastalarda ürik asit ölçümü için alınan kan-serum örnekleri soğuk ortamda tutulmalıdır, oda ısısında ürik asitin parçalanması devam edeceğinden hatalı elde edilebilir.
- ÜA ölçümü kan alımından sonraki dört saat içinde yapılmalıdır.
- Pahalıdır
- Kullanımı yüksek riskli hastalara saklanmalıdır.

# Tümör Lizis Sendromu-TEDAVİ

## ■ Diyaliz

Periton diyalizi, hemodiyaliz ve hemofiltrasyon kullanılır.

Rasburikaz ve allopurinol arasında TLS gelişimi açısından bir fark var mıdır?

Klinik olarak TLS gelişiminde rasburikaz ile allopurinol arasında bir fark görülmemiştir.

*Cortes J et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4207-4213*

Yeni bir meta analizde rasburikaz ÜA'i düşürmekte etkili ancak klinik olarak daha iyi prognoza sahip olduğu tam olarak kanıtlanmamıştır.

*Lopez-Olivo MA et al. Am J Kidney Dis 2013; 62: 481-49*

# Asemptomatik Hiperürisemiye Tedavi Edelim mi?

- SÜA'nin renal hasar oluşturduğuna ait çalışmaların çoğunun istatistiksel gücü zayıf
- Renal hasarın azaldığına ait yayınlar artmakta
- Allopurinolün yararlı etkileri sadece ÜA azalmasına mı bağlı yoksa ilacın endotel disfonksiyonu üzerine olumlu etkisi gibi diğer olası etkilerine mi?
- Hiperürisemi için sınırimız hangi değer?  
6-7 mg/dl referans deęer kabul edilmekte.

Farmakolojik tedavi özellikle yüksek riskli hastalarda renal ve kardiyovasküler korunmayı sağlayabilir



# Ürik Asit- Diyabetik Nefropati ve Losartan

## ■ **RENAAL çalışması (n= 1342)**

Losartan tedavisi ile SÜA düzeyi azalmış, renal morbiditede anlamlı derecede düzelme görülmüştür.

## ■ **LIFE çalışması**

Losartan ile SÜA düzeyi ve kardiyovasküler komplikasyonlar azalmıştır.

## **LOSARTAN**

ÜA'in URAT-1 aracılıklı reabsorpsiyonunu inhibe eder.

URAT-1 inhibisyonu ile üratın vasküler düz kas hücrelerine girişi azalır ve dolayısıyla hücre proliferasyonu ve MCP-1 ekspresyonu azalır.

# Ürik Asit Taşları

- Pediyatrik böbrek taşı olgularının % 4-27'sinde hiperürikozüri tanımlanmıştır.
- Hiperürikozüri kalsiyum okzalat taşları için de risk faktörü oluşturur.
- ÜA atılımı yaşa göre değişir.

Uric acid	<1 years	<70 $\mu\text{mol}$ (1.29 mg)/kg/24 h
	1-5 years	<65 $\mu\text{mol}$ (1.1 mg)/kg/24 h
	>5 years	<55 $\mu\text{mol}$ (0.9 mg)/kg/24 h

YAŞ	Solüt/Cr oranı	
	Mmol/mmol	mg/mg
Uric acid		
<12 months	1.5	2.2
1-3 years	1.3	1.9
3-5 years	1.0	1.5
5-10 years	0.6	0.9
<10 years	0.4	0.6



Ürik asit taşı olan çocukta metabolik araştırma mutlaka yapılmalıdır.

Ilginiz için teŖekkr ederim

