

Erişkin Nefrotik Sendromlu Olgularda Hiperüriseminin Böbrek Sonlanımları Üzerine Etkisi

The Effect of Hyperuricemia on Renal Outcomes in Adult Patients with Nephrotic Syndrome

Mustafa Ubay¹, Berna Eren², Funda Taşlı^{3,4}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı erişkin nefrotik sendromlu olgularda, tanı anındaki hiperüriseminin sıklığını tespit etmek ve hiperüriseminin böbrek sonlanımına etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Nefroloji Kliniği'ne, 2010-2021 yılları arasında başvuran ve böbrek biyopsisi yapılan olgular değerlendirmeye alındı. Hastaların laboratuvar ve takip verileri değerlendirilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın %59,4'ü erkek olup ortalama yaş 49,4 yıldır. Olguların %72,6'sü primer, geri kalanlar ise sekonder nefrotik sendrom hastasıdır. Olguların 54 (%51)'ünde hiperürisemi tespit edildi. ortalama ürik asit düzeyi $6,80 \pm 1,77$ mg/dl'dir. Primer nefrotik sendromda hiperürisemi sıklığı %47,4 sekonder nefrotik sendromda ise %62,1 idi. Primer nefrotik sendromlu hastaların %62,3'ünde, sekonder nefrotik sendromluların ise %17,2'sinde izlemde tedaviye yanıt alındı ($p < 0,0001$). Hiperürisemisi olanlarda ($n=54$) glomerüler filtrasyon hızı daha düşüktü ($54,4 \pm 31,0$ 'e karşı $72,67 \pm 35,5$ ml/dk. $p=0,007$) ve steril piyüri oranları ise daha fazlaydı (%38,9'a karşı %19,6; $p=0,03$).

Sonuç: Hiperürisemi erişkin nefrotik sendromlu olguların yarısında görülmektedir. Bu durum böbrek yetmezliğinin şiddetiyle ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Hiperürisemi; nefrotik sendrom; böbrek sonlanımı

Abstract

Aim: The aim of this study is to determine the frequency of hyperuricemia at the time of diagnosis and to investigate whether hyperuricemia has an effect on renal outcome in adult patients with nephrotic syndrome.

Material and Methods: Patients who applied to the Nephrology Clinic between 2010-2021 and underwent kidney biopsy were evaluated. Statistical analysis was performed by evaluating the laboratory and follow-up data of the patients.

Results: Of the 106 patients included in the study, 59.4% were male and the mean age was 49.4 years. Of the cases, 72.6% had primary and the rest had secondary nephrotic syndrome. Hyperuricemia was detected in 54 (51%) of the cases. The mean uric acid level was 6.80 mg/dl. The frequency of hyperuricemia in primary nephrotic syndrome was 47.4% and 62.1% secondary nephrotic syndrome. Response to treatment was observed in 62.3% of patients with primary nephrotic syndrome and 17.2% of patients with secondary nephrotic syndrome ($p < 0.0001$). In patients with hyperuricemia ($n=54$), the glomerular filtration rate was lower (54.4 vs. 72.67 ml/min. $p=0.007$) and the rate of sterile pyuria was higher (38.9vs 9.6%; $p=0.03$).

Conclusion: Hyperuricemia is seen in half of adult nephrotic syndrome cases This situation is correlated with the severity of the kidney failure.

Keywords: Hyperuricemia; nephrotic syndrome; renal outcome

Giriş

Nefrotik sendrom; masif proteinüri (>3500 mg/gün/1.73 m²), hiperlipidemi, ödem, lipidüri ve hipoalbuminemi (<3,5 g/dl) ile karakterize bir böbrek hastalığı tablosudur. Tek başına bir hastalık değildir, böbreklerin yeterince çalışmamasına bağlı oluşmuş bir tabloya verilen isimdir. Altta yatan veya eşlik eden bir hastalığa bağlıysa sekonder nefrotik sendrom olarak isimlendirilir. Sistemik bir hastalıkla beraber değilse primer (idiyopatik) olarak adlandırılır.

Nefrotik sendrom toplumda sık görülen, çocukları daha fazla etkileyen, altta yatan bir sebebe bağlı oluşan klinik durumdur. Erişkinde kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleyebilir ve hatta ölümlere yol açabilir. Nefrotik sendromun yönetimi altta yatan sebebe bağlı olarak, tanı ve tedavide zorluklar içermektedir. Hastaların değerlendirilen laboratuvar bulgularının böbrek sonlanımı ve tedaviye yanıt açısından hekimine yön göstermesi hasta ve hekimin yararınadır.

Hiperürisemi; çeşitli hastalıklara bağlı olarak görülebilen bir laboratuvar bulgusu olmakla beraber, toplumda asemptomatik hiperürisemi oldukça sık görülmektedir. Bir çalışmada dünyada hiperürisemi sıklığı %20 olarak bildirilmiştir (1). Erkeklerde sıklığı daha fazladır. Bu olguların çok büyük bir kısmının ise asemptomatik olduğu bilinmektedir. Hiperürisemi böbrek hastalıklarında ve kardiyovasküler hastalıklarda kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada, serum ürik asit düzeyinin KBH gelişmesine ve KBH'nin ilerlemesinde etkili olduğu, bununla beraber ürik asit düşürücü tedavinin KBH'nin ilerlemesini yavaşlattığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda hiperüriseminin renal hastalık için nedensel bir rol oynamadığı, ancak bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (2). KBH'lilerde hiperürisemi sıklığı açısından dünyanın farklı ülkelerinde farklı oranlar bildirilmekle beraber, Japonya genelinde yapılmış geniş çaplı(n=35,508) bir çalışmada KBH'li hastalarda hiperürisemi sıklığı % 26,5 olarak bulunmuştur (3). 2014 yılında Çin'de yapılan nefrotik sendromlu hastalarda hiperürisemi sıklığını araştıran bir çocuk çalışmasında ise nefrotik sendromda hiperürisemi sıklığı % 45 bulunmuştur (4). Literatürde erişkin nefrotik sendromlu hastalarda hiperürisemi sıklığı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Piyüri tam idrar tetkikinde önemli sayıda (>10/mikroL veya 10,000/ml) lökosit olması anlamına gelmektedir. Steril piyüri ise semptom ve/veya kültürde üreme olmaksızın tam idrar tetkikinde lökosit saptanması olarak tanımlanmıştır.

Biz bu çalışmada, erişkin nefrotik sendromlu olgular da, tanı anındaki hiperüriseminin sıklığını tespit etmek ve aynı zamanda böbrek sonlanımına

etkisinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada hastanemizin Nefroloji Kliniği'nde 2010-2021 yılları arasında yapılan böbrek biyopsileri geriye dönük incelendi. Hasta verileri dijital hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edildi. Çalışmamız için SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 2021/118). Nefrotik sendrom kliniği ile başvuran 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların başlangıçtaki ürik asit değerleri incelendi. Ürik asit düzeyine göre; kadınlar için 6,0 mg/dl, erkekler için ise 7,0 mg/dl üzerinde değerler hiperürisemi olarak kabul edildi. Hiperürisemisi olan hastalardan kristal artropati tanısı alanlar ve böbrek biyopsisi yapılmadan takip edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar patoloji sonuçlarına göre gruplandırıldı. Primer ve sekonder nefrotik sendrom olarak hastalar iki grupta incelendi. Hastalar böbrek sonlanımlarına göre de gruplandırıldı. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterlerine göre primer nefrotik sendromlu, tam ve kısmi yanıt veren hastalar yanıt vermiş olarak kabul edildi, sekonder nefrotik sendromda ise yine KDIGO kriterlerine göre hastanın kreatin, albumin, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerlerine göre stabil hastalık ve progresif hastalık olarak iki grupta incelendi. Stabil hastalık yanıt var, progresif hastalık ise yanıt yok olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme ve veri yorumlanması için SPSS versiyon 26.0 kullanıldı. Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma, medyan, çeyreklikler arası uzaklık (inter quartile range; IQR) değerleri hesaplandı. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin saptanmasında hangi analizlerin kullanılması gerektiğine karar vermek için normalite analizleri yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu

Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Verilerin analizinde normal dağılımda bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım olmayan durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson's ve Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare (Chi-Square) testleri uygulandı. p değeri 0,05 altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 106 hasta alınmıştır. Hastaların 63 (%59) ü erkek olup, 43 (%41) ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması 49,4±15,5 (18-87) yıldı. Hastaların 77 (%72,6)'si primer nefrotik sendrom, 29'u (%27,4) sekonder nefrotik sendromluydu. Toplam 106 hastanın 54 (%51) ünde

asit değeri 1,44 mg/dl, en büyük değeri 10,60 mg/dl'di. Ortalama ürik asit değeri düzeyi $6,80 \pm 1,77$ (1,44-10,60) mg/dl saptandı. Hastaların tanı anında serum albümin değeri ortalama $2,58 \pm 0,62$ (1,20- 3,49) g/dl' di. LDL değeri başlangıçta ortalama $220.2 \pm 113,04$ mg/dl'di (56-967).

Hastaların tanı anındaki GFR değeri ortalama olarak $63,09 \pm 34,26$ (8-146) ml/dk/1,73 m² saptandı. 106 hastanın 52 (%49,05) sinde tanı anında böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk/1,73 m²) mevcuttu, geri kalan 54 (%50,95) hastada böbrek yetmezliği yoktu. Tanı anında serum kreatinin değeri ortalama $1,73 \pm 1.5$ (0,50-9,70) mg/dl bulundu.

Hastaların başlangıçtaki proteinüri değeri en küçük 3500 mg/gün iken, en büyük 20916 mg/gün' dü. Ortalama proteinüri $7851,6 \pm 4022,1$ mg/gün idi. Yetmişyedi primer nefrotik sendrom hastasının patoloji sonuçlarına göre; 23 (%29,8) hasta membranöz nefropati (MN), 25 (%32,4) hasta fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), 14 (%18,1) hasta minimal lezyon hastalığı (MLH), 8 (%10,3) hasta Ig A nefropatisi (IgAN), 7 (%9,1) hasta membranoproliferatif glomerülo nefrit tanısı almıştı. Sekonder nefrotik sendromlu 29 hastanın 20 (%68,9)' si amiloidoz, 5 (%17,3)'i diyabetik nefropati, 2 (%6,9)'si sistemik lupus eritematozus (SLE) nefriti (LN) ve 2 (%6,9)' si hipertansif nefropati olarak raporlanmıştır.

Sekonder nefrotik sendromlu 29 hastanın 20'si (%68,9) amiloidoz, 5'i (%17,3) diyabetik nefropati, 2'si (%6,9) LN ve 2'si (%6,9) hipertansif nefropati olarak raporlanmıştır. Primer nefrotik sendromlu hastalardan 48 (% 62,3)'inin, sekonder nefrotik sendromlu hastaların ise 5 (% 17,2)'inin tedaviye yanıt verdiği kabul edildi. Primer NS'li hastalarda total olarak yanıt verme durumu daha fazlaydı. Sekonder sebeplerde ise yanıt veren hasta oranı daha düşük görüldü (p değeri<0,001). Fark anlamlı kabul edildi.

Olguların 54'ünde (%51) ise hiperürisemi tespit edildi ve hiperürisemik olgularda kadınlar (n=26) ve erkekler (n=28) arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.079). Ortalama ürik asit düzeyi $6,80 \pm 1,77$ (1,44-10,60) mg/dl idi. Primer nefrotik sendromda hiperürisemi sıklığı %47,4 sekonder nefrotik sendromda ise %62,1 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,178).

Bütün olgular ele alındığında hiperürisemisi olan hastalarda (n=53) GFH daha düşük ($54,4 \pm 31,0$ 'e karşı $72,67 \pm 35,5$ ml/dk.; p=0.007) ve steril piyüri oranları ise daha fazlaydı (%38,9'e karşı %19,6; p=0,03). Gruplar arasında tedaviye yanıtta hiperürisemisi olan hastalar değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,920). Bu durum primer ve sekonder gruplar arasında devam etmekteydi (p=0,178). Bu veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Literatürde hiperürisemi sıklığı ve hiperüris eminin böbrek sonlanımına olan etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bilgilerimize göre çalışmamız ülkemizde nefrotik sendromlu erişkinlerde hiperüriseminin böbrek sonlanımına etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Nefrotik sendrom toplumda sık görülen, çocukları daha fazla etkileyen, altta yatan bir sebebe bağlı oluşan klinik durumdur. Erişkinde KBH'ye ilerleyebilir ve hatta ölümlere yol açabilir. Nefrotik sendromun yönetimi altta yatan sebebe bağlı olarak, tanı ve tedavide zorluklar içermektedir. Hastaların değerlendirilen laboratuvar bulgularının böbrek sonlanımı ve tedaviye yanıt açısından hekimine yön göstermesi hasta ve hekimin yararına yararlıdır.

Hiperürisemi; çeşitli hastalıklara bağlı olarak görülebilen bir laboratuvar bulgusu olmakla beraber, toplumda asemptomatik hiperürisemi oldukça sık görülmektedir. Bir çalışmada dünyada hiperürisemi sıklığı %20 olarak bildirilmektedir (1). Hiperürisemi erkeklerde daha sıktır. Hiperürisemili olguların çok büyük bir kısmının asemptomatik olduğu bilinmektedir. Hiperürisemi böbrek hastalıklarında ve kardiyovasküler hastalıklarda kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada, serum ürik asit düzeyinin KBH gelişmesine ve KBH'nin ilerlemesinde etkili olduğu, bununla beraber ürik asit düşürücü tedavinin KBH'nin ilerlemesini yavaşlattığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda hiperüriseminin renal hastalık için nedensel bir rol oynamadığı, ancak bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (2). KBH'lilerde hiperürisemi sıklığı açısından dünyanın farklı ülkelerinde farklı oranlar bildirilmekle beraber, Japonya genelinde yapılmış geniş çaplı (n:35,508) bir çalışmada KBH'li hastalarda hiperürisemi sıklığı % 26,5 olarak bulunmuştur (3). 2014 yılında Çin'de yapılan nefrotik sendromlu çocuklarda hiperürisemi sıklığını araştıran bir çalışmada ise hiperürisemi sıklığı %45 olarak bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda ise toplam 106 hastanın 54 (% 51)'ünde tanı anında hiperürisemi vardı.

Çin'de yapılan başka bir çalışmada; LN'i olan hastalardaki serum ürik asit düzeyi sınırları çalışmamızdaki gibi alınmış olup, 177 hastanın 77 (% 43,5) sinde hiperürisemi görülmüştür. Bu durumun sağ kalıma ve böbrek sonlanımına kötü yansıtıldığı belirtilmiştir (5).

Kore'de yapılan bir çalışmada ise MLH olgularında hiperürisemi sıklığı %35,6 olarak bulunmuş olup, MLH olgularında hiperürisemi varlığının son dönem böbrek yetmezliğine gidiş açısından risk faktörü olduğu görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda ise hiperürisemi varlığıyla tedavi yanıtı arasında anlamlı

Tablo1. Primer ve sekonder nefrotik sendromlu hastaların böbrek sonlanım verileri

Klinik Durum	Primer Nefrotik Sendrom			Sekonder Nefrotik Sendrom		
	Yanıtız (n=29) Ortalama±SS / Medyan (IQR)	Yanıtılı (n=48) Ortalama±SS/ Medyan (IQR)	p değeri	Progresif Hst. Ortalama±SS / Medyan (IQR)	Stabil Hst. Ortalama±SS / Medyan (IQR)	p değeri
Yaş (yıl)	53,3±17,0	47,4±15,2	0,120	51 (22)	34(16)	0,010
Cinsiyet (E/K)	20/9	21/27	0,032	17/7	5/0	0,296
Tanı Serum Kreatinin (mg/dl)	1,6 (0,96)	1,2 (0,82)	0,027	1,39 (1,26)	2,99 (6,92)	0,273
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	46 (26)	64 (58)	0,092	48 (56)	47,5 (86)	0,811
Böbrek yetmezliği (yok/var)	12/17	29/19	0,105	11/13	2/3	1,000
Tanı Serum Albümin (g/dl)	2,7±0,6	2,6±0,7	0,417	2,3 (1,0)	2,95 (0,45)	0,229
Tanı LDL (mg/dl)	184 (150)	207 (108)	0,956	177 (54) (n=22)	126 (129)	0,142
Piyüri (yok/var)	23/6	29/19	0,086	18/6	4/1	1,000
Serum Ürik asit (mg/dl)	6,7±1,8	6,6±1,6	0,716	6,8 (2,42)	8,36 (2,3)	0,157
Kontrol İdrar proteinüri (mg/gün)	6535 (6965)	1474 (3008)	<0,0001	7090 (8388)	940 (4375)	0,042
2.Kontrol proteinüri (mg/gün)	3167 (5015)	254 (739)	<0,0001	5450 (5424)	196 (1305,5)	0,005
Kontrol Serum Albumin (mg/dl)	3,6±0,3	4,0±0,6	<0,0001	2,8 (1,6)	4,5 (0,4)	0,006
Kontrol serum Kreatinin (mg/dl)	1,5 (2,24)	0,93 (0,57)	0,003	2,0 (3,7)	4,28 (6,79)	0,904
Kontrol serum LDL (mg/dl)	157 (42) (n=16)	137 (38) (n=39)	0,133	140 (68)	127 (96)	0,752

bir ilişki bulunamadı, bu durum bizim hasta grubumuzun homojen olmamasından ve hem primer nefrotik sendrom hem de sekonder nefrotik sendrom hasta sayısının yeterli olmamasından kaynaklanmış olabilir. Erişkin nefrotik sendromda primer, sekonder ve bunların alt gruplarında hiperürisemi ile böbrek sonlanımı arasındaki ilişkiyi inceleyecek geniş çaplı ve çok merkezli bir çalışmanın yapılması hastaların ve biz hekimlerin yararına olacağı düşünüyoruz.

Kontrol grubunun olmaması, olgu sayısının az olması, olguların tanı olarak homojen dağılmaması ve tek merkezli bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlı yönleridir. Çalışmamızın güçlü yanı ise bu konuda ülkemizde ilk ve araştırdığımız kadarıyla dünyada bu konuda yapılmış az sayıda çalışmadan biri olmasıdır.

Sonuç

Hiperürisemi erişkin nefrotik sendromlu olguların yarısında görülmektedir. Bu durum böbrek yetmezliğinin şiddetiyle ilişkilidir. Aynı zamanda hiperürisemik olgularda steril piyüri daha fazlaydı. Bu durum bu olgularda böbrek yetmezliğinin şiddeti ile ilişkili olabilir. Bu konunun neden sonuç ilişkisini ortaya koymak için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Yazarların tümü araştırmayı her aşamada desteklediklerini beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3136-41.
- 2.Desideri G , Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, R Pontremoli et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:1295-306.
- 3.Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K , Nangaku M et al. Prevalences of hyperuricemia and electrolyte abnormalities in patients with chronic kidney disease in Japan: A nation wide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoSOne.* 2020;15:e0240402.
- 4.Xiao H, Li Q, Wang F, Yao Y, Zhong X. Relationship between hyperuricemia and primary nephrotic syndrome in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2014;52:859-62.
- 5.Xie T, Chen M , Tang X, Yin H, Wang X, Li G et al. Hyperuricemia is an independent risk factor for renal pathological damage and poor prognosis in lupus nephritis patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016 Oct 28;41(10):1052-7.
- 6.Song SH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Ryu DR, Kim SG et al. Hyperuricemia is a risk factor for the progression to end-stage renal disease in minimal change disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40:411-8.