



T.C.

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER VE ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN GRAFT VE HASTA SAĞ
KALIMI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EYLEM ATASOY GÜNER

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SİNAN TRABULUS

İSTANBUL – 2019

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve ilgisi ile her daim yanımda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın sevgili tüm öğretim üyelerine, ihtiyaç durumunda her zaman yanımda olan tüm İç Hastalıkları Bilim Dalı uzmanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın oluşturulması ve akabindeki tüm aşamalarda çokça emeği geçen sevgili hocalarım Doç.Dr.Sinan TRABULUS ve Prof.Dr.Nurhan SEYAHİ'ye derin teşekkürlerimi sunarım.

Ve son olarak iyi ki varlar dediğim sevgili annem, babam, kardeşim, eşim ve canım oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Eylem ATASOY GÜNER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
GİRİŞ.....	1
AMAÇ	5
YÖNTEM.....	6
BULGULAR	9
TARTIŞMA	26
KAYNAKLAR.....	30

KISALTMALAR

ACEİ:	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ARB:	Angiotensin Reseptor Bloker
BMI:	Body mass index
CSA:	Siklosporin
GFH:	Glomeruler filtrasyon hızı
KAN:	Kronik allograft nefropatisi
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
KDIGO:	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KS:	Kortikosteroid
LEF:	Leflunomid
MMF:	Mikofenolik asit türevi
mTORi:	Mammalian target of rapamycin inhibitörleri
Ort:	Ortalama
PTH:	Parathormon
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SDBH:	Son dönem böbrek hastalığı
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
SS:	Standart sapma
Tx:	Transplantasyon
TAK:	Takrolimus
VUR:	Vezikoüreteral reflü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. GFH değerine göre KBH evrelemesi	1
Tablo 2. 2017 yılı sonu itibarıyla Türkiye’de RRT tedavisi gören hastaların dağılımı.....	2
Tablo 3. Çalışmaya alınan renal transplant alıcıların demografik ve klinik bulguları	11
Tablo 4. Nakil sonrası idame tedavide kullanılan ilaçların dağılımı	13
Tablo 5. Tüm hasta grubunun laboratuvar bulgular	14
Tablo 6. Ürik asit düzeyine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri	15
Tablo 7. Verici demografik özelliklerine göre iki grubun karşılaştırılması	16
Tablo 8. Hiperürisemik ve normoürisemik grubun tüm zamanlara göre Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	17
Tablo 9. Ürik asit yüksek ve normal grubun nakil sonrası klinik özellikleri	21
Tablo 10. Her iki hasta grubunun ilaç düzeylerinin karşılaştırılması.....	22

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı.....	2
Şekil 2. Akış şeması	10
Şekil 3. Son dönem böbrek yetmezliğine neden olan hastalıkların oranları	12
Şekil 4. Ürik asit seviyesine göre verici tiplerinin dağılımı.....	16
Şekil 5 Gruplarda kreatinin klerensi dağılımı	18
Şekil 6. Gruplarda kreatinin düzeyi dağılımı	18
Şekil 7. Gruplara göre HDL dağılımı.....	18
Şekil 8. Gruplara göre trigliserit düzeyi dağılımı	18
Şekil 9. Hasta gruplarının ürik asit düzeylerinin zamansal değişimi	19
Şekil 10. Hasta gruplarının kreatinin klerensinin zamansal değişimi	20
Şekil 11.Hasta gruplarının kreatinin düzeylerinin zamansal değişimi.....	20
Şekil 12.Hiperürisemik ve normoürisemik grubun graft sağ kalımı analizi	23
Şekil 13.Hasta gruplarının kreatinin iki katına çıkması açısından karşılaştırılması	24
Şekil 14.Hasta gruplarının graft kaybı veya kreatinin iki katına çıkması açısından karşılaştırılması	25

ÖZET

Amaç

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Böbrek nakli Ünitesi'nde renal transplantasyon yapılmış 18 yaş ve üzeri hastalarda hiperüriseminin demografik, klinik, laboratuvar parametreleri ve nakil sonrası komplikasyonlarla ilişkisini incelemek ve hiperüriseminin graft ve hasta sağ kalımına etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi'nde 2007-2011 yılları arasında böbrek nakli olan hastaların arşiv kayıtları incelendi. Nakil tarihi, alıcı ve verici demografik özellikleri, nakil tipi, immunolojik ve nonimmunolojik özellikleri, nakil sonrası laboratuvar verileri, varsa greft kaybı incelendi. Hastalar ürik asit yüksek ve normal olmak üzere gruplandırılıp ürik asit yüksekliğine etki eden faktörler incelendi. Graft sağ kalımı ve kreatininin iki katına çıkması kaplan-meier yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya 48'i kadın ve 57'si erkek olmak üzere 105 hasta alındı. Hastaların nakil sonrası ortalama izlem süresi $56,9 \pm 10,04$ aydı. Hastaların nakil esnasındaki yaş ortalamaları $35,8 \pm 12,3$ bulundu. Vericilerin %21,9'u kadavra, %78,1'i canlıydı. Hastaların 81'inin normoürisemik, 24'ünün hiperürisemik olduğu bulundu. Ürik asit yüksekliği kadavradan nakil yapılanlarda daha sık bulundu. Ürik asit yüksek olan hastalarda BUN, kreatinin ve kreatinin klerensinin daha kötü seyrettiği; ortalama trigliserit ve 12.ay LDL kolesterol düzeylerinin daha yüksek seyrettiği; ortalama HDL kolesterol düzeyinin ise daha düşük seyrettiği bulundu. Ayrıca hiperürisemik hasta grubunda nakil sonrası hipertansiyon, rejeksiyon, gecikmiş graft fonksiyonu ve biyopsi oranları daha yüksek bulundu.

Sonuç

Nakil sonrası ürik asit yüksekliği renal fonksiyonlarla yakın ilişkilidir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalarla hiperüriseminin hasta ve graft sağ kalımına etkisi incelenmelidir.

ABSTRACT

Aim

In this study, we aimed to investigate the relationship of hyperuricemia with demographic, clinical, laboratory parameters and post - transplant complications in patients aged 18 years and older who underwent renal transplantation in Istanbul University - Cerrahpaşa Medical Faculty Kidney Transplant Unit.

Method

The archive records of the patients who underwent renal transplantation In Cerrahpaşa Medical Faculty between 2007 and 2011 were examined. Recipient and donor demographic characteristics, transplantation type, immunological and nonimmunological properties, post-transplant laboratory data and graft loss were examined. The patients were separated into groups as hyperuricemic and normouricemic. Factors affecting hyperuricemia were examined. Graft survival and creatinin doubling were analyzed by Kaplan-Meier method.

Results

We analyzed 105 patients' data in our study. It is found that 81 patients are normouricemic and 24 of them are hyperuricemic. The average follow up time after transplantation is $56,9 \pm 10,04$ months. The mean age of the patients during transplantation is $35,8 \pm 12,3$ years. %21,9 percentage of the donors were deceased and high uric acid levels were found to be more frequent in those transplanted from cadavers. Patients having high uric acid levels have a worse progress in BUN, creatinin and creatinin clearance; average triglyceride and 12th month LDL cholesterol levels were found to be higher; average HDL cholesterol levels were found to be lower. Hypertension, rejection, delayed graft function and biopsy rates were higher in the hyperuricemic group.

Conclusions

The elevation of uric acid level after transplantation is closely related to renal functions. The effect of hyperuricemia on patient and graft survival should be examined with more comprehensive studies on this issue.

GİRİŞ

Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Evreleri

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. KBH' nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etiyojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (1). GFH 'a göre KBY evrelemesi Tablo 1 de gösterilmiştir. Evre 5 KBY son dönem böbrek yetmezliği kabul edilip Renal replasman tedavisi (RRT) gerekmektedir (2).

Tablo 1. GFH değerine göre KBH evrelemesi.

Evre	Tanım	GFH (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 (veya diyaliz)

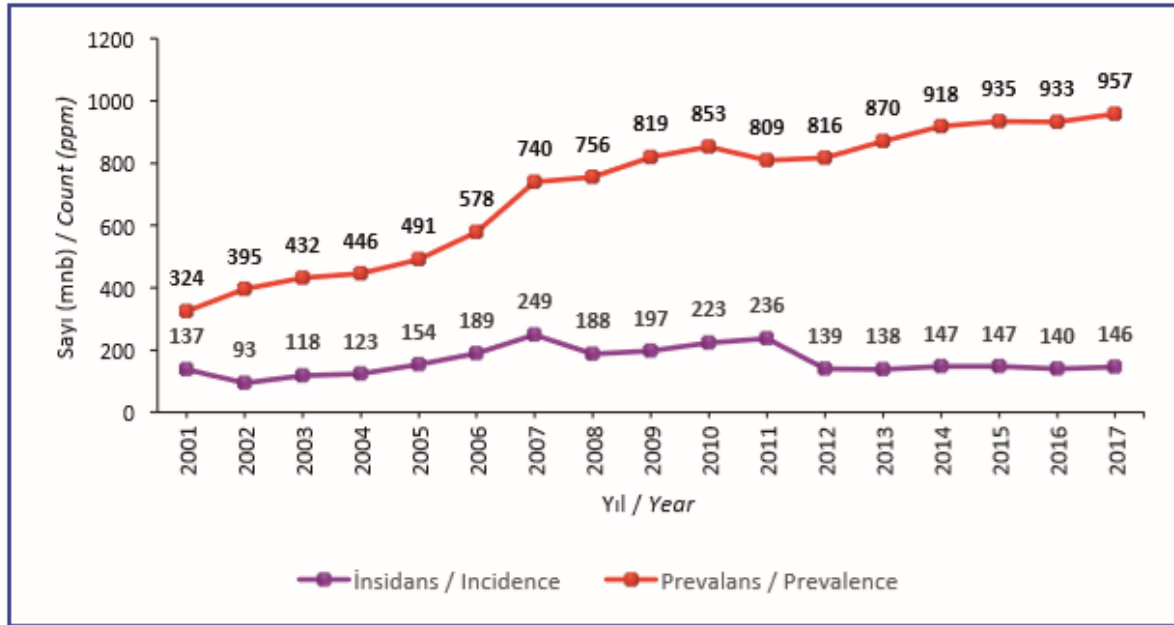
Renal Replasman Tedavisi ve transplantasyon

Ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunu olan Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır. SDBH gelişen hastalar RRT almak zorundadırlar. Başlıca RRT seçenekleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir. Günümüzde hasta yaşam kalitesi ve sağ kalımı açısından en ideal tedavi yöntemi böbrek nakli olarak görülmektedir. Türk Nefroloji Derneği (TND) ve sağlık bakanlığı tarafından hazırlanan rapora göre 2017 yılı sonu itibarıyla ülkemizde RRT görmekte olan hasta sayısı 77311 dir (Tablo 2). Aynı rapora göre Türkiye'de RRT gerektiren SDBH

insidansı çocuk hastalar dahil milyon nüfus başına 146.5 ve nokta prevalansı milyon nüfus başına 956,7 olarak saptanmıştır (Şekil 1). Prevalansın yıllar içinde kararlı bir artış trendi içinde olduğu görülmüş olsa da son yıllardaki veriler bir plato oluşumunun başladığını düşündürmektedir (3).

Tablo 2. 2017 yılı sonu itibarıyla kronik hemodiyaliz/periton diyalizi programında veya fonksiyonel graftla izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı.

	n	%
Hemodiyaliz	58.635	75.84
Periton diyalizi	3.346	4.33
Transplantasyon	15.330	19.83
Toplam	77.311	100.00



Şekil 1. Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı

Türk Nefroloji Derneği raporuna göre 2017 yılında böbrek nakli yapılan hasta sayısı 3330 dur.12 hastaya 2017 yılı içinde ikinci kez nakil yapılmıştır. 2649 hastaya canlı vericiden, 693 hastaya ise kadavra vericiden nakil yapılmıştır. Hastaların böbrek nakli etiyolojik

nedenleri arasında hipertansiyon birinci sırayı alırken; diabetes mellitus ikinci ve kronik glomerulonefritler üçüncü sırada yer almaktadır.

Etkinlik-maliyet açısından en uygun tedavi olan böbrek transplantasyonunun artırılması hastalarımızın sağlığı ve ülke ekonomisi açısından çok önemlidir.

Hiperürisemi ve Kronik Böbrek Hastalığı

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür ve atılımı böbrekler aracılığıyla olur. Her ne kadar hiperürisemiyi tanımlamak zor olsa da genellikle erkeklerde 7,0 mg / dl'den yüksek ve kadınlarda 6,0 mg / dl'den yüksek serum ürik asit seviyesi olarak tanımlanabilir. Bu fark, kadınlarda östrojenlerin ürikozürük etkisiyle ilişkilendirilmiştir (4).

Bir dizi epidemiyolojik çalışmada hiperürisemi ile miyokard enfarktüsü, iskemik inme, kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler mortalite arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur (5-9).

Ürik asit ve hiperüriseminin, kardiyovasküler olayların ve böbrek hastalığının ilerlemesinde rol oynadığını öne süren deneysel ve epidemiyolojik kanıtlar artmıştır.

Ürik asit endotel hücre disfonksiyonu ve nitrik oksit üretiminde azalmaya sebep olur (10-12); vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır ve çeşitli profibrotik ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır (13,14). Makrofaj / monosit uyarımı yoluyla T hücresi aktivasyonu sağlar (15).

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışma hiperürisemi varlığında böbrek damarlarında temel değişiklikler olduğunu göstermiştir. Ürik asidin, epitelyal hücrelerde E-kadherin ekspresyonunu azaltarak sıçanların renal tübüler hücrelerinde hücreler arası temas kaybına sebep olduğu gösterilmiştir. Hücreler arası temas olmadan, epitel hücreleri nitrik oksit gibi böbrek kan akışını arttırmak için gereken maddeleri salgılama işlemini koordine edemez ve böbrek kanlanması bozulur (16). Ayrıca, yetişkin erkek birey böbreğinden elde edilen proksimal tübüler epitel hücrelerini kullanan yeni bir çalışmada, artan ürik asit seviyelerinin apoptozu destekleyen NAPDH 'ye bağlı oksidatif değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (17). Bu bulgu, hiperürisemi ile tubulointerstisyel böbrek hasarı arasındaki bağlantıya ışık tutmaktadır. Bir diğer çalışmada serum ürik asit düzeylerinde artış olan sıçanların renal biyopsilerinde afferent arteriyol kalınlaşması olduğu ve bu kalınlaşmanın renal kan akımını azalttığı ortaya konmuştur (18).

Ürik asit, endotel disfonksiyonuna, vasküler düz kas hücre proliferasyonuna, IL-6 sentezinin artmasına ve nitrik oksit üretiminin bozulmasına yol açarak KBH'nın ilerlemesine katkıda bulunabilir (19) .

Bu değişikliklerin hiperürisemi tedavisiyle geri dönme olasılığı hala belirsizliğini sürdürmektedir. Ürik asit seviyelerinin yaklaşmakta olan renal düşüşün bir belirteci olup olmadığı da belirsizliğini korumaktadır (20).

Hiperürisemi, böbrek nakli alıcılarında, özellikle de siklosporin içeren immünsüpresif tedavi alanlarda yaygındır. Siklosporinin, ürik asitin renal atılımını azaltarak hiperürisemiye sebep olduğu bilinmektedir (21). Yapılan çalışmalarda ürik asit seviyesinin allograft survivaline olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Hiperürisemik nakilli hastalarda 5 yıllık graft survi oranı %68,8 iken normoürisemik grupta %83,3 bulunmuştur (22). Ürik asit düzeyinin nakil sonuçları üzerindeki olumsuz etkisini öngörmek olasıdır. Bu durumda hiperüriseminin proaktif tedavisi, bu hasta popülasyonunda graft sağ kalımına ve fonksiyonuna ek olarak hastanın sağ kalımının iyileşmesine de katkıda bulunabilir (23).



AMAÇ

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Böbrek nakli Ünitesi'nde renal transplantasyon yapılmış 18 yaş ve üzeri hastalarda hiperürisemiye etkileyen faktörlerin ve hiperüriseminin graft ve hasta sağ kalımı üzerine olan etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.



YÖNTEM

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Transplantasyon Ünitesi'nde 2007-2011 yılları arasında böbrek nakli olan hastaların arşiv kayıtları incelendi. Çalışmaya 18 yaş üzeri olan hastalar dahil edildi. Tüm hastalarda nakilden sonraki 5 yıllık periyot incelendi.

Hastaların servis ve poliklinik dosya kayıtlarından alıcı cinsiyeti, doğum tarihi, vücut kitle indeksi, komorbid hastalıkları, sigara-alkol kullanımı, böbrek hastalığı etiyojisi, KBH süresi, nakil öncesi ve sonrası medikal tedavileri (antihipertansif, ürik asit düşürücüler, diüretikler vs.) nakil öncesi renal replasman türü ve süresi, nakil tarihi, vericinin tipi, yaşı, cinsiyeti, alıcı-verici yakınlık durumu, alıcı-vericinin kan grubu, HLA doku grubu uyumu, indüksiyon ve idame tedavi rejimleri, alıcı ve verici CMV durumu, CMV profilaksisi, alıcı HBs Ag, Anti HBS, Anti HCV, Anti HIV, nakil öncesi göz dibi muayenesi, nakil öncesi ve sonrası Ekokardiyografisi incelendi.

Nakil sonrası ilk 1 yıl içinde gelişen rejeksiyon erken, ilk 1 yıl içinde gelişen komplikasyon erken dönem komplikasyon olarak kabul edildi. Varsa böbrek biyopsi sayısı ve tarihleri kaydedildi. Transplantasyon sonrası ilk haftada diyaliz ihtiyacının ortaya çıkması gecikmiş graft fonksiyonu olarak kabul edildi. Rejeksiyon, ilaç toksisitesi, ilaç değişimi ve nedenleri, BK virüs enfeksiyonu, kronik allograft nefropatisi (KAN), CMV enfeksiyonu, nakil sonrası diyaliz gereksinimi, hastaların son durumu (ölüm, diyalize başlanması, takip dışı, takibe devam), ölen hastaların ölüm nedeni ve tarihi kaydedildi.

KBH süresi, KBY tanısından nakile kadar geçen süre (ay) olarak hesaplandı. Nakilden önceki RRT süresi (ay) hesaplandı. Renal replasman türü ise nakil öncesi dönemde en uzun süre aldığı replasman tipi olarak kaydedildi.

Ofis kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Nakil sonrası kan basıncı ölçümlerinin ortalaması 140/90 mm Hg'nin üzerinde saptanan veya ev ölçüm değerleri yüksekliği nedeniyle antihipertansif ilaç başlanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Nakil sonrası diabetes mellitus gelişen hastalar kaydedildi.

Hastaların nakil öncesinde ve nakil sonrası 1. hafta, 3. ay, 12. ay, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl ve 5. yıl kreatinin klerensi (24 saat idrar toplanarak), 24 saatlik idrarda protein ve mikroalbumin miktarı, kreatinin, ürik asit, trigliserit (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek

dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol ve kan ilaç düzeyleri (siklosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus) kaydedildi.

Nakil sonrası üre, glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, parathormon, hemoglobin, lökosit, trombosit, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, albümin, ALT, AST, CRP 'nin 1. hafta, 3. ay, 12. ay, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl, 5. yıl değerleri ve HBA1C incelenerek ortalama değerleri alındı. İdrar sedimenti bulguları incelendi.

Post transplant 5 yıllık takipte ürik asitin 7 farklı zaman diliminde (1. hafta, 3. ay, 12. ay, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl, 5. yıl) kaydedilen değerleri incelendi. Bu değerlerden az 4 ölçümde ürik asit seviyesinin yüksek olması veya en az 3 ay süreyle hastanın ürikoliz kullanıyor olması hiperürisemi olarak kabul edildi. Ürik asit yüksekliği kadınlarda 6 mg/dl, erkeklerde 7 mg/dl üstündeki değerler olarak kabul edildi (24).

İstatistiksel Analiz

Veriler aksi belirtilmemişse ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Sağ kalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.



BULGULAR

Hastaların Genel Özellikleri

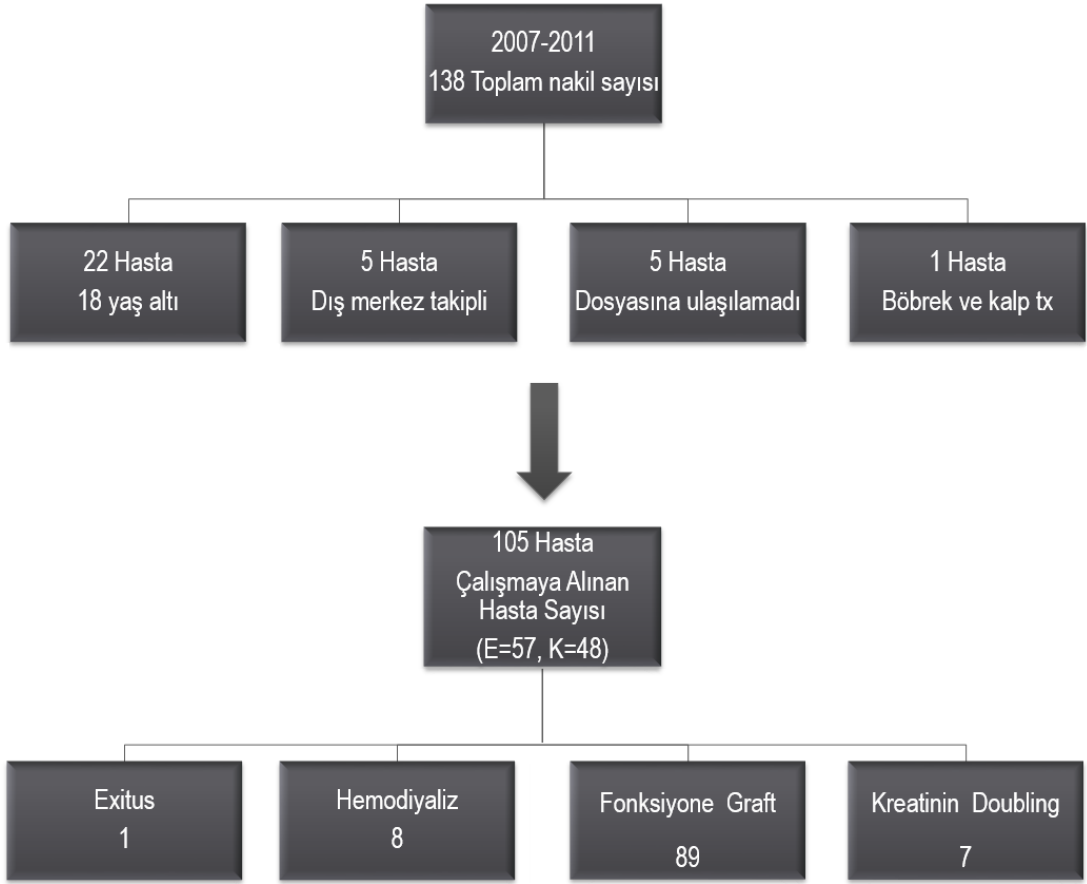
Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Transplantasyon Ünitesi'nde 2007-2011 yılları arasında böbrek nakli olan toplam 138 hastanın arşiv kayıtları incelendi. 18 yaş altı olan 22 hasta, böbrek ve kalp nakli yapılmış 1 hasta, nakil sonrası takiplerini dış merkezde devam ettiren 5 hasta ve verilerine ulaşılamayan 5 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışmaya 105 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda nakilden sonraki 5 yıllık periyot incelendi. Hastaların genel özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışmadaki hastaların 57'si erkek (%54,3) ve 48'i kadındı (%45,7). Hastaların transplantasyon sırasında yaş ortalamaları $35,8 \pm 12,3$ olarak (erkeklerin $38,7 \pm 11,6$, kadınların $32,3 \pm 12,3$) saptandı. Hastaların nakil sonrası ortalama takip süresi 57 ± 10 ay olarak bulundu.

Hastaların renal transplantasyon öncesinde %77'sinin (81) hemodiyaliz ve %16'sının (17) ise periton diyalizi tedavisi aldığı görüldü. 7 hastaya (%7) preemptif nakil yapıldığı saptandı. Nakil öncesi diyaliz süresi ortalama $39,1 \pm 36$ ay olarak bulundu. 7 hastanın ikinci kez böbrek nakli olduğu saptandı.

Vericilerin 23'ü kadavra (%21,9) ve 82'si ise canlı (%78,1) vericiydi. Edinilen 95 hasta verisine göre %65 kadın verici, %35 erkek verici mevcuttu. Vericilerin yaş ortalaması $44,8 \pm 10,3$ bulundu. Verici ile alıcının yakınlık derecesine bakıldığında vericilerin çoğunlukla anne (%31,4) ve eş (%21) olduğu saptandı.

Ortalama mismatch sayısı $2,7 \pm 1,4$ bulundu. 14 hastanın mismatch sayısı 3'ün üzerine, 76 hastanın ise 3 ve altındaydı. 15 hastanın verisine ulaşılamadı.



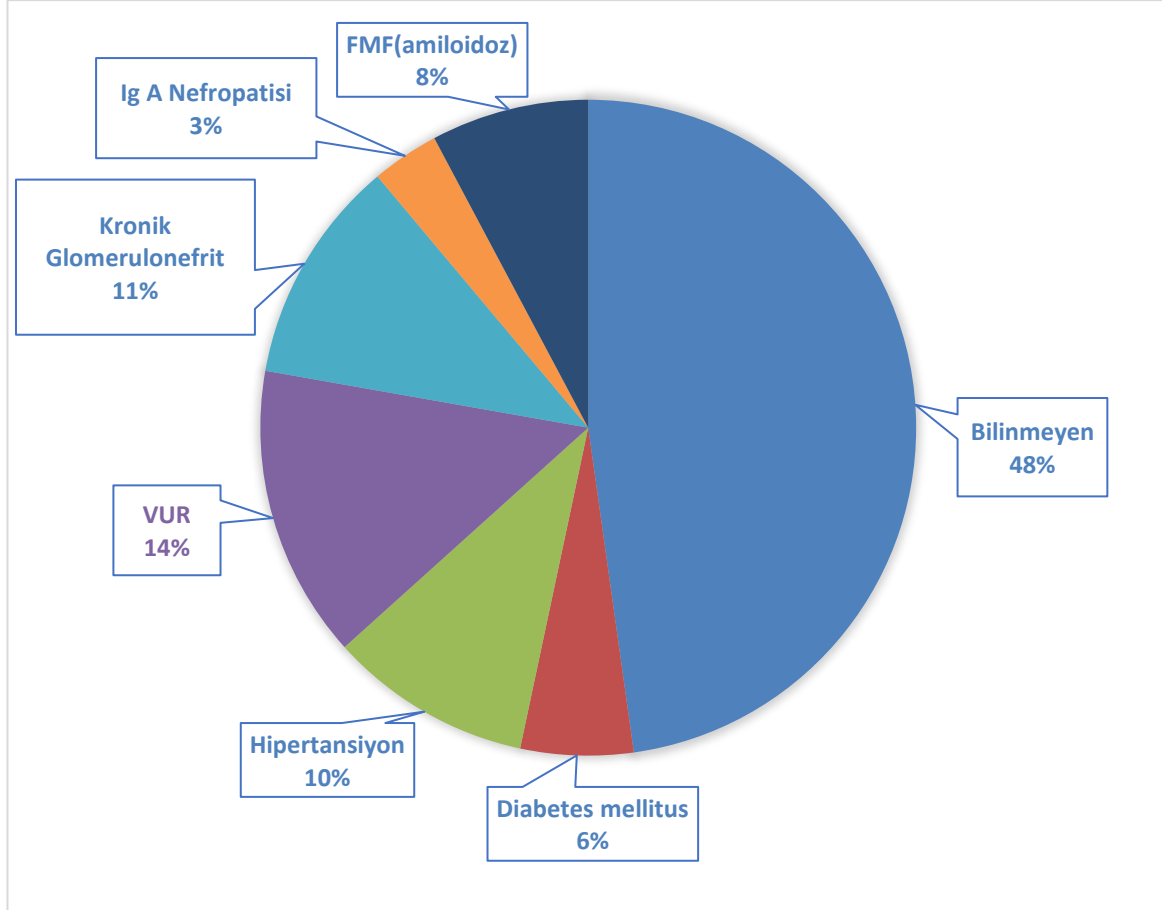
Şekil 2. Akış şeması.

Tablo 3. Renal transplant alıcılarının demografik ve klinik bulguları.

	n=105
Yaş (yıl)	35.8±12.3
Cinsiyet (E/K, %)	57(54,3) / 48(45,7)
Nakil öncesi	Hemodiyaliz (%77,1)
Renal Replasman tipi	Periton Diyalizi (%16,2) Pre-emptif (%6,7)
Kronik Böbrek Hastalığı	64,8±53,5
Süresi (ay)	
Alkol Kullanımı	8 (%7,6)
Sigara Kullanımı	32 (%30,5)
Komorbid Hastalık	66 (%62,9)
Verici Tipi (Kadavra, %)	21.9
Missmatch sayıları (%) **	0 (12) 1 (3) 2 (14) 3 (55) 4 (8) 5 (1) 6 (5)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) ***	24.9±5.1
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	127.3±12.5
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)	80.1±6.4

*: 95 hastanın verisi mevcut; **: 90 hastanın verisi mevcut; *** :78 hastanın verisi mevcut.

Hastaların son dönem böbrek yetmezliği nedenlerine bakıldığında önemli bir kısmında etiyoloji bilinmemekle birlikte (%48) %14 hastada veziköüretal reflü (VUR) nedenli kronik interstisyel nefrit, %11 hastada kronik glomerulonefritler ve %10 hastada hipertansiyon saptandı. Etiyolojik nedenler Şekil 3’de sunulmuştur.



Şekil 3. Son dönem böbrek yetmezliğine neden olan hastalıkların oranları.

Hastaların nakil öncesi komorbid hastalıkları incelendiğinde 7 hastada diabetes mellitus, 51 hastada hipertansiyon, 2 hastada iskemik kalp hastalığı, 1 hastada hepatit B ve 1 hastada hepatit C mevcut olduğu görüldüğü.

Çalışmada bir hastamız böbrek naklinin 5.yılında gebelik kolestazı ve TTP nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Hastaların 8’i (%7,6) nakil sonrası hemodiyalize geri dönmüş, 89’u (%84,8) böbrek fonksiyonları stabil olarak takiplerine devam etmekte, 7’si (%6,7) ise poliklinik takibini bırakmıştır.

Nakil öncesi 13 hastaya indüksiyon tedavisi verilmediği görüldü. İndüksiyon tedavisi verilen hastaların %72 ‘si basiliximab %28 ‘i antitimosit globülin tedavisi almıştır.

Hastaların nakil sonrası idame tedavide kullandıkları ilaçların dağılımı Tablo 4’de verilmiştir. İdame tedavide kortikosteroidlere ek olarak 6 hasta siklosporin ve mikofenolik asit türevi, 80 hasta tacrolimus ve mikofenolik asit türevi, 6 hasta tacrolimus ve everolimus, 4 hasta everolimus ve mikofenolik asit türevi, 2 hasta sirolimus ve mikofenolik asit türevi, 2 hasta siklosporin ve everolimus, 3 hasta tacrolimus ve azatiyopurin, 1 hasta tacrolimus ve leflunomid kullanmıştır.

Tablo 4. Nakil sonrası idame tedavide kullanılan ilaçların dağılımı.

Nakil Sonrası İmmünyüpresif Tedavi	Hasta Sayısı (n=105)	%
KS+TAK+MMF	80	76,20
KS+CSA+MMF	6	5,70
KS+TAK+AZA	3	2,90
KS+CSA+MTORİ	2	1,90
KS+TAK+MTORİ	6	5,70
KS+MTORİ+MMF	6	5,70
KS+MMF	1	0,95
KS+TAK+LEF	1	0,95

KS, kortikosteroid; TAK, takrolimus; MMF, mikofenolik asit türevi; CSA, siklosporin; AZA, azatiyopurin; MTORİ, mammalian target of rapamycin inhibitör; LEF, leflunomid

Hastaların %48,6’sında erken dönem komplikasyon gelişmiştir. Erken dönem komplikasyonları arasında 14 hastada akut tubuler hasar, 12 hastada hematoma ve enfekte koleksiyon, 12 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 3 hastada pnömoni, 1 hastada sepsis, 8 hastada derin ven trombozu, 1 hastada pulmoner emboli, 1 hastada renal arter trombozu, 1 hastada graft renal ven trombozu, 1 hastada tacrolimusa bağlı intrarenal parvus et tardus akımı gözlemlendi. Erken dönem akut rejeksiyon 14 (%13,3) hastada, kronik rejeksiyon 8 (%7,6), gecikmiş graft fonksiyonu 24 (%22,9), kronik allograft nefropatisi 5 (%4,8) hastada saptandı.

Nakil sonrası 7 hastada diabetes mellitus geliştiği saptandı. 35 hastada da hipertansiyon geliştiği görüldü. Hipertansiyon tedavisinde en sık tercih edilen ajanın anjiyotensin reseptör blokleri olduğu saptandı.

Genel hasta popülasyonunun laboratuvar bulguları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Tüm hasta grubunun laboratuvar bulguları.

	n=105
Kreatinin Klirensi (mL/dk)	68,3 ± 24,3
24h Proteinüri (mg/gün)	523,5 ± 892,2
Üre (mg/dL)	50,6 ± 23,0
Kreatinin (mg/dL)	1,7 ± 1,4
Kreatinin iki katına çıkması (ay)	29,1 ± 15,3
Ürik Asit (mg/dL)	5,4 ± 1,3
Trigliserit (mg/dL)	159,3 ± 70,6
LDL (mg/dL)	112,2 ± 23,3
HDL (mg/dL)	51,0 ± 16,4
Kolesterol (mg/dL)	188,6 ± 31,0
Glukoz (mg/dL)	90,5 ± 19,2
Sodyum (mmol/L)	139,9 ± 1,7
Potasyum (mmol/L)	4,2 ± 0,3
Kalsiyum (mg/dL)	9,4 ± 0,5
Fosfor (mg/dL)	3,2 ± 0,8
PTH (ng/L)	151,6 ± 124,7
Hb (g/dL)	12,6 ± 1,4
Fe (mg/dL)	83,6 ± 32,4
TDBK (mg/dL)	256,8 ± 47,8
Ferritin (mg/L)	513,1 ± 524,1
Albumin (g/dL)	4,1 ± 0,4
ALT (U/L)	23,7 ± 15,1
AST (U/L)	19,6 ± 12,9
CRP (mg/L)	8,6 ± 11,3
HBA1C Pre TX (%)	5,6 ± 1,3
HBA1C Post TX (%)	5,5 ± 0,9

Hiperürisemik ve Normoürisemik Grubun Demografik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Her iki hasta grubunun demografik ve klinik verilerinin kıyaslaması Tablo 6 'da verilmiştir.

Hastaların 81'i (%77,1) normoürisemik, 24'ü (22,9) hiperürisemikti. Ürik asiti yüksek grubun %58,3'ü erkek, %41,7'si kadın cinsiyetteydi. Benzer şekilde ürik asit normal grupta erkek cinsiyet oranı %53,1 iken kadın cinsiyet oranı %46,9 bulundu. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ürik asit yüksek grupta nakil sırasında ortalama

yaş 34,8±12, ürik asit normal grupta 39,2±13,1 bulundu. Gruplar arasında nakil anında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı.

Ürik asit yüksek ve normal grupta hemodiyaliz nakil öncesi en sık RRT olarak saptandı. İki grup arasında RRT türü açısından anlamlı fark saptanmadı. Ürik asit normal grupta nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 36,6±34,8 ay, hiperürisemik grupta 47,6±39,2 ay bulundu. Diyaliz süresi ve KBH süresi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6. Ürik asit düzeyine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri.

		Ürik Asit Normal (n=81)	Ürik Asit Yüksek (n=24)	P
Tx Yaş		34,8 ± 12,0	39,2 ± 13,1	0,180
Cinsiyet (n, %)	Erkek	43 (%53,1)	14 (%58,3)	0,650
	Kadın	38 (%46,9)	10 (%41,7)	
Sigara Kullanımı (n, %)		23 (%28,4)	9 (%37,5)	0,395
Alkol Kullanımı (n, %)		6 (%7,4)	2 (%8,3)	1,000
Nakil Öncesi Diyaliz (n, %)	HD	63 (%77,8)	18 (%75)	0,993
	PD	11 (%13,6)	6 (%25)	0,308
	Preemptif	7 (%8,6)	0 (%0)	0,305
KBY Süresi (Ay)		65,6 ± 54,6	62,3 ± 51,2	0,951
Diyaliz Süresi (Ay)		36,6 ± 34,8	47,6 ± 39,2	0,201
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)		127,1 ± 12,9	128,1 ± 11,2	0,398
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)		79,9 ± 6,5	80,5 ± 6,5	0,691
Nakil Sonrası BMI (kg/m ²)		24,4 ± 5,2	26,4 ± 4,3	0,122

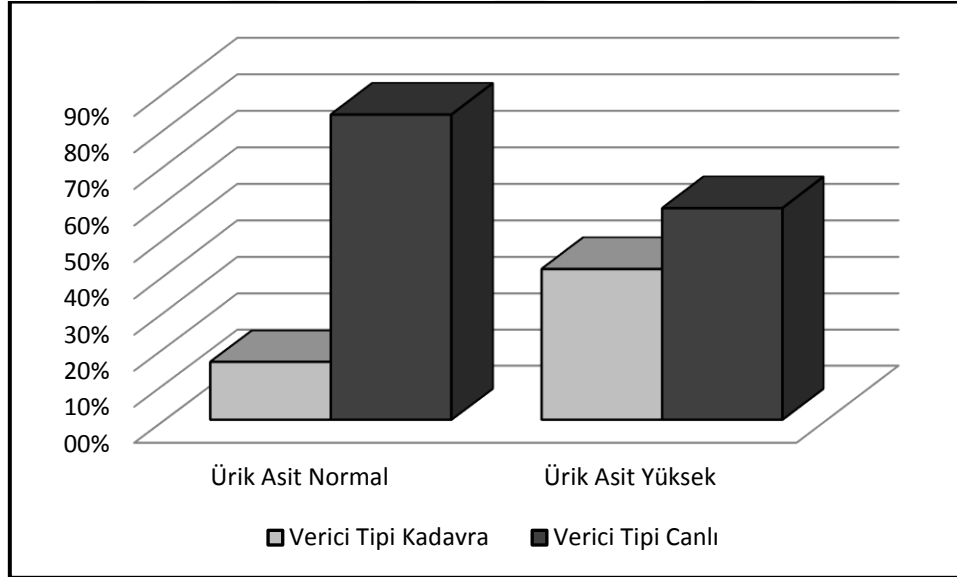
Vericilerin demografik özelliklerine göre hiperürisemik ve normoürisemik grubun karşılaştırılması Tablo 7 'de verilmiştir.

Gruplar arasında verici yaşı, verici cinsiyeti ve alıcı-verici yakınlık derecesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Normoürisemik grupta vericilerin %84'ünün canlı, %16'sının kadavra olduğu görüldü. Hiperürisemik grupta ise vericilerin %58,3'ü canlı, %41,7'si kadavra idi. Kadavradan nakil yapılanlarda ürik asit anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,008) (Şekil 4).

Tablo 7. Verici demografik özelliklerine göre iki grubun karşılaştırılması.

		Ürik Asit Normal	Ürik Asit Yüksek	p
Verici Yaş		44,0 ± 10,4	48,2 ± 9,5	0,199
Verici Tipi (n,%)	Kadavra	13 (%16)	10 (%41,7)	0,008
	Canlı	68 (%84)	14 (%58,3)	
Verici Cinsiyeti (n,%)	Erkek	25 (%32,1)	8 (%41,7)	0,239
	Kadın	53 (%67,9)	9 (%52,9)	
	Bilgi Yok	3	7	
Akrabalık (n,%)	Bilgi Yok	13	10	1,000
	Eş	17 (%21)	5 (%20,8)	
	Anne	28 (%34,6)	5 (%20,8)	
	Baba	8 (%9,9)	3 (%12,5)	
	Kardeş	10 (%12,3)	1 (%4,2)	
	Çocuk	1 (%1,2)	0 (%0)	
	Amca	2 (%2,5)	0 (%0)	
	Teyze	1 (%1,2)	0 (%0)	



Şekil 4. Ürik asit seviyesine göre verici tiplerinin dağılımı.

Normoürisemik ve hiperürisemik gruptaki hastaların tüm zamanlara göre laboratuvar verilerinin ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Ürik asit normal ve yüksek gruplar arasında glukoz, sodyum, kalsiyum, fosfor, parathormon, hemoglobin (hb), demir (Fe), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin,

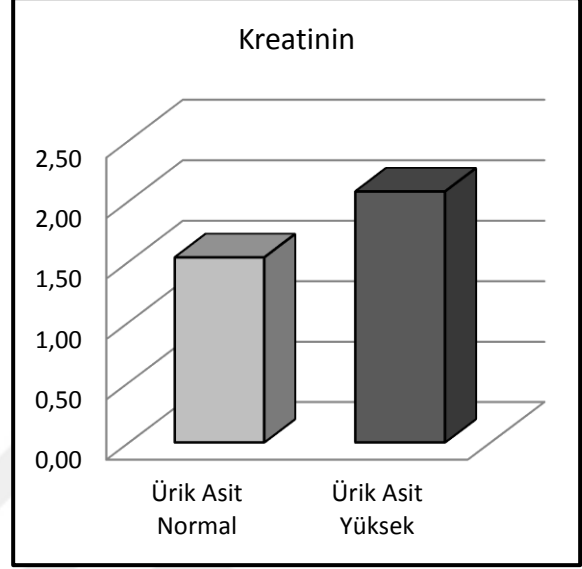
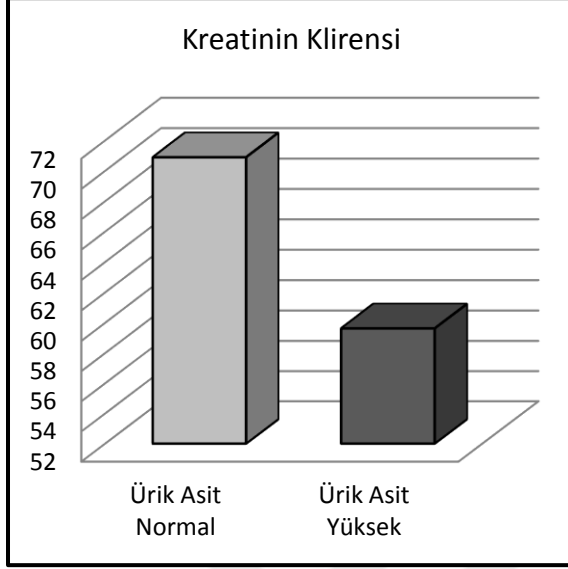
albümin, ALT, AST, CRP, LDL, total kolesterol, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, 24 saatlik idrarda proteinüri tüm zamanlara göre ortalama değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8. Hiperürisemik ve normoürisemik grubun tüm zamanlara göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	Ürik Asit Normal (n=81)	Ürik Asit Yüksek (n=24)	p
Kreatinin Klirensi (mL/dk)	70,9 ± 23,0	59,6 ± 26,8	0,009
24h Proteinüri (mg/gün)	461,7 ± 648,2	730,5 ± 1439,5	0,518
Üre (mg/dL)	45,8 ± 21,0	66,7 ± 22,6	0,000
Kreatinin (mg/dL)	1,5 ± 1,6	2,1 ± 0,7	0,000
Ürik Asit (mg/dL)	4,9 ± 1,1	7,1 ± 0,6	0,000
Trigliserit (mg/dL)	151,8 ± 71,1	184,5 ± 64,0	0,001
LDL (mg/dL)	114,1 ± 20,9	105,7 ± 29,6	0,284
HDL (mg/dL)	53,1 ± 17,3	44,1 ± 10,1	0,018
Kolesterol (mg/dL)	190,7 ± 28,6	181,8 ± 37,9	0,340
Glukoz (mg/dL)	90,6 ± 20,7	89,9 ± 13,4	0,290
Na (mmol/L)	140,0 ± 1,4	139,5 ± 2,3	0,585
K (mmol/L)	4,2 ± 0,3	4,4 ± 0,3	0,006
Ca (mg/dL)	9,4 ± 0,5	9,4 ± 0,6	0,991
P (mg/dL)	3,2 ± 0,8	3,2 ± 0,7	0,714
PTH (ng/L)	140,0 ± 109,9	191,0 ± 162,4	0,104
Hb (g/dL)	12,7 ± 1,3	12,2 ± 1,6	0,238
Fe (mg/dL)	82,4 ± 31,9	87,7 ± 34,5	0,716
TDBK (mg/dL)	261,2 ± 48,5	241,8 ± 42,8	0,118
Ferritin (mg/L)	438,9 ± 455,0	767,8 ± 662,7	0,015
Albumin (g/dL)	4,1 ± 0,4	4,0 ± 0,5	0,533
ALT (U/L)	22,4 ± 12,2	27,8 ± 22,1	0,362
AST (U/L)	18,2 ± 5,0	24,2 ± 25,1	0,208
CRP (mg/L)	8,6 ± 11,8	8,9 ± 9,9	0,919

Gruplar arasında kreatinin klerensi, üre, kreatinin, trigliserit, HDL kolesterol, potasyum ve ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Kreatinin klerensi ürik asit yüksek olan grupta normoürisemik gruba göre belirgin düşük bulundu(p:0,009) (Şekil 5). Hiperürisemik grupta ortalama üre 66,7±22,6 mg/dl saptanarak normoürisemik gruptan belirgin yüksek olduğu görüldü(p:0,000). Tüm zamanların kreatinin ortalaması hiperürisemik grupta 2,1±0,7 mg/dl iken normoürisemik grupta 1,5±1,6 saptandı. Ürik asit yüksekliği ile kreatinin yüksekliği ilişkili bulundu(p:0,000) (Şekil6). HDL düzeyinin hiperürisemik grupta daha düşük olduğu belirlendi(p:0,018) (Şekil 7). Ürik asit yüksek grupta ortalama trigliserit

düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü(p:0,001) (Şekil 8). Serum potasyum ve ferritin düzeyleri hiperürisemik grupta daha yüksek görüldü.

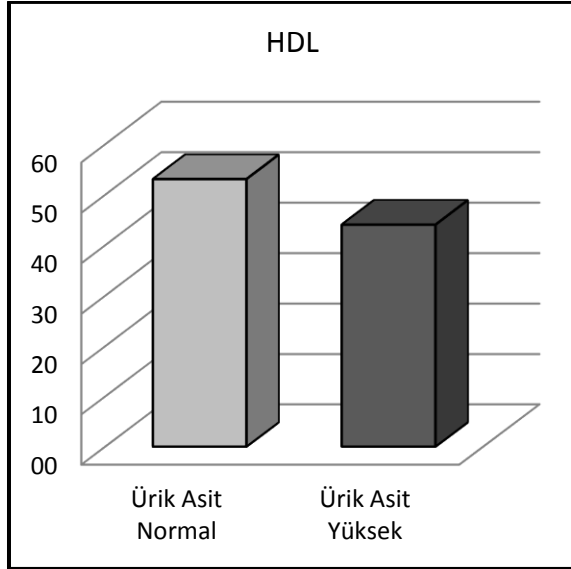


Şekil 5. Gruplarda kreatinin klerensi dağılımı.

(p: 0,009)

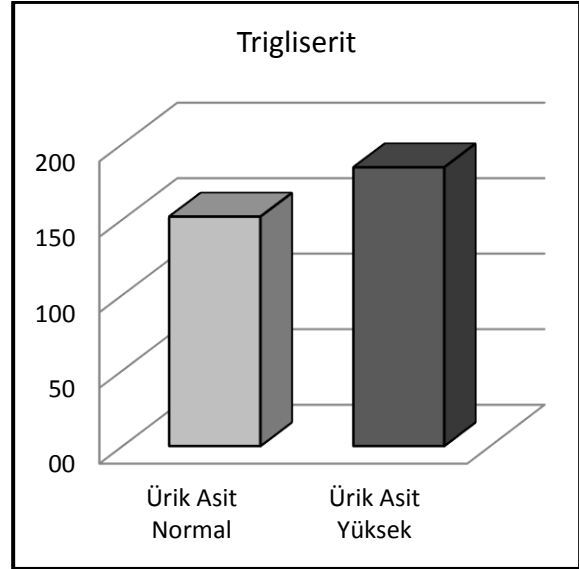
Şekil 6. Gruplarda kreatinin düzeyi

(p: 0,000)



Şekil 7. Gruplara göre HDL dağılımı.

(p: 0,018)

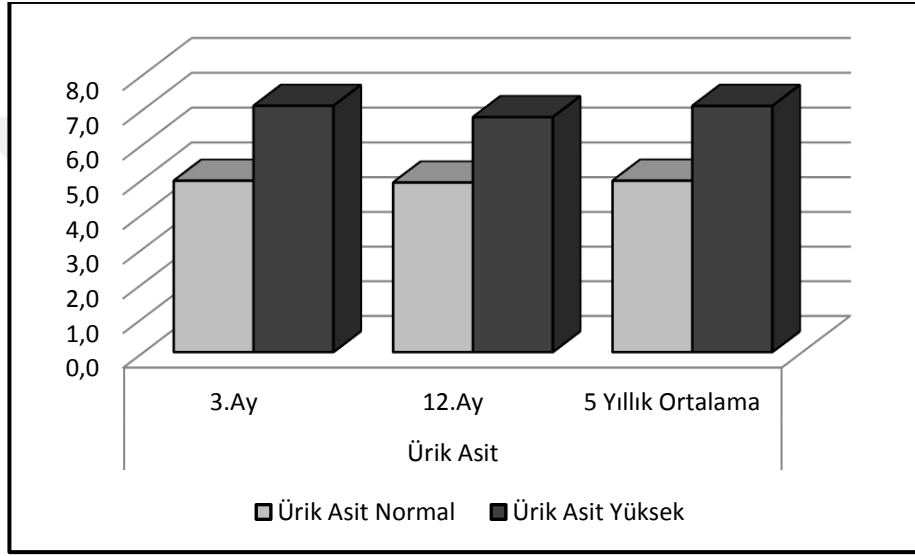


Şekil 8. Gruplara göre trigliserit dağılımı.

(p: 0,001)

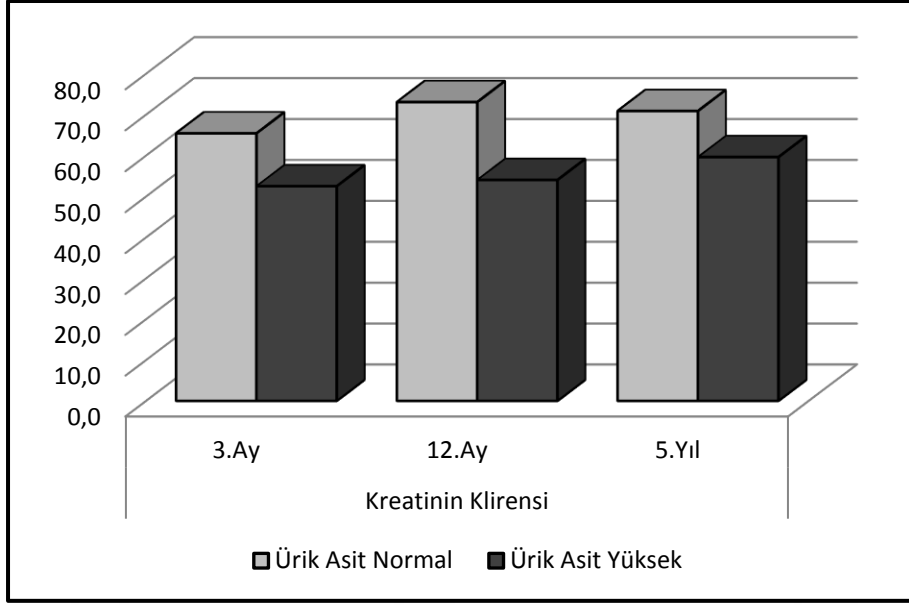
Ürik Asit Yüksek ve Ürik Asit Normal Hasta Gruplarının Nakil Sonrası Ürik Asit ve Renal Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

Ürik asit yüksek hasta grubunun(n=24) ve ürik asit normal hasta grubunun(n=81) ürik asit düzeylerinin zamansal değişimi şekil 9'da verilmiştir. Ürik asit yüksek grupta kreatinin düzeyi ve kreatinin klerensi gibi renal fonksiyonun önemli belirteçlerinin kötü seyrettiği gözlemlendi.



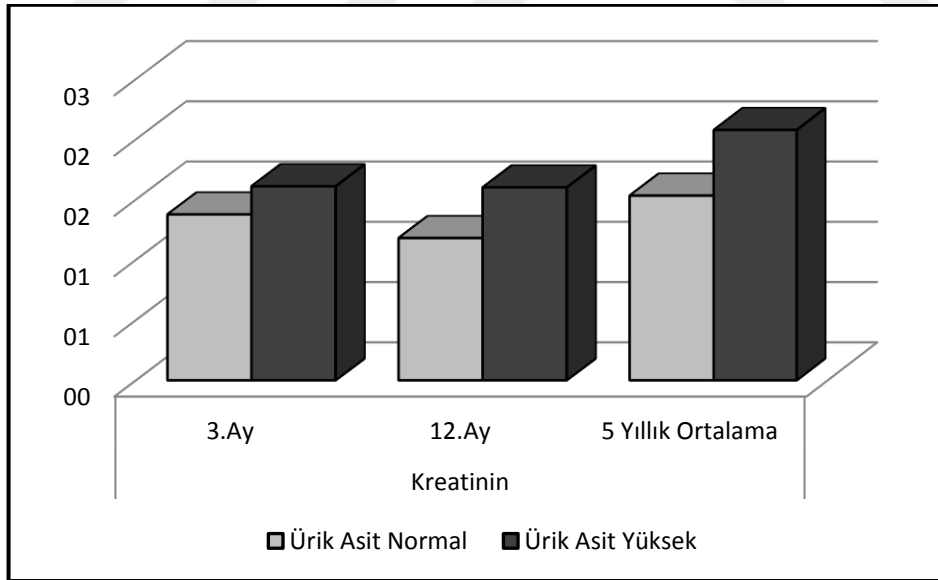
Şekil 9. Ürik asit düzeyinin gruplara göre zamansal dağılımı.

Hasta gruplarının kreatinin klerensinin zamansal değişimi Şekil 10'da görülmektedir. Hiperürisemik grupta nakil sonrası 3. ay, 12. ay ve 5 yıllık ortalama kreatinin klerensi normoürisemik gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.



Şekil 10. Kreatinin klerensinin gruplara göre zamansal dağılımı.

Normoürisemik ve hiperürisemik hasta gruplarında kreatinin düzeyinin zamansal değişimi Şekil 11’da görülmektedir. Hiperürisemik hasta grubunda 3. ay, 12. ay ve tüm takiple 5 yıllık ortalama kreatinin düzeyi normoürisemik gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.



Şekil 11. Kreatinin düzeyinin gruplara göre zamansal dağılımı.

Ürik Asit Yüksek ve Ürik Asit Normal Hasta Gruplarının Nakil Sonrası Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Nakil sonrası hipertansiyon, erken komplikasyon gelişme oranı, biyopsi oranı, akut rejeksiyon ve gecikmiş graft fonksiyonu hiperürisemik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.

Nakil sonrası diabetes mellitus gelişmesi, ACEİ-ARB-Diüretik kullanımı, indüksiyon tedavisi, geç komplikasyon gelişme oranı, ilaç toksisitesi, BK virüs enfeksiyonu, CMV enfeksiyonu, kronik rejeksiyon oranı ve KAN gelişme oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların nakil sonrası klinik özellikleri Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Ürik asit yüksek ve normal grubun nakil sonrası klinik özellikleri.

		Ürik Asit Normal	Ürik Asit Yüksek	p
		(n,%)	(n,%)	
Post Tx DM		4 (%4,9)	3 (%12,5)	0,194
Post Tx HT		23 (%28,4)	12 (%50)	0,049
ACEİ		13 (%16)	6 (%25)	0,317
ARB		37 (%45,7)	15 (%62,5)	0,148
Diüretik		4 (%4,9)	2 (%8,3)	0,618
Re-Transplantasyon		7 (%8,6)	0 (%0)	0,347
İndüksiyon	Yok	10 (%12,3)	3 (%12,5)	0,081
	ATG	16 (%19,8)	10 (%41,7)	
	Basiliximab	55 (%67,9)	11 (%45,8)	
Erken komplikasyon		32 (%39,5)	19 (%79,2)	0,001
Geç Komplikasyon		19 (%23,5)	6 (%25)	0,876
İlaç Toksikitesi		1 (%1,2)	2 (%8,3)	0,130
BK Virüs enfeksiyonu		5 (%6,2)	1 (%4,2)	1,000
CMV enfeksiyonu		0 (%0)	1 (%4,2)	0,229
Biyopsi Sayısı	Var	27 (%33,3)	14 (%58,3)	0,049
	I	21 (%25,9)	6 (%25)	
	II	3 (%3,7)	7 (%29,2)	
	III	3 (%3,7)	0 (%0)	
	IV	0 (%0)	1 (%4,2)	
Akut Rejeksiyon		7 (%8,6)	7 (%29,2)	0,009
Kronik Rejeksiyon		4 (%4,9)	4 (%16,7)	0,078
Gecikmiş Graft Fonksiyonu		14 (%17,3)	10 (%41,7)	0,012
KAN		3 (%3,7)	2 (%8,3)	0,321

Nakil öncesi immunsupresyon amaçlı verilen indüksiyon rejimleri incelendiğinde 13 hastanın indüksiyon tedavisi almadığı, 26 hastanın antitimosit globulin ve 66 hastanın basiliximab aldığı görüldü. İndüksiyon tedavisi alıp almamak ve indüksiyonda kullanılan ajanın ürik asit yüksekliğiyle ilişkisinin olmadığı bulundu.

Hastaların tümüne CMV profilaksisi verildi. Takipte CMV enfeksiyonu gelişen tek hasta vardı ve ürik asit yüksek grupta yer almaktaydı.

Hastaların çoğunluğunda idame immunsupresif tedavi rejiminin steroid, kalsinörin inhibitörü ve mikofenolat türevinden oluştuğu görüldü. Her iki grup arasında ilaç düzeyleri (siklosporin, takrolimus, everolimus, sirolimus) açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Her iki hasta grubunun ilaç düzeylerinin karşılaştırılması.

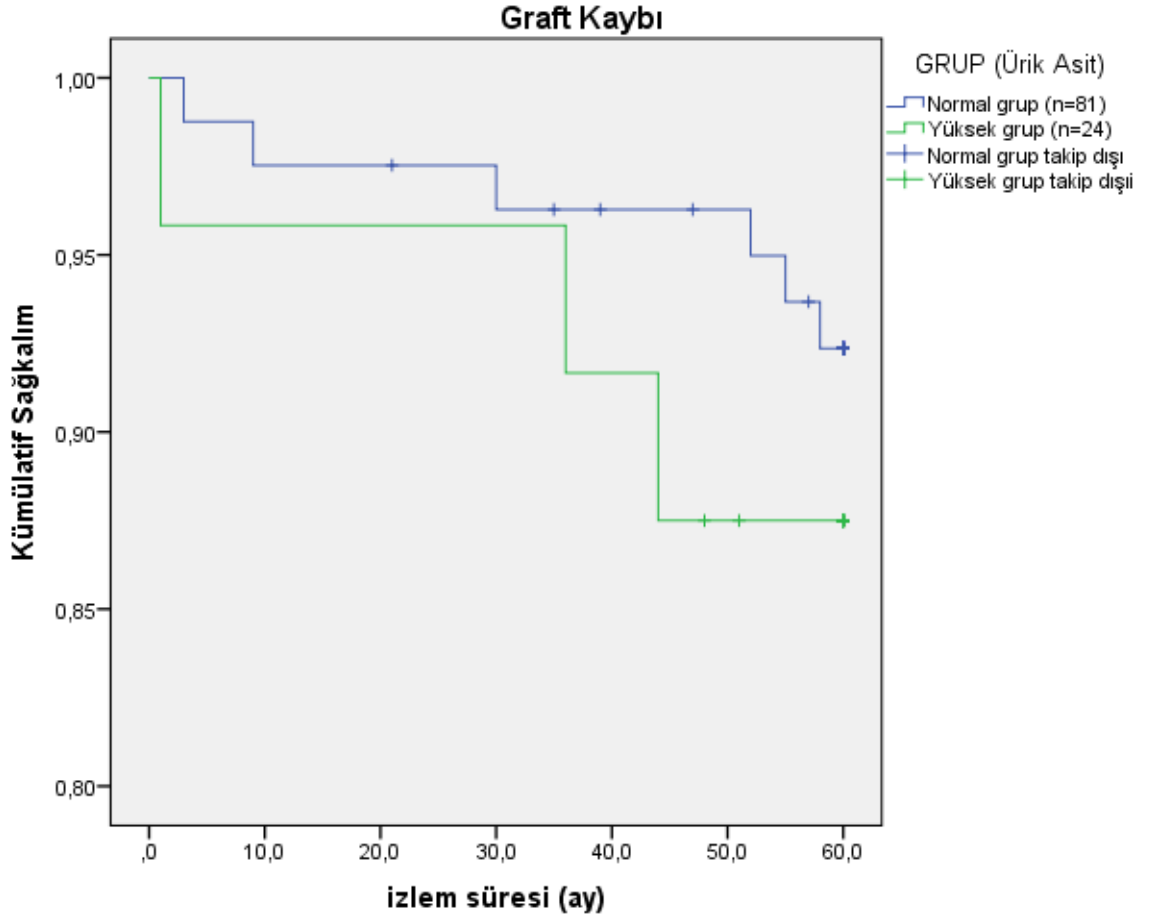
	Ürik Asit Normal	Ürik Asit Yüksek	p
Siklosporin A (ng/mL)	702,8 ± 126,8	638,7 ± 354,9	1,000
Takrolimus (ng/mL)	6,4 ± 1,5	5,9 ± 1,1	0,241
Sirolimus (ng/mL)	6,8 ± 2,5	8,8 ± .	0,180
Everolimus (ng/mL)	4,7 ± 1,5	3,4 ± .	0,384

Hastaların Graft Sağ Kalımı Açısından Değerlendirilmesi

Takip sürecinde 1 kadın hasta gebelik kolestazı ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) nedeniyle yaşamını kaybetmiştir. Toplam 9 hastanın (%8,6) graftını kaybettiği görüldü. İzlem sürecinde 7 hastanın 60 ayı tamamlamadan takibi bıraktığı ve 89 hastanın poliklinik takibine devam ettiği saptandı. Kaplan Meier analizine göre ürik asit normal grupta ortalama graft sağ kalım süresi 58,0±1,0 ay iken ürik asit yüksek grupta 55,8±2,6 ay olarak saptandı (Şekil 12). İki grup arasında yapılan Log Rank analizinde graft sağ kalımı açısından anlamlı fark bulunmadı(p:0,41).

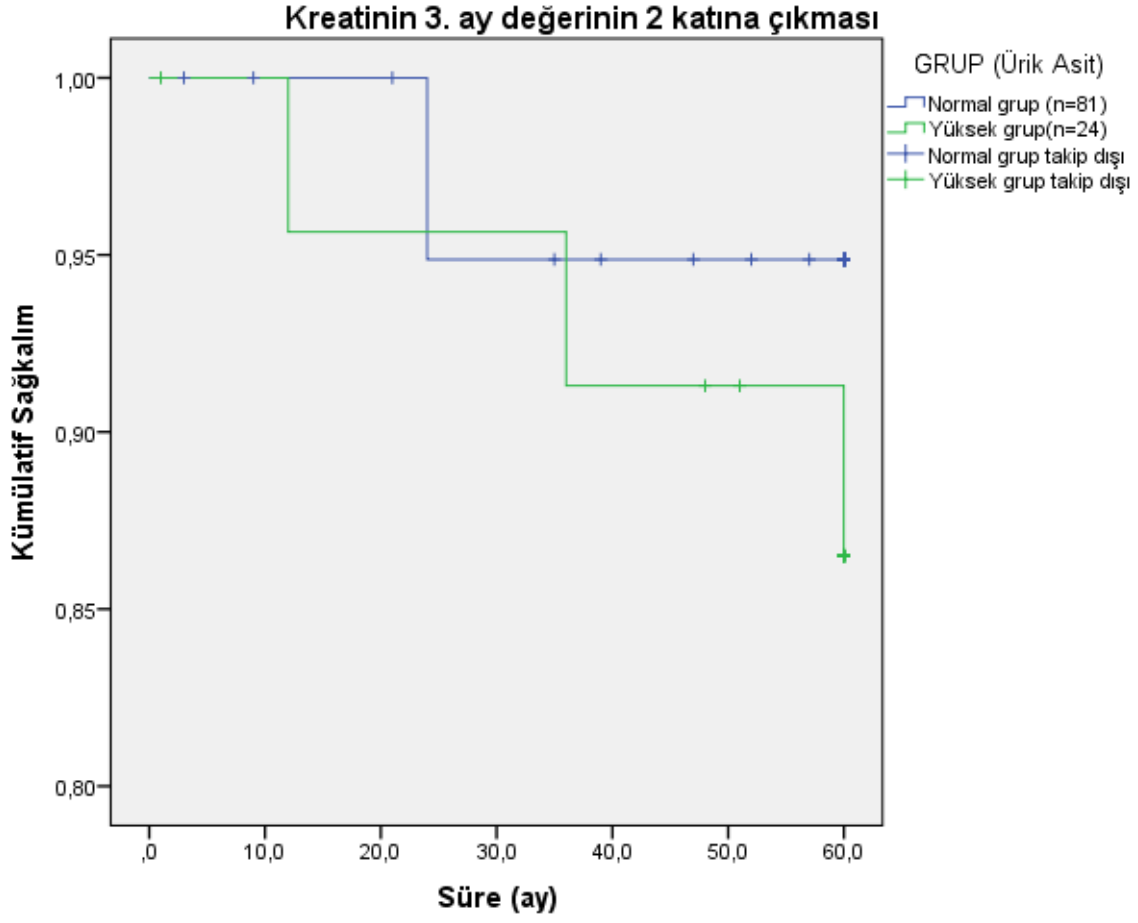
Takipte 3.ay düzeyi baz alınarak hangi hastaların kreatinin düzeyinin iki katına çıktığı ve nakil sonrası kaçınıcı ayda bu durumun gerçekleştiği hesaplandı. 7 hastanın kreatinin seviyesinin takip sürecinde iki katına çıktığı görüldü. Gruplar arasında Log Rank analizine göre kreatininin iki katına çıkması açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,18) (Şekil 13).

Ürik asit yüksek ve normal grubun kreatinin iki katına çıkması veya graft kaybı açısından yapılan karşılaştırmalı Log Rank analizinde anlamlı farklılık bulunmadı(p:0,25) (Şekil 14).



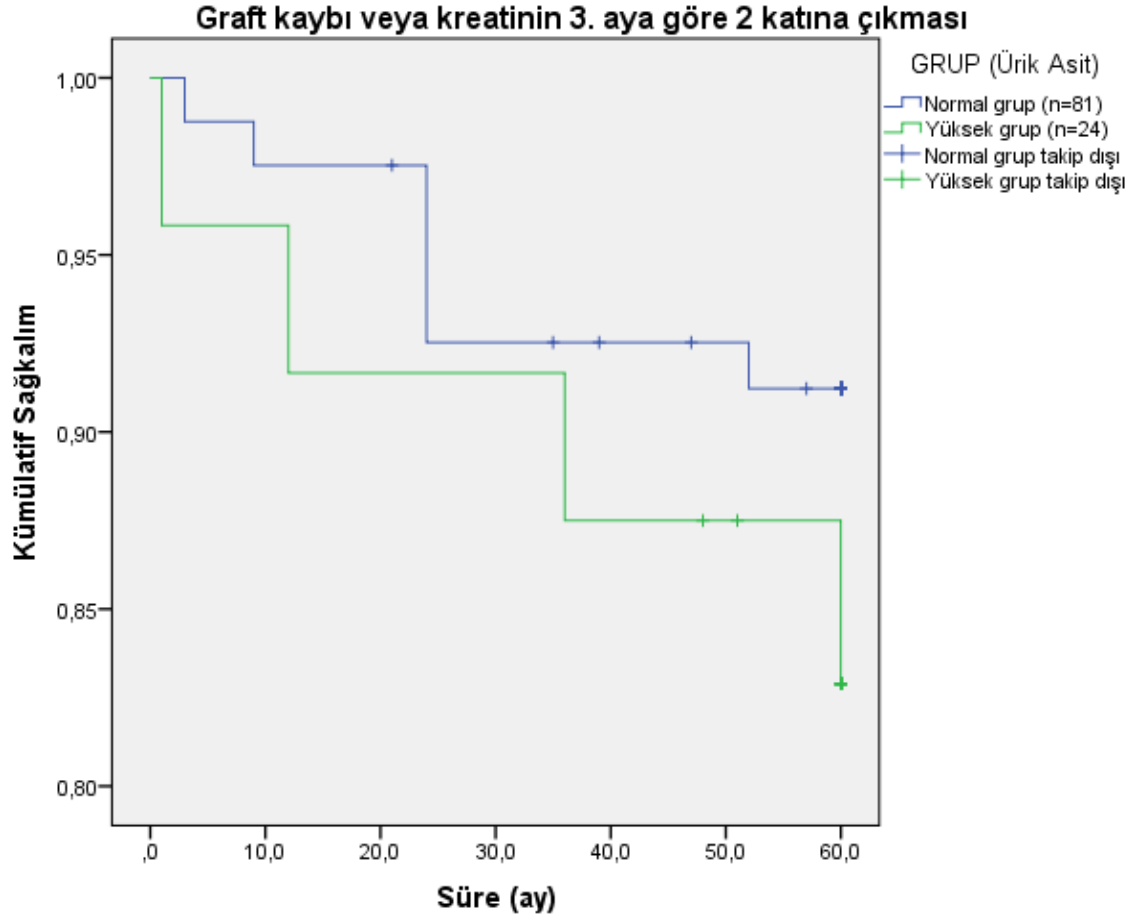
Şekil 12. Hiperürisemik ve normoürisemik grubun graft sağ kalımı analizi.

(Log Rank testi p:0,41)



Şekil 13.Hasta gruplarının kreatinin iki katına çıkması açısından karşılaştırılması.

(Log Rank testi p:0,18)



Şekil 14.Hasta gruplarının graft kaybı veya kreatinin iki katına çıkması açısından karşılaştırılması.

(Log Rank testi p:0,25)

TARTIŞMA

Çalışmamızda böbrek nakli hastalarında serum ürik asit seviyesi yüksekliğini etkileyen faktörleri saptamayı ve ürik asit düzeyi yüksek olan ve olmayan hastalarda hasta sağ kalımını ve böbrek sağ kalımını ortaya koymayı amaçladık. Bu çalışmada, 2007-2011 yılları arasında böbrek nakli yapılan hastaların retrospektif olarak dosyaları incelendi. Çalışmaya alınan toplam 105 hastanın transplantasyon sonrası dönemde ortalama takip süresi 57 ± 10 aydı. Hastalarda hiperürisemi sıklığını %22,9 olarak bulduk.

Bu çalışmada böbrek nakli alıcılarının çoğu erkek cinsiyette, donör tipi çoğunlukla canlı ve kadın cinsiyetteydi.

Nakil sonrası diabetes mellitus gelişme oranı %6,6 bulundu. Hastaların nakil sonrası ortalama BMI 24.9 ± 1 kg/m² bulunarak çoğunlukla normal vücut ağırlığına sahip oldukları gözlemlendi.

Çalışmamızda hiperürisemik grupta kadavra verici oranını daha yüksek bulduk. Ürik asit düzeyi yüksek hastalarda ortalama üre, kreatinin, trigliserit, 3. ve 12. ay kreatinin, 3. ve 12. ay trigliserit ve 12.ay LDL seviyeleri de daha yüksekti. Aynı grupta ortalama kreatinin klirensi, HDL, 3. ve 12. ay kreatinin klirensi anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Hiperürisemik grupta nakil sonrası akut rejeksiyon, erken dönem komplikasyon gelişimi, gecikmiş graft fonksiyonu oranı, biyopsi yapılma oranı ve nakil sonrası hipertansiyon görülme oranı normoürisemik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Böbrek nakli hastaları üzerinde yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalar incelendiğinde ürik asit yüksekliğinin cinsiyet farklılığı ile ilişkisi konusunda farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Çalışmamızda ürik asit düzeyi için kadınlarda 6 mg/dL ve üzeri, erkeklerde 7 mg/dL ve üzeri değerleri hiperürisemi olarak tanımladık. Benzer şekilde Kalantar ve arkadaşlarının 2961 yetişkin renal transplantlı hasta üzerinde hiperürisemi prevalansını belirlemeyi amaçladıkları retrospektif çalışmalarında da erkekler için 7 mg/dL ve kadınlar için 6mg/dL sınır değeri kabul edilerek kadın cinsiyette hiperüriseminin daha sık görüldüğü saptanmıştır (25). Haririan ve arkadaşlarının vericilerin %66,7 oranında kadavra kökenli olduğu toplam 488 renal transplantasyon hastasını retrospektif olarak inceleyerek gerçekleştirdikleri çalışmasında kadınlar için hiperürisemi sınırını 6,5 mg/dL ve erkekler için 7 mg/dL belirlenerek erkek

cinsiyette hiperürisemi daha sık bulunmuştur (26). Kim ve arkadaşlarının 556 renal transplantasyon yapılmış hastayı dahil ettikleri, ürik asit prediktörlerini ve ürik asitin GFR ile ilişkisini orta koymayı amaçladıkları retrospektif çalışmasında da erkek cinsiyet ile ürik asit yüksekliği ilişkili bulunmuştur (27). Han ve arkadaşlarının 2620 böbrek nakli olmuş Kore’li hasta popülasyonunu retrospektif olarak tarayarak hiperüriseminin hasta ve böbrek sağ kalımıyla ilişkisini belirlemeyi amaçladıkları çalışmasında cinsiyet farkı hiperürisemi gelişimiyle ilişkili bulunmamıştır (28). Biz de çalışmamızda transplantasyon sonrası dönemde ürik asit düzeyi yüksek olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet farkını anlamlı bulmadık.

Böbrek verici türünün ürik asit seviyesini etkileyen bir faktör olduğu bilinmektedir. Bandukwala ve arkadaşlarının 450 renal transplantlı hasta üzerinde ürik asitin post transplant kardiyovasküler risk ve allograft disfonksiyonuyla ilişkisini inceledikleri çalışmada kadavradan nakil yapılan hastalarda hiperürisemi daha sık bulunmuştur (29). Yine Min ve arkadaşlarının 281 böbrek nakilli hastayı retrospektif olarak inceleyerek erken dönemde gelişen hiperüriseminin uzun dönem graft sağ kalımıyla ilişkisini belirlemeyi hedeflediği çalışmada kadavradan nakil yapılanlarda hiperürisemi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (30). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kadavradan nakil yapılan hastalarda ürik asit yüksekliği daha sıktı.

Böbrek fonksiyonlarının önemli belirteçleri olan serum kreatinin ve kreatinin klirensinin ürik asitle olan ilişkisi halen araştırma konusudur. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada (28,31,32,33,34), hiperürisemik hasta grubunda kreatinin klirensinin takipte daha düşük seyrettiği ve kreatinin düzeylerinin ise daha yüksek seyrettiği bulunmuştur. Benzer şekilde biz de çalışmamızda 5 yıllık ortalama kreatinin seviyesini, nakil sonrası 3. ve 12. ay kreatinin seviyelerini hiperürisemik grupta hiperürisemik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Nakil sonrası 3. ay, 12. ay ve 5 yıllık ortalama kreatinin klirensini hiperürisemik grupta daha düşük saptadık.

Birçok çalışmada hiperüriseminin hipertansiyon için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (35,36). Weng ve arkadaşlarının 389 böbrek nakli olan hastayı hiperüriseminin graft yetmezliğiyle ilişkisini belirlemek üzere retrospektif olarak inceledikleri çalışmasında hiperürisemik hasta grubunda hipertansiyon görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (37). Malheiro ve arkadaşlarının 302 renal transplantlı hastayı retrospektif olarak inceleyip hiperürisemi prevalansını %42,1 saptadıkları çalışmasında hiperürisemi gelişimi açısından hipertansiyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu, hiperürisemik grupta

hipertansiyon oranının belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (31). Benzer şekilde biz de hastalarımızda nakil sonrası dönemde hiperürisemik grupta hipertansiyonun daha sık olduğunu bulduk.

Dislipidemi, allograft işlevi normal veya normale yakın olsa bile böbrek nakli öncesi ve sonrasında sık görülen bir komplikasyondur. Zhang ve arkadaşlarının 573 böbrek nakilli hastanın en az 3 yıllık takibini retrospektif olarak inceledikleri çalışmasında trigliserid seviyesi, ürik asit seviyesi yüksek hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (32). Malheiro ve arkadaşlarının çalışmasında da dislipideminin ürik asit düzeyi yüksek olan hasta grubunda daha sık olduğu saptanmıştır (31). Benzer şekilde biz de çalışmamızda hiperürisemik grupta trigliserid ve 12. aydaki LDL kolesterol seviyelerini daha yüksek, HDL kolesterol seviyesini daha düşük saptadık.

Chung ve arkadaşlarının böbrek nakli olan hastalarda erken dönemde gelişen ürik asit yüksekliğinin graft fonksiyonları üzerine etkisini incelemek üzere 351 hastayı retrospektif inceledikleri çalışmasında gecikmiş graft fonksiyonu ve akut rejeksiyon gibi erken dönem komplikasyonları hiperürisemik grupta daha yüksek oranda bulmuştur (38). Benzer şekilde Zhang ve arkadaşları nakil sonrası rejeksiyon ve enfeksiyon oranını hiperürisemik grupta daha yüksek oranda bulmuştur (32). Biz de çalışmamızda hiperürisemik hasta grubunda erken dönemde rejeksiyon ve gecikmiş graft fonksiyonu görülme oranını anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Kim ve arkadaşlarının eGFR değeri 60mL/dk üzerinde olan 356 böbrek nakli hastası üzerinde gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmasında hiperürisemi graft sağ kalımı ile anlamlı olarak ilişkilendirilememiştir (39). Öte yandan Gerhardt ve arkadaşlarının böbrek nakli olan hastalarda hiperglisemi ve hiperüriseminin uzun dönemde graft fonksiyonlarına etkisini incelemek üzere 350 hastayı retrospektif olarak incelediği bir çalışmada ürik asit seviyesinin graft survisinin bir prediktörü olduğu ve hiperürisemik hasta grubunda normoürisemik hasta grubuna göre nakil sonrası 2, 4 ve 5 yıllık graft survisinin anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (40). Biz de çalışmamızda ürik asit ile renal fonksiyonları ilişkili bulduk fakat graft sağ survisi açısından ürik asit normal ve yüksek hasta grupları arasında anlamlı fark saptamadık.

Çalışmamızın limitasyonlarından bahsetmek gerekirse öncelikle hasta sayımızın az olması tip 2 istatistik hataya neden olmuş olabilir. Retrospektif bir çalışma olduğu için çalışmada inceleyebildiğimiz parametreler hastaların tıbbi kayıtlarındaki verilerle sınırlıdır. Hasta sayımızın az olması nedeniyle ürik asit yüksekliğinin hasta sağ kalımıyla ilişkisini değerlendiremedik. İkinci olarak ta hasta sayımızın az olması ve veri eksikliği nedeniyle ürik asit ile kardiyovasküler hastalık ilişkisini inceleyemedik.

Sonuç olarak böbrek nakli yapılan hastalarda nakil sonrası ürik asit yüksekliği sık karşılaşılan bir durumdur. Çalışmamızda ürik asit yüksekliğini %22,9 olarak bulduk. Kadavradan nakil yapılan hastalarda hiperürisemi daha sık bulundu. Ürik asit yüksekliği graft fonksiyonlarıyla yakın ilişkilidir. Çalışmamızda kreatinin ve kreatinin klirensi hiperürisemik hasta grubunda böbrek nakli sonrası 5 yıllık dönem içerisinde daha kötü seyretti. Ayrıca trigliserit ve LDL gibi kardiyovasküler risk faktörleri hiperürisemik grupta daha yüksek, HDL ise daha düşük bulundu. Ürik asit yüksekliği ile graft sağ kalımı, hasta sağ kalımı ve kardiyovasküler olayları inceleyebilmek için daha geniş hasta popülasyonu ile daha uzun izlem süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. SÜLEYMANLAR, G. (2007). *Kronik Böbrek Hastalığı ve yetmezliği: tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 3(38), 1-7.
2. KDIGO, C. K. D. Work Group. *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl*, 2013, 3.1: 1-150.
3. *Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry'si Registry 2017*. Ankara : Türk Nefroloji Derneği, 2018.
4. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. *Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. British medical journal*. 1973 ve [PubMed], 1:449–451. [PMC free article].
5. Fang, J., & Alderman, M. H. (2000). *Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. Jama*, 283(18), 2404-2410.
6. Verdecchia, P., Schillaci, G., Reboldi, G., Santeusano, F., Porcellati, C., & Brunetti, P. (2000). *Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. Hypertension*, 36(6), 1072-1078.
7. Short, R. A., Johnson, R. J., & Tuttle, K. R. (2005). *Uric acid, microalbuminuria and cardiovascular events in high-risk patients. American journal of nephrology*, 25(1), 36-44.
8. Feig, D. I., Kang, D. H., & Johnson, R. J. (2008). *Uric acid and cardiovascular risk. New England Journal of Medicine*, 359(17), 1811-1821.
9. Navaneethan, S. D., & Beddhu, S. (2008). *Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(4), 1260-1266.
10. Khosla, U. M., Zharikov, S., Finch, J. L., Nakagawa, T., Roncal, C., Mu, W., ... & Johnson, R. J. (2005). *Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. Kidney international*, 67(5), 1739-1742.
11. Kato, M., Hisatome, I., Tomikura, Y., Kotani, K., Kinugawa, T., Ogino, K., ... & Somers, V. K. (2005). *Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. The American journal of cardiology*, 96(11), 1576-1578.
12. Gersch, C., Palii, S. P., Kim, K. M., Angerhofer, A., Johnson, R. J., & Henderson, G. N. (2008). *Inactivation of nitric oxide by uric acid. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 27(8), 967-978.
13. Kanellis, J., Watanabe, S., Li, J. H., Kang, D. H., Li, P., Nakagawa, T., ... & Johnson, R. J. (2003). *Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase*.

14. Kang, D. H., Han, L., Ouyang, X., Kahn, A. M., Kanellis, J., Li, P., ... & Endou, H. (2005). Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *American journal of nephrology*, 25(5), 425-433.
15. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516.
16. Ryu, E. S., Kim, M. J., Shin, H. S., Jang, Y. H., Choi, H. S., Jo, I., ... & Kang, D. H. (2013). Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*.
17. Verzola, D., Ratto, E., Villaggio, B., Parodi, E. L., Pontremoli, R., Garibotto, G., & Viazzi, F. (2014). Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4. *PLoS One*, 9(12), e115210.
18. Sanchez-Lozada, L. G., Tapia, E., Santamaria, J., Avila-Casado, C., Soto, V., Nepomuceno, T., ... & Herrera-Acosta, J. (2005). Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney inte.*
19. Siu, Y. P., Leung, K. T., Tong, M. K. H., & Kwan, T. H. (2006). Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *American Journal of Kidney Diseases*, 47(1), 51-59.
20. Giordano, C., Karasik, O., King-Morris, K., & Asmar, A. (2015). Uric acid as a marker of kidney disease: review of the current literature. *Disease markers*, 2015.
21. Perico, N., Codreanu, I., Caruso, M., & Remuzzi, G. (2005). Hyperuricemia in kidney transplantation. In *Hyperuricemic Syndromes: Pathophysiology and Therapy* (Vol. 147, pp. 124-131). Karger Publishers.
22. Spartà, G., Kemper, M. J., & Neuhaus, T. J. (2006). Hyperuricemia and gout following pediatric renal transplantation. *Pediatric Nephrology*, 21(12), 1884-1888.
23. Haririan, A., Noguiera, J. M., Zandi-Nejad, K., Aiyer, R., Hurley, H., Cooper, M., ... & Weir, M. R. (2010). The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*, 89(5), 573-579.
24. Eyupoglu, S., Eyupoglu, D., Kendi-Celebi, Z., Akturk, S., Tuzuner, A., Keven, K., & Sengul, S. (2017, April). Risk Factors of Hyperuricemia After Renal Transplantation and Its Long-term Effects on Graft Functions. In *Transplantation proceedings* (Vol. 49, .
25. Kalantar, E., Khalili, N., Hossieni, M. S., Rostami, Z., & Einollahi, B. (2011, March). Hyperuricemia after renal transplantation. In *Transplantation proceedings* (Vol. 43, No. 2, pp. 584-585). Elsevier.

26. Haririan, A., Metireddy, M., Cangro, C., Nogueira, J. M., Rasetto, F., *Coop Association of serum uric acid with graft survival after kidney transplantation:: a time- varying analysis. American Journal of Transplantation, 11(9), 1943-1950.*
27. Kim, K. M., Kim, S. S., Yun, S., Lee, M. S., Han, D. J., Yang, W. S., ... & Park, S. K. (2011). *Uric acid contributes to glomerular filtration rate deterioration in renal transplantation. Nephron Clinical practice, 118(2), c136-c142.*
28. Han, M., Lee, J. P., Park, S., Kim, Y., Kim, Y. C., Ahn, C., ... & Kim, Y. S. (2017). *Early onset hyperuricemia is a prognostic marker for kidney graft failure: Propensity score matching analysis in a Korean multicenter cohort. PloS one, 12(5), e0176786.*
29. Bandukwala, F., Huang, M., Zaltzman, J. S., Nash, M. M., & Prasad, G. R. (2009). *Association of uric acid with inflammation, progressive renal allograft dysfunction and post-transplant cardiovascular risk. The American journal of cardiology, 103(6), 867-8.*
30. Min, S. I., Yun, I. J., Kang, J. M., Park, Y. J., Min, S. K., Ahn, C., ... & Ha, J. (2009). *Moderate-to-severe early-onset hyperuricaemia: a prognostic marker of long-term kidney transplant outcome. Nephrology Dialysis Transplantation, 24(8), 2584-2590.*
31. Malheiro, J., Almeida, M., Fonseca, I., Martins, L. S., Pedroso, S., Dias, L., ... & Cabrita, A. (2012, October). *Hyperuricemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. In Transplantation proceedings (Vol. 44, No. 8, pp. 2369-2372).*
32. Zhang, K., Gao, B., Wang, Y., Wang, G., Wang, W., Zhu, Y., ... & Fu, Y. (2015). *Serum Uric Acid and Renal Transplantation Outcomes: At Least 3-Year Post-transplant Retrospective Multivariate Analysis. PloS one, 10(7), e0133834.*
33. Kim, K. M., Kim, S. S., Yun, S., Lee, M. S., Han, D. J., Yang, W. S., ... & Park, S. K. (2011). *Uric acid contributes to glomerular filtration rate deterioration in renal transplantation. Nephron Clinical practice, 118(2), c136-c142.*
34. Akalin, E., Ganeshan, S. V., Winston, J., & Muntner, P. (2008). *Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. Transplantation, 86(5), 652-658.*
35. Forman, J. P., Choi, H., & Curhan, G. C. (2009). *Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. Archives of internal medicine, 169(2), 155-162.*
36. Culjak, Z., Radic, J., & Kovacic, V. (2018). *Prevalence And Risk Factors Of Resistant Hypertension In The Renal Transplant Recipient. Journal of Hypertension, 36, e48.*
37. Weng, S. C., Shu, K. H., Tarng, D. C., Cheng, C. H., Chen, C. H., Yu, T. M., ... & Wu, M. J. (2014, March). *Uric acid is highly associated with kidney allograft survival in a time-varying analysis. In Transplantation proceedings, 2, Elsevier, Vol. 46, pp. 505-510.*

38. Chung, B. H., Kang, S. H., Hwang, H. S., Choi, B. S., Park, C. W., Kim, Y. S., ... & Yang, C. W. (2011). *Clinical significance of early-onset hyperuricemia in renal transplant recipients. Nephron Clinical Practice, 117(3), c276-c283.*
39. Kim, K. M., Kim, S. S., Han, D. J., Yang, W. S., Park, J. S., & Park, S. K. (2010, November). *Hyperuricemia in kidney transplant recipients with intact graft function. In Transplantation proceedings (Vol. 42, No. 9, pp. 3562-3567). Elsevier.*
40. Gerhardt, U., Grosse Hüttmann, M., & Hohage, H. (1999). *Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long- term transplant survival in kidney transplant recipients. Clinical transplantation, 13(5), 375-379.*

