

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

İSKEMİK İNME ALT TİPLERİNDE SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Özden KAMIŞLI, Sinan GÖNÜLLÜ, Suat KAMIŞLI, Yüksel KAPLAN, Cemal ÖZCAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Nöroloji AD. MALATYA

ÖZET

AMAÇ: Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünü olup, suda çözünen bir antioksidandır. Birçok çalışmada ürik asit yüksekliği ile serebrovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu ve hiperüriseminin prognozu olumsuz etkilediği saptanmıştır. Biz bu çalışmada iskemik inmenin erken döneminde ölçülen serum ürik asit düzeyleri ile iskemik inme alt gruplarındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya Ocak-Aralık 2011 tarihleri arasında İskemik inme tanısı ile takip edilen 237 hasta alındı. İskemik inme alt tipleri Bamford sınıflamasına göre yapıldı. Serebrovasküler hastalığın başlangıcından itibaren ilk 24 saatte hastaneye başvuran hastaların serum ürik asit düzeyleri ve inme alt tipleri arasındaki ilişki incelendi.

BULGULAR: Bu çalışmada ürik asit düzeyleri tüm inme hastalarında yüksek bulunmakla birlikte en fazla yükseklik posterior sirkülasyon infarkt grubunda saptandı. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

SONUÇ: Daha çok sayıda hasta katılımlı çalışmaların hiperüriseminin iskemik inmedeki patogenetik rolüne ve özellikle posterior sirkülasyon inmeleri ile ilişkisine ışık tutacağı düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: İskemik İnme, ürik asit, Bamford sınıflaması.

THE EVALUATION OF SERUM URIC ACID LEVELS IN THE ISCHEMIC STROKE SUBTYPES

ABSTRACT

OBJECTIVE: Uric acid is a water-soluble antioxidant which is the end-product of purine metabolism. Several studies indicated that high levels of serum uric acid increased the risk of cerebrovascular events and some of them reported poor prognosis with increased serum uric acid levels in stroke patients. Our aim was to analyse serum uric acid levels in the early phase of ischemic stroke and determine whether increased levels of uric acid are associated with ischemic stroke subtypes.

MATERIAL and METHODS: 237 patients with ischemic stroke admitted to the study between January 2011 and December 2011. Ischemic stroke subtypes were classified according to Bamford classification. Patients admitted in the the beginning of the first 24 hour of disease were included the study. We compare the serum uric acid levels between stroke subgroups and controls.

RESULTS: We found increased serum uric acid levels in all stroke patients but the most increased levels were in the posterior circulation infarct group. However this elevation was not statistically significant.

CONCLUSION: Future researches should be focus on the pathogenetic mechanism of hyperuricemia as well as examining the role in stroke subtypes especially posterior circulation infarcts.

Key Words: Ischemic stroke, uric acid, Bamford classification.

GİRİŞ

Ürik asit (ÜA); insanlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür ve oksidatif strese karşı koruyucu bir antioksidandır (1). ÜA ekstrasellüler kompartmana sodyum-ürat olarak

çıkar ve böbrek yoluyla atılır. Serum ÜA düzeyi pürin metabolizması ve renal klirens hakkında bilgi verir (2).

Serum ÜA yüksekliği ile trigliserid - kolesterol

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Özden KAMIŞLI İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Nöroloji AD. Malatya

Tel: 0422 3410660 **E-posta:** okamisli@yahoo.com

Geliş Tarihi: 13.08.2012 **Kabul Tarihi:** 02.10.2012

Received: 13.08.2012 **Accepted:** 02.10.2012

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: KAMIŞLI Ö, GÖNÜLLÜ S, KAMIŞLI S, KAPLAN Y, ÖZCAN C. İskemik inme alt tiplerinde serum ürik asit düzeylerinin araştırılması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013; 19 (1): 7-10. doi: 10.5505/tbdhd.2013.52724

Kamışlı ve ark.

yüksekliği, hiperglisemi ve metabolik sendrom arasında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte ÜA yüksekliği; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, renal hastalıklar ve inme gibi birçok hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (2-7). Ayrıca ürik asit yüksekliğinin bu hastalıklarda kötü prognoz belirteci olduğu da bildirilmiştir (1, 5, 6).

Serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyon artışı birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. İskemik immede bazı antioksidan maddelerin azaldığı ve dolayısıyla oksidatif stresin arttığı bilinmektedir (8). İn vivo ve in vitro çalışmalara bakıldığında ürik asidin güçlü bir serbest radikal temizleyicisi olduğu görülmüştür (9). Aterosklerozun erken dönemlerinde antioksidan gibi davranan ürik asidin aterosklerozun geç dönemlerinde paradoksal şekilde prooksidan hale dönüştüğü bildirilmiştir (10). Birçok epidemiyolojik çalışmada ÜA yüksekliğinin inmeye neden olabileceği belirtilmekle birlikte (4, 5, 11), bazı deneysel çalışmalar da ise bunun aksine ürik asidin akut immede yararlı rolünden bahsedilmektedir (10, 12). Ayrıca hipertansiyon ve/veya diabetes mellitusu olan hastalarda ürik asit yüksekliği ile inme geçirme riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu da birçok çalışmada gösterilmiştir (4, 13).

Son yıllarda serum ÜA düzeylerinin iskemik ve hemorajik immedeki rolü araştırılmıştır (1, 5, 14). Ancak inme alt tiplerine göre ÜA seviyesindeki farklılıklar şimdiye kadar çalışılmamıştır. Bu çalışmada amacımız iskemik inmenin erken döneminde ölçülen serum ÜA düzeyleri ile iskemik inme alt gruplarındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak-Aralık 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde iskemik inme tanısı ile takip edilen 237 hasta alındı. Gut hastalığı, polisitemi, böbrek yetmezliği, hemorajik inme ve inmenin başlangıcından 24 saat sonra hastaneye başvuranlar çalışma dışı bırakıldı. İskemik inme alt tipleri Bamford ve ark. larının 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak yaptığı sınıflandırmaya göre yapıldı (15). Hastalar; Total anterior sirkülasyon infarktları (TACİ), parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACİ), posterior sirkülasyon infarktı (POCİ) ve laküner infarktlar (LACİ) olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı.

Tüm hastalara başvurunun ilk 24 saati içinde

tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri (kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), elektrolitler karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon testleri) yapıldı. Serum ürik asit düzeyleri (N: 3,5 – 7,2 mg/dl) incelendi.

Hastaların fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon gibi inme risk faktörleri sorgulandı.

İstatistiksel Analiz için SPSS 16.0 versiyonu kullanıldı. Gruplar arası kıyaslamada Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve değişkenler arasındaki ilişkinin hesaplanmasında $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İskemik inme tanılı 237 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 66'sında total anterior sirkülasyon infarktı (TACİ), 69'unda parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACİ), 31'inde laküner infarkt, 71'inde posterior sirkülasyon infarktı (POCİ) vardı. Kontrol grubu ise 42 sağlıklı kişiden oluşmaktaydı.

Hastaların ortalama yaşı TACİ grubunda $74,12 \pm 13,12$ (43-90), PACİ grubunda $69,18 \pm 14,2$ (36-104), POCİ grubunda $68,22 \pm 15,32$ (26-93), Laküner infarkt grubunda $70,93 \pm 11,92$ (43-93) ve kontrol grubunda $62,28 \pm 13,70$ (42-90) olarak saptandı. Hastaların kadın erkek oranları TACİ grubu için 38/28, PACİ grubu için 36/33, laküner infarkt grubu için 17/14, POCİ grubu için 31/40 ve kontrol grubu için 15/27 idi.

Hastaların ilk 24 saatte bakılan serum ürik asit düzeyleri gruplar için sırasıyla TACİ $5,42 \pm 3,08$ mg/dL (2-23 mg/dL), PACİ $5,64 \pm 2,83$ mg/dL (2,4-24 mg/dL), laküner infarkt $5,63 \pm 1,56$ mg/dL (3,4 – 9,9 mg/dL), POCİ $6,26 \pm 2,53$ mg/dL (1,6-12,3 mg/dL) ve kontrollerde $4,93 \pm 1,60$ mg/dL (1,5-8 mg/dL). Tablo 1 de hastaların demografik verileri, klinik özellikleri ve ürik asit düzeyleri belirtilmiştir. Serum ürik asit düzeyleri tüm inme alt gruplarında kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmadı. Serum ürik asit düzeyi POCİ grubunda en yüksekti, daha sonra sırasıyla laküner infarkt, PACİ ve TACİ grupları gelmekteydi. İnme alt grupları arasında serum ürik asit düzeyleri POCİ grubunda diğer gruplardan yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık yoktu. Serum ürik asit düzeyleri kadın hastalar ve erkek hastalar olarak karşılaştırıldı

zaman erkeklerde serum ürik asit seviyesi yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Risk faktörleri incelendiğinde; hastaların % 57' sinde hipertansiyon, % 34' ünde diabetes mellitus, %30' unda koroner arter hastalığı, % 11' inde bilinen hiperlipidemi öyküsü, % 10' unda geçirilmiş inme öyküsü ve % 12 sinde atrial fibrilasyon saptandı. Hipertansiyon (%35) ve diabetes mellitus (%23) görülme oranları POCI grubunda diğer gruplardan daha yüksekti. Koroner arter hastalığının en yüksek oranda olduğu grup PACI grubuydu.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri.

	TACI (n=66)	PACI (n=69)	POCI (n=71)	LAKÜN (n=31)	kontrol (n=42)
Yaş	74.12 ± 13.12	69.18 ± 14.2	68.22 ± 15.32	70.93± 11.92	62.28± 13.70
Cinsiyet K/E	38/28	36/33	31/40	17/14	15/27
ÜA	5.42 ± 3.08	5.64 ± 2.83	6.26 ± 2.53	5.63± 1.56	4.93± 1.60
HT	22 (%)	30 (%)	35 (%)	18 (%)	
KAH	10 (%)	22 (%)	18 (%)	5 (%)	
DM	16 (%)	15 (%)	23 (%)	8 (%)	
HL	6 (%)	8 (%)	4 (%)	2 (%)	
Geçirilmiş İnme	7 (%)	5 (%)	4 (%)	3 (%)	
AF	8 (%)	10(%)	4 (%)	1 (%)	

TARTIŞMA

Serum ürik asit düzeyi ile kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar hastalıklar arasındaki ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir (5, 6). Ürik asit düzeyinin artması obezite, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet ve metabolik sendrom gibi risk faktörleri ile ilişkili bulunmuş ve bunun sonucunda inme riskinde artış olduğu saptanmıştır (1-6). Ürik asit yüksekliği ile inme insidansı ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit eden birçok prospektif çalışma bulunmaktadır (16-18).

Ürik asit antioksidan etkisini; hidroksil, hidrojen peroksit ve peroksinitrit radikallerini temizleyerek, fenton reaksiyonunu baskılayarak, ağır metallerin şelasyonunu yaparak ve lipid peroksidasyonunu engelleyerek gösterir (3).

Ürik asit ile ilgili birbiri ile çelişen özelliklerden bahsedilmektedir. Ürik asidin

antioksidan gibi nöroprotektif olduğunu belirten yayınlar olmakla birlikte ürik asidin prooksidan gibi davrandığı yani nörotoksik olduğunu söyleyen yayınlarda bulunmaktadır (10, 11). Ürik asidin faydalı olduğunu söyleyen deneysel çalışmalarda in vivo ve in vitro olarak ürik asitin yararlı etkilerinden bahsedilmektedir. Ürik asidin serebral iskemi veya glutamata maruziyet sonrası reaktif hidrojen türlerinin birikmesini ve lipid peroksidasyonunu baskılayarak yararlı olduğu düşünülmüştür. Serebral iskemi öncesi veya sonrası bu ratlara ÜA verildiğinde infarkt volumu azalmış ve davranışsal skala skorlarında iyileşme izlenmiştir (19). Bununla birlikte deneysel çalışmalarda bazı zararlı mekanizmalardan da bahsedilmektedir. ÜA in vitro olarak LDL oksidasyonunu artırmış ve endotele granulosit adherasyonunu, peroksit ve superoksit serbest radikallerini stimüle etmiştir (20) diğer bir olası mekanizma olarak iskemik inmedeki doku hasarının serum ÜA seviyesini artırdığı düşünülmektedir (21). Arterioller vazodilatatör olan adenozin kardiyak ve viseral iskemilerde artar ve endotel yoluyla hızlı bir şekilde ürik aside degrade olur ve damar lümeninde hızla akım yavaşlamasına yol açar (21). Bu nedenle serum ÜA düzeyi doku iskemisini gösteren bir belirteç gibi davranır ancak bunu beyin iskemisinde destekleyen kanıtlar henüz bulunmamaktadır. Ayrıca yine deneysel çalışmalarda serum ürik asit yüksekliğinin endotel disfonksiyonu, lokal oksidan madde oluşumu, monosit kemoatraktan protein-1, NF-xB, interlökin 1B, interlökin 6, tümör nekroz faktör-α ve vasküler düz kas proliferasyonu gibi sistemik inflamatuvar mediatör seviyelerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (5, 22, 23). Beyinde sessiz enfarktları olan ancak inme geçirmemiş hastalarda yapılan bir çalışmada ÜA düzeyleri beyinde lezyon olmayanlara göre yüksek bulunmuştur (2).

Diğer taraftan hipertansiyon inme için çok önemli bir risk faktörüdür ve ürik asit yüksekliği ile yakından ilişkilidir. Birçok deneysel çalışmada hiperürisemisi olan ratlarda sistemik hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir. Yüksek serum ürik asit seviyesi, sistemik hipertansiyona neden olabileceği gibi, renin-anjiyotensin sistemini aktive ederek ve sodyum duyarlılığını artırarak da dolaylı yoldan inme gelişmesine yol açabileceği düşünülmüştür (17). Bizim çalışmamızda da hipertansiyon en sık saptanan risk faktörü olarak izlendi. Bununla birlikte diabeti olan ve inme geçiren hastalarda yüksek ürik asit düzeyleri, yeni vasküler

Kamışlı ve ark.

olayların gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (24). Başka bir çalışmada tip II diabetes mellitus hastalarında, yüksek serum ürik asit düzeylerinin bağımsız olarak inmeyi kolaylaştırdığı ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir (18). Bizim çalışmamızda da en fazla görülen risk faktörleri hipertansiyon ve sonrasında diabetes mellitus olarak saptandı. Risk faktörlerini inme alt gruplarına göre incelediğimizde hipertansiyon oranının en yüksek olduğu grup POCI grubuydu (%35), diabetes mellitus da yine POCI grubunda diğer gruplardan daha yüksek oranda mevcuttu (%23). Hipertansiyon ve diabetes mellitus oranlarının POCI grubunda diğer gruplardan daha yüksek olmasının, bu grupta serum ÜA seviyesinin en yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda serum ürik asit seviyesi tüm inmeli alt gruplarda kontrollere göre yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan meta analizlere baktığımızda da yüksek serum ürik asit düzeyleri ile inme geçirme ve mortalite arasında ılımlı seviyede bir ilişki saptanmış olduğu görüldü (25).

Ürik asit yüksekliği pürin metabolizması üzerinden trombüs oluşumuna yol açarak, aterotrombozu ve serebrovasküler hastalığın seyirini etkileyebilir. Bizim çalışmamızda da ürik asit düzeyleri inme hastalarında yüksek bulunmakla birlikte en fazla yükseklik posterior sirkülasyon irfarkt grubunda saptandı. Ancak bu yüksekliğin anlamlı derecede yüksek olmadığı görüldü. Daha çok sayıda hasta katılımlı çalışmaların bu konuya ışık tutacağı düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Amaro S, Urra X, Gómez-Choco M et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis. *Stroke* 2011;42(1):28-32.
2. Heo SH, Lee SH. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction. *J Neurol Sci.* 2010; 15;297(1-2):6-10.
3. Brand FN, McGee DL, Kannel WB et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121(1):11-8.
4. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998;29(3):635-9.
5. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):885-92.
6. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010;62(2):170-80.
7. Meshkani R, Zargari M, Larijani B. The relationship between uric acid and metabolic syndrome in normal glucose tolerance and normal fasting glucose subjects. *Acta Diabetol.* 2011;48(1):79-88.
8. Olmez I, Ozyurt H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease. *Neurochem Int.* 2012 Jan;60(2):208-12
9. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148:131-9.
10. Seet RC, Kasiman K, Gruber J et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2010;209(1):215-9.
11. Proctor PH. Uric acid: neuroprotective or neurotoxic? *Stroke* 2008; 39(5):e88
12. Proctor PH. Uric acid and neuroprotection. *Stroke* 2008;39(8):126.
13. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149-54.
14. Mayda-Domaç F, Mısırlı H, Koçer A. Serum ürik asit düzeylerinin hemorajik inmedeki rolü. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2010 16: 1; 17-22
15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;22;337 (8756):1521-6.
16. Kurzepa J, Bielewicz J, Stelmasiak Z et al. Serum bilirubin and uric acid levels as the bad prognostic factors in the ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2009;119(12):2243-9.
17. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K et al. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke. *Circ J.* 2007;71(7):1120-7
18. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(1):79-82.
19. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y et al. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *Neurosci Res.* 1998 ;53(5):613-25.
20. Schlotte V, Sevanian A, Hochstein P et al. Effect of uric acid and chemical analogues on oxidation of human low density lipoprotein in vitro. *FreeRadic Biol Med* 1998;25:839-47.
21. Berne RM. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ Res* 1980; 47:807-13.
22. Kanellis J, Watanabe S, Li J, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003; 41(6):1287-1293.
23. Kang D, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol.* 2005; 25(5):425-433.
24. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(1):79-82.
25. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul 15; 61 (7):885-92.