



Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan Hastalarda Akut Atağın Şiddeti ile Ürik Asit ve Ürik Asit Kreatinin Oranı Arasındaki İlişki

The Relationship of Acute Exacerbation Severity with Uric Acid and Uric Acid to Creatinine Ratio in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Sinem Özbay Özyılmaz*, İsa Özyılmaz, Osman Akın Serdar*, Esra Uzaslan**

Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut atağında hipoksemi, sistemik inflamasyon gibi nedenler ile birçok sistemik etkiler meydana gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, KOAH akut atak ile hastaneye başvuran hastaların ürik asit, ürik asit kreatinin oranının araştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine, Mayıs 2011 ile Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran ve GOLD Tanı ve Tedavi Rehberi kriterlerine göre KOAH tanısı alan, KOAH akut ataklı olgularda ürik asit düzeyleri ve ürik asit kreatinin oranının araştırıldığı 25 hasta alındı. Hastaların arteriyel kan gazları hafif, orta, ileri derece hipoksemi olarak üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Arteriyel kan gazı parametrelerinde hipoksemi sınıflamasına göre olguların sırasıyla ürik asit ve ürik asit/kreatinin ortalama değerleri hafif derece hipoksemiye sahip olanlarda 5.7 ± 2.09 mg/dl ve 7.32 ± 3.0 ; orta derece hipoksemiye sahip olanlarda 6.4 ± 2.1 mg/dl ve 7.01 ± 2.9 ; ileri derecede hipoksemiye sahip olanlarda 6.7 ± 2.0 mg/dl ve 9.1 ± 1.8 olarak saptandı. Üç gruptaki ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamasına (sırasıyla $p=0.97$ ve 0.76) rağmen, hipoksemi değerlerinin artması ile ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerlerinin yükseldiği görüldü.

Sonuç: Sistemik bir hastalık olan KOAH'ın akut alevlenme döneminde hipoksemi arttıkça ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının istatistiksel olarak etkilenmediği fakat hipoksemi değerlerinin artması ile ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerlerinin yükseldiği görülmüştür. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 147-50*)

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alevlenme, ürik asit, ürik asit kreatinin oranı

Abstract

Aim: Acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may result in a lot of systemic consequences due to hypoxemia and systemic inflammation. We investigated uric acid levels and uric acid to creatinine ratio in COPD patients developing acute exacerbation.

Methods: We included 25 patients who had been admitted with acute exacerbation of COPD according to the GOLD diagnosis and treatment guidelines between May and December 2011. Uric acid and creatinine levels were recorded from blood samples of the patients.

Results: Average uric acid and uric acid to creatinine ratio values were 5.7 ± 2.09 mg/dl and 7.32 ± 3.0 in patients with mild hypoxemia, 6.4 ± 2.1 mg/dl and 7.01 ± 2.9 in those with moderate hypoxemia, and 6.7 ± 2.0 mg/dl and 9.1 ± 1.8 in those with severe hypoxemia, respectively. While no statistically significant correlation was found between uric acid levels and uric acid to creatinine ratio in the three groups ($p=0.97$, $p=0.76$, respectively), these values were found to increase along with increasing severity of hypoxemia.

Conclusion: Uric acid levels and the ratio of uric acid to creatinine remained unchanged while severity of hypoxemia increased during acute exacerbations of COPD, however, these values were found to increase with increasing severity of hypoxemia. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 147-50*)

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, uric acid, uric acid/creatinine ratio

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İsa Özyılmaz

Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye. Tel.: +90 212 692 20 00 E-posta: isaoyilmaz@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 01 Şubat 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04 Mart 2013

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital, published by Galenos Publishing.

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), başta sigara olmak üzere akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara anormal kronik inflamatuvar cevabına bağlı tamamen geri dönüşümü olmayan hava akımı kısıtlaması ve tekrarlayan akut alevlenmeler ile karakterize bir hastalıktır. Zaman içinde ventilasyonun ve kan akımının dengesiz dağılımına bağlı olarak gelişen hipoksemi, özellikle alevlenmeler esnasında şiddetlenir (1).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, KOAH'ın sistemik etkiler olarak adlandırılan akciğer dışı bulgularının olduğu tanımlanmıştır. Bu etkilerin bilinmesi, hastalığın tedavisi ve izlenmesinde veya yönetiminde prognostik öneme sahiptir (2). Serum ürik asit (ÜA) düzeyi pürin katabolizmasının son ürünüdür ve hipoksemiye neden olan durumlar pürin yıkılımının tetikleyicisidir. Renal fonksiyonlara bağlı olası serum ÜA seviyesi değişikliklerinin etkisini nötralize etmek için kreatinine oranlanarak düzeltme yapıldığında elde edilen ÜA/Kreatinin (ÜA/Kr) oranı hipoksiye bağlı anaerobik değişiklikleri göstermede ÜA seviyesinden daha duyarlıdır. ÜA/Kreatinin oranının KOAH, siyanotik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, pulmoner tromboembolizm gibi hipoksemiye ortaya çıkaran hastalıklarda artmış olduğu gösterilmiştir (3,4). Bu çalışmanın amacı, KOAH'lı hastalarda akut atağın şiddeti ile ürik asit ve ürik asit kreatinin oranı arasındaki ilişki araştırmaktır.

Yöntemler

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne, Mayıs 2011 ile Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran ve GOLD Tanı ve Tedavi Rehberi kriterlerine göre KOAH tanısı alan 25 KOAH akut ataklı hasta alındı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28 Haziran 2011 tarihinde 2011-14/14 karar numarası ile onaylanmıştır. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Serum ürik asit seviyesini etkileyebilecek hastalığı olan (malignite, hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzim eksikliği, kronik böbrek yetmezliği, gut, psoriasis), ilaç kullanan (salisilat, tiyazid grubu diüretikler, allopürinol, sitotoksik ilaçlar, etambutol ve pirazinamid vs), alkol tüketen, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayı kabul etmeyen olgular çalışmadan dışlandı.

Hastalar KOAH yönünden anamnez, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi, arter kan gazı (AKG) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile değerlendirildi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi olan ve CRP düzeyi normal değerlerin üst sınırından yüksek olan hastalar servise yatırılarak izlendi. Hastaların boy, kilo ölçümleri yapılarak kg/boy² (kg/m²) formülüyle beden kitle indeksleri hesaplandı. Olguların AKG'si yatışlarının 1. günü içinde en az 30 dakika oda havası solurken, radial arterinden heparinli enjektör ile 2

cc kan alınarak, otuz dakika içinde NOVA Biomedical Stat Profile Critical Care Xpress kan gazı cihazı ile değerlendirildi. Olgulara AKG parametrelerindeki PaO₂ değerlerine göre hipoksemi sınıflaması yapıldı. Arteriyel parsiyel oksijen basıncı 60 ile 80 mmHg arasında olanlar hafif derecede hipoksemi, 40 ile 59 mmHg arasında olanlar orta derecede hipoksemi, 40 mmHg'nin altında olanlar ise ileri derecede hipoksemi olarak kabul edildi (5). Olguların yine yatışının 1. gününde alınan 2 cc'lik venöz kanda, serum ürik asit ve kreatinin ölçümleri yapıldı. Tüm olguların serum ürik asit kreatinin oranı hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde, Windows için SPSS 11.5 sürümü paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanıldı. Değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Sonuçlar %95 güven aralığında verildi ve p<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma akut alevlenme nedeniyle yatışı yapılan toplam 25 KOAH'lı olgu üzerinden yapıldı. Olguların demografik özellikleri, ürik asit ve ÜA/Kr değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Arteriyel kan gazı parametreleri ve doku oksijen satürasyon değerleri Tablo 1'de açıklanmıştır.

Arteriyel parsiyel oksijen basıncı sınıflamasına göre hafif derecede hipoksemiye sahip olan 11, orta derecede hipoksemiye sahip olan 11, ileri derecede hipoksemiye sahip olan 3 olgu bulundu. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂'si 60-80 mmHg arasındaki olguların ürik asit ve asit/kreatinin değerleri sırasıyla ortalama 5.72±2.09 mg/dl,

Tablo 1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve arteriyel kan gazı ölçümlerinin dağılımı

	En alt-En üst	Ortalama±SS†
Yaş (yıl)	52-82	67.7±8.8
Cinsiyet (E/K)		22/3
VKİ *(kg/m ²)	18.3-36.7	27.4±5.4
Ürik asit (mg/dl)	3.6-9.7	6.1±2.0
Ürik asit/Kreatinin	2.5-14.5	7.38±2.85
pH‡	7.27-7.44	7.38±0.04
PaCO ₂ (mmHg)†	34-68	48.77±11.41
PaO ₂ (mmHg)‡	31.6-80	57.31±12.30
SaO ₂ (%)§	72-96	88±6.83

*: Vücut kitle indeksi, †: Standart sapma, ‡: Kan asit-baz sabiti, ‡: Arteriyel kan parsiyel karbondioksit basıncı, ‡: Arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı, §: Kan oksijen satürasyonu yüzdesi

Tablo 2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut ataktaki olguların serum ürik asit, ürik asit/kreatinin oranı ve PaO₂ arasındaki ilişki

Hipoksemi derecesi (PaO ₂ *) (mmHg)	Olgu sayısı	En alt-En üst	Ürik asit düzeyi (mg/dl) Ortalama±SS†	En alt- En üst	Ürik asit/kreatinin Ortalama±SS†
60-80	11	1.9-7.4	5.72±2.09	2.7-14.5	7.32±3.00
40-59	11	3.6-10	6.42±2.18	2.5-12.5	7.01±2.90
<40	3	4.9-9	6.73±2.00	7-10.3	9.10±1.80
		p	0.97		0.76

One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. *: Arteriyel kan parsiyel oksijen basıncı, †: Standart sapma

7.32±3.00 idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂'si 40-59 mmHg arasındaki olguların ürik asit ve asit/kreatinin değerleri sırasıyla ortalama 6.42±2.18 mg/dl, 7.01±2.90 idi. Arteriyel kan gazı parametrelerinde PaO₂'si 40 mmHg altındaki olguların ürik asit ve asit/kreatinin değerleri sırasıyla ortalama 6.73±2.00 mg/dl, 9.10±1.80 idi. Üç gruptaki ortalama ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamasına (sırasıyla p=0.97 ve 0.76) rağmen, hipoksemi değerlerinin artması ile özellikle ürik asit düzeyleri ve ürik asit/kreatinin değerlerinin yükseldiği görüldü (Tablo 2).

Tartışma

İnsanlarda pürin yıkılımının son ürünü ÜA'dır ve ksantin dehidrogenaz enziminin katalize ettiği oksidasyon reaksiyonu sonucunda ksantinden oluşur (4). Hipoksik durumlarda, hücrenin oksijen ihtiyacı yetersiz kaldığından adenosin difosfattan (ADP) ATP oluşumu bozulur ve ATP ADP'ye indirgenir, ortamdaki adenosin monofosfat (AMP) miktarı artar. Bu durum pürin nükleotid yıkılım ara ürünlerinin (adenozin, inozin, hipoksantin, ksantin) ve pürin katabolizmasının son ürünü olan ÜA'nın salınımına neden olur (3,4).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan akut ataklı 48 hastada yapılan bir çalışmada, arter kan gazı parametrelerine göre akut atak ciddiyeti fazla olan hastalarda serum ÜA düzeyleri çok yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda ciddi hava yolu kısıtlılığı, hipoksemi ve hiperkapni olduğu görülmüştür. KOAH akut atakta ürik asit ve hiperkapni arasında belirgin derecede yüksek korelasyon saptanmış ve KOAH akut ataktaki hiperkapnik hastalarda ve KOAH'ın ciddiyetini belirlemede serum ürik asit düzeylerinin iyi bir göstere olabileceği sonucuna varılmıştır (6).

Aida ve ark. genel toplumda yaptıkları bir çalışmada zorlu vital kapasite ve 1. saniyedeki zorlu ekspiryum kapasitesi değerlerinin serum ürik asit seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve bu değerler azaldıkça ürik asit seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (7). Dülger ve ark., KOAH akut atak ile gelen hipoksik hastalarda serum ürik asit düzeyinin yüksek

olduğunu ve bunun tedavi ile düştüğünü göstermişlerdir (8). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut atak tedavisinde kan gazı değerleri ve serum ürik asit değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır.

Çalışmalarda, hiperüriseminin çoğunlukla erkeklerde (%92) ve 50 yaşın üzerinde (%69) olduğu gösterilmiştir. Hiperürisemiye eşlik eden en sık hastalık hipertansiyon olmakla birlikte, KOAH'ın da eşlik ettiği saptanmıştır (8). Çalışmamızda da benzer olarak olguların büyük çoğunluğu erkek (%88) ve vakaların tümü 50 yaş üzerindeki hastalardan oluşmaktaydı. Serum ÜA düzeyinin tek başına hipoksemiye göstermedeki etkinliği renal fonksiyonlardan etkilenmesinden dolayı negatif özellik oluşturmaktadır. Hipoksemik hastaların şiddetini ve mortalitesini belirlemede ÜA kullanımına göre ÜA/Kr oranını kullanmanın daha yararlı olacağı gösterilmiştir (9,10). Saito ve ark. 18 uyku apne sendromu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada ÜA/Kr oranının uyku apne ile ilişkili doku hipoksisini gösteren iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (11). Kadowaki ve ark. restriktif akciğer hastalığı olup invazif olmayan aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile tedavi edilen hastaların ÜA seviyelerindeki değişikliği araştırmışlar ve %62'sinde (18/29) ÜA/Kr oranının NIPPV tedavisinden sonra azaldığını saptamışlardır. Serum ÜA/Kr seviyelerinde azalma olan hastalar azalma olmayanlarla karşılaştırıldığında, ilk grupta çok daha az hastada kronik solunum yetmezliği alevlenmesi görülmüştür. Bu nedenle ÜA seviyelerinin kronik solunum yetmezliği alevlenmesi olan ve NIPPV tedavisi alan hastalarda faydalı bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (12).

KOAH akut atakta hipoksemisinin ÜA düzeyine olan etkisi, son zamanlardaki çalışmalarda artarak daha çok değerlendirilmiştir. Birçok çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırılmış KOAH akut ataktaki hastalarda serum ÜA seviyelerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (13,14). Güler ve ark. KOAH akut ataktaki hastaların kesim değeri olarak PaO₂ değerini 60 ve PaCO₂ değerini 45 kabul ettikleri bir çalışmada ürik asit düzeyi ile hipoksemi ve hiperkarbisi olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (6). Yine aynı çalışmada KOAH

akut atak ve stabil KOAH'lı hastalarda ÜA ve ÜA/Kr oranı karşılaştırılmış, atak sırasındaki hastalarda bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.

Mateos ve ark. KOAH akut ataktaki hastaların şiddeti ile serum ÜA düzeyleri arasında ilişki olduğunu belirtmiştir (14). Bu çalışmayı destekler şekilde bizim çalışmamızda da hipoksemi sınıflandırılmasına göre hipoksemi arttıkça ÜA ve ÜA/Kr değerlerinin yükseldiği görülmüştür.

Sonuç olarak, KOAH'ın akut alevlenme döneminde hipoksemi arttıkça ÜA ve ÜA/Kr oranının istatistiksel olarak etkilenmediği fakat hipoksemi değerlerinin artması ile ürik asit ve ÜA/Kr değerlerinin yükseldiği görülmüştür.

Kaynaklar

1. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
2. Agustí AGN, Noguera A, Saucedo J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
3. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Shum C. Serum uric acid to creatinine ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2007;185:21-4.
4. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (Updated 2006). http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf
5. Acıcan T. Arter Kan Gazları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3:160-75.
6. Güler A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile tiroid hormonları ve ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2008.
7. Aida Y, Shibata Y, Osaka D, et al. The relationship between serum uric acid and spirometric values in participants in a health check: the Takahata study. *Int J Med Sci* 2011;8:470-8.
8. Dülger H, Uzun K, Özbay B, ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hipoksi göstergesi olarak serum ürik asit düzeyi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2003;1:1-4.
9. Fuso L, Incalzi RA, Pistrelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272-7.
10. Cengiz K, Özer O. Pürin ve pirimidin metabolizma bozuklukları içinde: Sağlık Y, (editör). 3. Baskı. İç Hastalıkları Prensipieri. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2004;2268-71.
11. Saito H, Nishimura M, Shibuya E, et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 2002;122;1686-94.
12. Kadowaki T, Hamada H, Yokoyama A, et al. Significance of serum uric acid in patients with chronic respiratory failure treated with non-invasive positive pressure ventilation. *Intern Med* 2007;69:1-7.
13. Gosker HR, Bast A, Haenen GR, et al. Altered antioxidant status in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Respir Med* 2005;99:118-25.
14. Mateos FA, Gomez PF, Puig JG, Jimenez ML, Ramos TH, Mantilla JG. Enhanced adenine nucleotide degradation in chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen therapy. *Adv Exp Med Biol* 1989;253:333-8.