

Klinik Araştırma

Serum Ürik Asit Seviyelerinin Abdominal Aort Anevrizması Varlığı ile İlişkisi

Yrd.Doç.Dr. Hakan DUMAN*, Yrd.Doç. Dr. Öner KURT**

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı, abdominal aort anevrizmalı hastalarda serum ürik asit seviyelerinin anevrizma varlığı ve derecesi ile ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Abdominal aort anevrizması tanısı olan 101 hasta ve 70 kontrol grubunun retrospektif bir incelemesi yapıldı. Çapı 40-54 mm olan abdominal aort anevrizmalı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta, hastane ve kateterizasyon laboratuvar kayıtları, tomografi görüntüleri ile birlikte gözden geçirildi.

Bulgular: Abdominal aort anevrizmalı hastalar önemli oranda artmış ürik asit, lenfosit-nötrofil oranı, hipertansiyon ve sigara içimi düzeyine sahipti. Abdominal aort anevrizmasının derecesi ile serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönlü orta derecede korelasyon mevcuttu ($r:0,47, p<0,001$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi hipertansiyon ($p=0,01$), nötrofil-lenfosit oranı ($p=0,01$) ve ürik asit ($p=0,001$), sigaranın ($p=0,01$) abdominal aort anevrizmasının bağımsız prediktörleri olduğunu gösterdi.

Sonuç: Serum ürik asit ölçümü, günlük laboratuvar muayenesinde kullanılabilen, kolay ve pratik bir yöntemdir. Bu çalışma, serum ürik asit düzeylerinin abdominal aort anevrizması varlığının bağımsız öngördürücüsü olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, Abdominal aort anevrizması, Nötrofil lenfosit oranı

Relationship Between Serum Uric Acid Levels with Abdominal Aort Aneurysm

Abstract

Objective: The aim of our study was to assess serum uric acid levels in patients with abdominal aortic aneurysm in relation to the extent and grade of aneurysm.

Material and Method: A retrospective review of 101 patients with abdominal aortic aneurysm and 70 control groups was performed. Patients with abdominal aortic aneurysm with a diameter of 40-54 mm were included in the study. Patient, hospital and catheterization laboratory records were reviewed together with tomographic images.

Results: Patients with abdominal aortic aneurysm has significantly increased uric acid, lymphocyte-neutrophil ratio, hypertension and smoking level. There was a significant positive moderate correlation between abdominal aortic aneurysm grade and serum uric acid levels ($r: 0.47, p <0.001$). Multivariable logistic regression analysis showed that abdominal aortic aneurysm was independent predictors of hypertension ($p =0.01$), neutrophil-lymphocyte ratio ($p = 0.01$) and uric acid ($p = 0.001$).

Conclusion: Serum uric acid measurement is an easy and practical method that can be used in everyday laboratory examinations. This study has shown that serum uric acid levels may be independent predictors of abdominal aortic aneurysm presence.

Keywords: Uric acid, Abdominal aortic aneurysm, Neutrophil lymphocyte ratio

* Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Rize. ** Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Rize

Yazışma Adresi: Hakan Duman, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Rize
e-posta: drhakanduman@hotmail.com

Geliş Tarihi: 05.07.2017 Kabul Tarihi: 21.07.2017

Giriş

Birçok epidemiyolojik çalışma serum ürik asit seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu desteklemektedir.^{1,2} Artmış serum ürik asit (ÜA) seviyeleri, kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olan,

obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir.³ Yine artmış serum ÜA düzeylerinin kardiyovasküler mortalite riski ile bağımsız ve anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴ Bununla birlikte, ürik asitin kardiyovasküler hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olup olmadığı

hala tartışmalıdır.^{5,6} Abdominal aorta özellikle yaşlı nüfusta aterosklerotik süreçlerin ortaya çıktığı yaygın bir yerdir. Abdominal aort anevrizması (AAA) aterosklerotik sürecin bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir.⁷ Epidemiyolojik çalışmalar AAA ile yaş, erkek cinsiyet, sigara, hipertansiyon ve düşük HDL-kolesterol seviyeleri gibi risk faktörleri arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır.⁸ Abdominal aort aterosklerotik sürecin ilerlediğini gösteren lokal bir tarama alanı olarak kullanılmaktadır. Bildiğimiz kadarı ile literatürde, serum ÜA düzeyleri ile AAA varlığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda yeni enflamatuvar belirteç olarak değerlendirilen serum ÜA seviyelerinin AAA'sı olan hastalarda anevrizma varlığı ve derecesi ile ilişkisini araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem

Hasta Popülasyonu

Yerel etik kurulunun onayından sonra, Mart 2012 - Mart 2016 tarihleri arasında kurumumuzda AAA tanısı olan hastaların retrospektif bir incelemesi yapıldı. Çapı 40-54 mm olan AAA'lı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta, hastane ve kateterizasyon laboratuvar kayıtları, tomografi görüntüleri ile birlikte gözden geçirildi. Hastaların demografik özellikleri, ateroskleroz risk faktörleri, hemogram ve biyokimyasal laboratuvar testleri ve tomografik anevrizma çaplarının takip kayıtları analiz için bir veri tabanında saklandı. Alkol tüketen hastalar, primer ya da sekonder nedenlere bağlı olan karaciğer hastaları, daha önce tiazid diüretik tedavisi gören, kronik böbrek yetmezliği, daha önceden yüksek ÜA düzeyi olanlar, gut hastaları çalışmadan dışlandıktan sonra toplamda 171 hasta çalışmaya alındı. Çalışma hastaları (1) AAA grubu (n=101) ve (2) kontrol grubu (n=70) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Veri tabanından, cinsiyet, yaş, komorbiditeler (diyabet, sigara içimi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve ailede koroner arter hastalığı öyküsü), laboratuvar değerleri, hemogram, açlık kan şekeri, lipid profili, ürik asit, böbrek fonksiyonları ve karaciğer enzimleri ile birlikte AAA'ların tomografik kesitsel maksimum çapı değerlendirildi.

Laboratuvar Analizi

Hemoglobin, beyaz küre, ortalama hücre hemoglobin, nötrofil-lenfosit oranı, kırmızı hücre dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayıları, otomatik tam kan sayımı ile Coulter LH 750 Hematoloji Analiz Cihazı (Beckman Coulter, Miami, Florida) nötro-

fil-lenfosit oranı, nötrofillerin toplam sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle ölçülmüştür. Ürik asit için bazal değerleri erkek hastalarda 3,5-7,2 mg/dL, kadın hastalarda 2,6-6 mg/dL idi. Serum ÜA seviyeleri enzimatik ürikaz/peroksidaz yöntemiyle değerlendirilmiştir. AAA çapı Siemens bilgisayarlı tomografi (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir.

İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 18 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ve kategorik değişkenler yüzdeler olarak gösterildi. Sürekli değişken dağılımını değerlendirmek için 1-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki sürekli değişkenler Student *t* testi veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi veya Fisher exact testi ile karşılaştırıldı. AAA bağımsız prediktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Olasılık oranları (OR) %95 güven aralığında sunulmuştur. Korelasyon analizleri Pearson veya Spearman testleri kullanılarak uygulandı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "*p*" değeri ile yorumlandı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli analizde *p* değerleri 0,05'in altında saptanan parametreler, çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan tüm gruba bakıldığında yaş ortalaması $65,7 \pm 11$ ve %57,9'u erkek idi. Grupların demografik ve klinik özelliklerine bakıldığında çalışma gruplarındaki hastaların temel klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması tablo 1'de sunulmuştur. Diabetes mellitus, sigara, hiperlipidemi ve aile öyküsü öyküsü gibi ateroskleroz risk faktörlerinin varlığı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$). Hipertansiyon AAA'lı grupta anlamlı derecede farklılık vardı ($p = 0,02$).

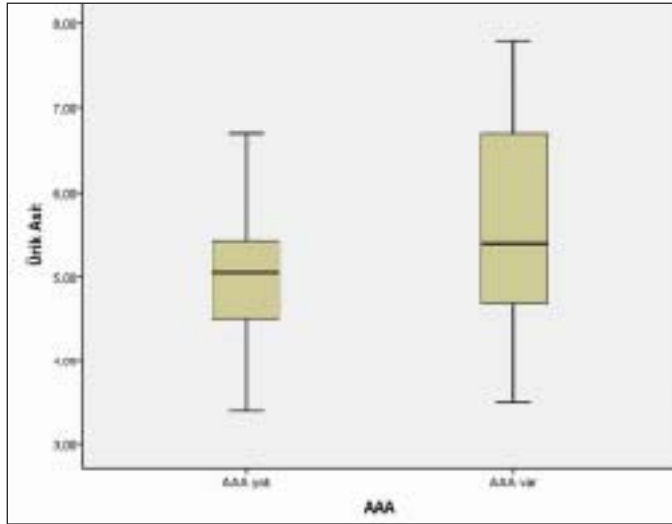
Hemoglobin, ortalama hücre hemoglobin, trombosit sayısı, kırmızı hücre dağılım genişliği, ortalama platelet volümü değerleri AAA ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Açlık kan şekeri, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid ve karaciğer enzimleri her iki grupta benzerdi. Nötrofil/lenfosit oranı AAA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (sırası ile $2,8 \pm 1$; $2,5 \pm 0,8$ $p = 0,02$). Yine iki grup arasında ÜA seviyesi AAA lehine kontrol grubuna

Tablo 1: Abdominal aort anevrizması ve kontrol gruplarının temel klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	AAA Grup (n = 101)	Kontrol Grup (n = 70)	p değeri
Yaş	66,6±10,4	64,3±11,7	0,18
Cinsiyet erkek (%)	58,6	57,4	0,50
Sigara (%)	70,4	29,6	0,04
Hiperlipidemi (%)	44,1	41,4	0,42
Hipertansiyon (%)	48,5	31,4	0,02
Koroner arter hastalığı aile hikayesi (%)	33,7	30	0,36
Diabetes mellitus (%)	20,8	23,5	0,40
Açlık kan şekeri, mg/dL	117±40	115±35	0,70
LDL kolesterol, g/dL	146±14	149±14	0,15
HDL kolesterol, mg/dL	29,4±10	30,7±14	0,21
Trigliserid, mg/dL	200±68	194±71	0,62
Aspartat aminotransferaz, m/L	24(6-85)	23,5(8-72)	0,90
Alanin aminotransferaz, m/L	19(3-49)	20(7-77)	0,60
Beyaz küre, x10 ⁹ /L	7,7±2,4	8,3±2,5	0,15
Hemoglobin, g/dL	13,6±1,6	13,7±2	0,82
Platelet, 10 ⁹ /L	223±80	235±82	0,34
Ortalama platelet volumü, fl	8,4±1,4	8,5±1,5	0,70
Nötrofil - Lenfosit oranı	2,8±1	2,5±0,8	0,02
Ürik asit, mg/dL	5,5±1,1	4,9±0,7	0,001

AAA: Abdominal Aort Anevrizma, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 5,5±1,1; 4,9±0,7 p= 0,001) (Şekil 1).



Şekil 1: Abdominal aort anevrizmasına göre ürik asit değerleri

Kadınlarda ve erkeklerde ürik asit seviyesi birbirine benzerdi (sırasıyla 5,2±1; 5,4±1 p=0,23). Yapılan korelasyon analizinde AAA'nın derecesi ile serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönlü orta derecede korelasyon mevcuttu (r:0.47, p<0,001). AAA'nın prediktörlerini belirlemek için çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Hipertansiyon, nötrofil-lenfosit oranı ve ürik

asit ve sigara çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Buna göre hipertansiyon (olasılık oranı [OO] 0,4, %95 güven aralığı (GA) 0,2-0,9, p=0,01), nötrofil-lenfosit oranı (OO 1,5, %95 GA 1-2,2, p=0,01) ve ürik asit (OO 1,7, %95 GA 1,2-2,4, p=0,001) sigara (OO 0,36, %95 GA 0,17-0,77, p=0,01) AAA için bağımsız prediktörleri idi.

Tartışma

Çalışmamızda AAA'lı hasta grubunda bir enflamatuvar belirteç olan serum ürik asit seviyelerini ve nötrofil-lenfosit oranını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca serum ürik asit seviyeleri ile abdominal aort anevrizmasının boyutu arasında da pozitif yönlü bir korelasyon tespit ettik. Bu ilişki serum ÜA seviyelerinin enflamatuvar vasküler süreçle ilişkisine bağlayabiliriz.

Ürik asit, insanlardaki pürin metabolizmasının son ürünüdür. Mekanizması tam olarak açıklanamasa da artmış ÜA düzeylerinin oksidatif hasara karşı koruma sağlayarak birtakım avantajlar sağladığı düşünülmektedir.⁹ Aterosklerotik sürecin bir sonucu olan AAA, rüptür ile sonuçlanarak masif kanamaya yol açabilecek, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Enflamasyon, aortik arterin mediyalde destriksiyonuna ve aort duvar zayıflığına katkıda bulunur.¹⁰ Birçok çalışma AAA

varlığı ve/veya progresyonu ile ilişkili dolaşımdaki enflamatuvar biyolojik belirteçleri saptamıştır.¹¹ Kaya ve ark.¹² artmış oksidatif stresi yansıtan ürik asit ve gamaglutamil transferaz seviyelerini asenden aort dilatasyonu derecesi ile ilişkili bulmuşlardır. Benzer şekilde, Esen ve ark.¹³ oksidatif stres belirteci olan ÜA seviyelerinin artışı ile artan aort dilatasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da Esen ve ark.¹³ çalışması ile uyumlu olarak multipl regresyon analizinde serum ÜA seviyeleri AAA anevrizması için bağımsız prediktör olarak bulunmuştur. Patetsios ve ark.¹⁴ yapmış oldukları çalışmada aotrik anevrizma durumunda ÜA seviyelerinin belirgin derecede arttığını saptamışlar ve arterdeki artmış ksantin oksidaz aktivitesinin ürik asitin çökmesine ve arter hasarının tetiklenmesine yol açabileceği sonucuna varmışlardır. Daha önce yapılan çalışmalarda serum ÜA seviyeleri ile aort nevrizması arasında ilişki bulunurken AAA olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Biz çalışmamızda serum ÜA seviyelerinde kontrol grubuna göre AAA'lı hastalarda anlamlı derecede farklılık bulduk. Biyokimyasal farmakolojik ve moleküler çalışmalar kardiyovasküler sistemdeki serbest oksijen radikali olarak ksantin oksidoredüktaza vurgu yapmaktadır.¹⁵ Bizim çalışmamız da bulguları ile AAA'lı hastalarda artmış serum ÜA seviyelerinin oksidatif stresin bir belirteci olabileceğini desteklemiştir. Bulgularımızın bir özelliği, AAA'lı hastalarda karşılaşılan nispeten yüksek serum ÜA düzeylerinin hiperürisemi için tanımlanan seviyenin altında olması anlamında ilginçtir. Jin ve ark.¹⁶ ÜA seviyelerini normal aralıkta bile artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulmuşlardır. Ateroskleroz ve abdominal aort anevrizmaları (AAA), hastalık gelişimine katkıda bulunan çevresel ve genetik

risk faktörlerine sahip olarak bilinen multifaktöryel ve poligenik hastalıklardır. AAA hastaları sıklıkla aterosklerozla sahip olduğundan, ateroskleroz AAA için önemli bağımsız bir risk faktörüdür. Bu ilişki nedensel mi yoksa ortak paylaşılan riskin bir sonucu mu tam olarak anlaşılacakla birlikte her ikisi de sigara hipertansiyon gibi aynı risk faktörlerini paylaşmaktadırlar. Birçok çalışmada iki hastalığın hem nedensel hem de ortak risk faktörlerini paylaştığı gösterilmiştir.^{17,18} Serum ÜA seviyeleri son zamanlarda kardiyovasküler risk tahmini için yeni biyolojik belirteçler arasında görülmektedir.¹⁹ Çalışmamızda bildiğimiz kadarıyla daha önce bakılmamış olan AAA ile ÜA seviyelerinin ilişkisini gösterdik. Bununla birlikte, bu çalışmada serum ÜA düzeyleri ve aort çapının uzun süreli izlemi yapılmadığından ÜA düzeyi ile aort dilatasyonunun ilerleyişi arasındaki ilişki gösterilemedi. Bununla beraber çalışmamızda retrospektif bir çalışma olması gibi kısıtlılıklar mevcuttur.

Sonuç

Kardiyovasküler hastalığın birincil önlenmesi, açık olayların gelişmesinden çok daha önce yüksek riskli bireyleri tanımlama yeteneğine bağlıdır. Bu doğru risk sınıflandırmasına duyulan ihtiyacın belirteçleri tespit edilmiştir. Biyobelirteçler, kardiyovasküler olayların yönetimi ile ilgili tanım, öngörü ve karar alma süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada amacımız, serum total ÜA değerlerinin AAA hakkında ek tanısız bilgi sağlayıp sağlayamayacağını araştırmaktır. Bu çalışma, serum ÜA düzeyleri ve HT, nötrofil-lenfosit oranının AAA varlığının bağımsız öngördürücüleri olduğunu göstermiştir.

Kaynaklar

1. Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. Am J Med 1980;68:401-4.
2. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. Am J Cardiol 2002;89:12-7.
3. Burack RC, Keller JB, Higgins MW. Cardiovascular risk factors and obesity: are baseline levels of blood pressure, glucose, cholesterol and uric acid elevated prior to weight gain? J Chron Dis 1985;38:865-72.
4. Fang J, Alderman MH. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality. Jama 2000;283:2404.
5. Djoussé L, Levy D, Cupples LA, Evans JC, D'Agostino RB, Ellison RC. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. Am J Cardiol 2001;87:1196-200.
6. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. Ann Int Med 1999;131:7.
7. Desforjes JF, Ernst CB. Abdominal Aortic Aneurysm. NEJM 1993;328:1167-72.
8. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. Nat Rev Cardiol 2011;8:92-102.
9. Fabbrini E, Serafini M, Baric I, Hazen S, Klein S. Effect of

- plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes* 2014; 63:976-81
10. del Porto F, Proietta M, Tritapepe L, Miraldi F. Inflammation and immune response in acute aortic dissection. *Ann Med* 2010;42:622-29
 11. Golledge J, Tsao P, Dalman R, Norman P. Circulating markers of abdominal aortic aneurysm presence and progression. *Circulation* 2008;118:2382-92.
 12. Kaya A, Kaya Y, Gunaydin ZY, et al. Relationship between Serum Gamma-glutamyl Transferase Levels with Ascending Aortic Dilatation. *Eurasian J Med* 2014;46:89-95.
 13. Esen AM, Akcakoyun M, Esen O, et al. Uric Acid as a Marker of Oxidative Stress in Dilatation of the Ascending Aorta. *Am J Hypertens* 2009;2:149-54.
 14. Patetsios P, Song M, Shutze WP, et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol* 2001;88:188-91.
 15. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555:589-606.
 16. Jin YL, Zhu T, Xu L, et al. Uric acid levels, even in the normal range, are associated with increased cardiovascular risk: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Int J Cardiol* 2013; 168:2238-41.
 17. Saratzis A, Bown MJ. The genetic basis for aortic aneurysmal disease. *Heart* 2014;100:916-22.
 18. Toghiani B, Saratzis A, Liyanage L, Sidloff D, Bown MJ. Genetics of aortic aneurysmal disease. *eLS* 2016;1-10
 19. Wang J, Tan G, Han L, Bai Y, He M, Liu H. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:135-50
-