

# Egzersiziz İndüklediği Akut Böbrek Hasarı: Bir Renal Hipourisemi Olgusu

## *Exercise-Induced Acute Kidney Injury: A Case of Renal Hypouricemia*

### ÖZ

Hereditör renal hipourisemi, üratın tübüler geri emiliminde azalma ve düşük serum ürat seviyeleri ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Genellikle asemptomatik olmakla beraber egzersizle ilişkili akut böbrek hasarı ile komplike olabilmektedir. Bu olgu raporunda egzersizle ilişkili akut böbrek hasarı olan renal hipourisemi olgusu tartışılmıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Akut böbrek hasarı, Egzersiz, Renal hipourisemi

### ABSTRACT

Hereditary renal hypouricemia is a rare inherited disorder characterized by reduced tubular reabsorption of urate and low serum urate levels. Although it is usually asymptomatic, it may be complicated by exercise-induced acute kidney injury. In this case report we discuss a patient who had exercise-induced acute kidney injury associated with renal hypouricemia.

**KEY WORDS:** Acute kidney injury, Exercise, Renal hypouricemia

### GİRİŞ

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünü olarak oluşmaktadır. Ürat geri emilim ve sekresyonu ile böbrekler ürik asit metabolizmasında önemli bir yere sahiptir (1). Glomerülden süzülen üratın yaklaşık %90'ı geri emilmektedir (2). Renal geri emilimin azalması veya ürat sekresyonunun artması sonucu ürikozüri (1), azalmış üretim veya daha sıklıkla renal tübüler geri emilimde azalma sonucu hipourisemi gelişmektedir (3). Hiperüriseminin metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve böbrek hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu iyi bilinirken (4,5) çoğu zaman asemptomatik seyreden hipourisemi (6) genel olarak hiperürisemiye göre daha önemsiz olarak algılanmaktadır. Oysa hipourisemi de ciddi komplikasyonlarla seyredebilmektedir (7). Hipourisemi primer veya sekonder nedenlerle gelişebilir (1).

Hereditör renal hipourisemi, üratın tübüler geri emiliminde azalma ve düşük serum ürat seviyeleri ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Proksimal tübülde ürat geri emilimini sağlayan taşıyıcı ürat transporter gen URAT1'de (SLC22A12 tarafından kodlanır) ve glukoz transporter gen GLUT9'da (SLC2A9 tarafından kodlanır) fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar hereditör renal hipourisemi gelişimine neden olmaktadır (8).

Hereditör renal hipourisemi genellikle asemptomatik olmakla beraber nefrolityazis ve egzersizle ilişkili akut böbrek hasarı (ABH) ile komplike olabilmektedir (1). Teşhis, genellikle hipourisemi ve artmış fraksiyone ürik asit ekskresyonu (FE-UA) ile konmaktadır (1). Hereditör renal hipourisemi Asya toplumlarında daha sık görülmekle beraber çok nadiren beyaz ırkta da izlenmektedir (9). Burada biz, egzersiz ilişkili ABH ile seyreden renal hipourisemi olgusunu sunmayı amaçladık.

**Simge BARDAK**  
**Kenan TURGUTALP**  
**Ahmet KIYKIM**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji Bilim Dalı,  
Mersin, Türkiye



Geliş Tarihi : 06.12.2013

Kabul Tarihi : 29.04.2014

Yazışma Adresi:  
**Simge BARDAK**  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye  
Tel : +90 324 241 00 00  
E-posta : bardaksimge@gmail.com

## OLGU

Yirmi üç yaşında erkek hasta, polis okulu sınavında 1,5 km'lik koşu sonrası gelişen halsizlik, karın ağrısı ve idrar miktarında azalma şikayetleri ile başvurdu. Hayatında ilk kez bu kadar ciddi efor sarfettiğini belirten hastanın; bilinen kronik hastalığı, nefrotoksik ilaç kullanımı, kontrast madde alımı, bitkisel ürün veya madde kullanımı, ateş, enfeksiyon öyküsü yoktu. Fizik muayenesi doğaldı. Başvuru sırasında yapılan tetkiklerinde serum kreatinini 1,5 mg/dl, kreatin kinaz (CK):172 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH): 221 U/L, serum ürik asit: 10 mg/dl (<7 mg/dl), ürik asit atılımı 778 mg/gün (250-750 mg/g), FE-UA %45 (%4-14) olarak bulundu. İdrar mikroskopi normal ve 24 saatlik idrarda protein 180 mg bulundu. Anti-nükleer antikor, anti nötrofil sitoplazmik antikor, anti ds-DNA, anti glomerüler bazal membran antikoruna negatif, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> normal sınırlarda saptandı. Renal ultrasonografide böbrek boyutları ve parankim kalınlıkları normal, bilateral parankim ekojenitesi grade 2 artmış tespit edildi. Renal doppler ultrasonografi normal saptandı. Hasta intrinsik ABH ile izlendi. İdrar çıkışı yatışından sonraki ilk 7 gün 500-800 cc idi. Takibi sırasında serum kreatinini 10,5 mg/dl'ye yükseldi ve ardından bu düzeyde 48 saat plato çizdikten sonra yatışının 7. günü gerileme eğilimi içerisine girdi. İdrar miktarı artmaya başladı. Hastanın takibi boyunca diyaliz ihtiyacı olmadı. Ardışık CK ve LDH ölçümlerinde sadece 1/2 kat kadar yükseklik izlendi. Serum kreatinin değeriyle beraber ürik asit değeri de düşme eğilimindeydi. Oligürik dönemden çabuk çıkan hastaya renal biyopsi planlanmadı. İlk baştaki ürik asit yüksekliği ABH tablosuna bağlandı. Taburculuktan 1 hafta sonraki kontrolünde serum kreatinin 1,5 mg/dl, ürik asit alt sınırdaki (2,30 mg/dl) saptandı. CK 52 U/L, idrarda protein 300 mg/gün, ürik asit atılımı 821 mg/gün tespit edildi. FE-UA %49 olarak ölçüldü (Normal:%4-14). Hasta, 1 ay sonra kontrole çağrılmış ancak ailesinden mesleki atamasının yapıldığı şehirde izlemine sürdüreceği bilgisi alınmıştır. Bu nedenle gerçek ürik asit seviyesi öğrenilememiştir. Prerenal-renal ve postrenal ABH'nın tüm nedenleri ekarte edildikten sonra anamnez ve laboratuvar bulgularının renal hipöüremisi ile uyumlu olduğunu düşündük.

## TARTIŞMA

Hereditör renal hipöüremisi egzersiz ilişkili ABH tablosu ile komplike olabilmektedir (9). Özellikle hastamızda olduğu gibi, olguların %90'ı erkektir (10). Egzersiz sonrası 24 saat içerisinde gelişen bulantı, yan ağrısı, karın ağrısı, yorgunluk ve ateş gibi semptomlar egzersiz ilişkili ABH tanısı için uyarıcı olmalıdır. Egzersiz ilişkili ABH patogenezi tam olarak bilinmese de alta yatan nedenin egzersiz sırasında ortaya çıkan reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu renal vazokonstriksiyondur. Antioksidan bir molekül olan ürik asit düzeyinin düşük olmasının aşırı oksidatif stres ve ciddi renal vazokonstriksiyona yol açabileceği ve böylece iskemik tipte ABH'nın ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (11). Sağlıklı kişilerde de nadiren egzersizle beraber renal kan akımında azalma, renal iskemi

ve sonuç olarak böbrek hasarı gelişebilmektedir. Ancak renal hipöüremisi olan hastalar çok daha fazla risk altındadır (12).

Egzersiz ilişkili ABH genellikle non-oligürik seyretmekte ve serum CK düzeylerinde hafif artış izlenebilmektedir (1). Serum miyogloblin ve CK seviyelerinde belirgin artış olmaması ile miyogloblinürik ABH'dan ayrılabilir (12). Bizim olgumuzda da egzersiz sonrası gelişen ABH tablosu ve kas enzimlerinde belirgin yükselme olmaması dikkat çekicidir.

ABH'nın nadir nedenlerinden biri olan hereditör renal hipöüremisi serum ürik asit seviyesinde azalma, FE-UA'da artma ve hiperürikozürik hipöüremiye neden olabilecek alta yatan Wilson hastalığı, Fanconi sendromu, ilaç ilişkili tübülopati gibi sekonder bir sebep olmaması ile tanınır (9). Sekonder hipöüremiye sebep olabilecek ürikozürik etkisi olan ilaçlar (sülfonpirazon, probenesid, benzbromarone, fenilbutazon gibi nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar, kumadin...) açısından hastalar sorgulanmalıdır (1). Hastamızın başvurusunda önceki son 3 ay içinde; nefrotoksik, ürikozürik veya başka ilaç kullanımı mevcut değildi. Hastamızda glukozüri ve fosfat düzey sorunu bulunmaması nedeniyle edinsel Fanconi sendromu dışlanmıştır.

Egzersiz ilişkili ABH'da urat transporter genlerinin moleküler yapılarını araştıran bir çalışmada egzersiz ilişkili ABH olan 17 hastanın 15'inde SLC22A12, 1'inde SLC2A9 mutasyonu tespit edilmiş. Bu hastaların sadece 14'ünde hipöüremisi saptanırken, hipöüremisi saptanmış tüm hastaların heterozigot veya homozigot SLC22A12 veya SLC2A9 mutasyonuna sahip olduğu izlenmiş. 2 hastada ise heterozigot SLC22A12 mutasyonu olmasına rağmen, hipöüremisi tespit edilmemiş. Bu çalışmada, egzersiz ilişkili ABH gelişiminde ürik asit seviyelerindeki azalmadan ziyade urat transporterlerin azalmış fonksiyonunun daha fazla öneme sahip olabileceği rapor edilmiştir (13). Sonuç olarak hereditör renal hipöüremide, SLC22A12 ve SLC2A9 genlerinin moleküler analizinin yapılması tanıyı destekleyecektir. Ancak Türkiye'de ilgili genetik testlerin yapılamaması nedeniyle biz kendi hastamızda bu testleri çalışmadık. Öte yandan, olgunun ailesinde bu sorunla ilgili tanı alan ya da benzer klinik öyküsü olan kimse bulunmamaktaydı. Otozomal resesif olarak kalıtılan hereditör renal hipöüremisinin (14), her kuşakta karşımıza çıkmayabileceği hatırlanmalıdır.

ABH döneminde ürik asit düzeyi normal veya hafif yüksek saptanabilir. Fakat bu durum renal hipöüremisi tanısını dışlamaz. Renal hipöüremisi olgularında, ABH düzeldikten sonraki dönemde hipöüremisinin belirgin hale geleceği unutulmamalıdır (3). Bu olguda da ABH döneminde ürik asit seviyesinin sınırdaki yüksek olduğunu ancak takipte ciddi olarak düştüğünü gözlemledik.

Egzersiz ilişkili ABH'da iyileşme süreci genellikle birkaç haftayı bulmakta, nadiren diyaliz ihtiyacı olabilmektedir (1). Bizim hastamızda ise diyaliz ihtiyacı gelişmemiş, serum kreatinin değerleri yükselip, kısa bir süre plato çizdikten sonra, kendiliğinden gerileme eğilimi içerisine girmiştir. Hereditör

renal hipourisemide, tek ABH atağının prognozu genellikle iyi seyirli olmakla beraber, uzun dönem prognozu net olarak bilinmemektedir (1).

Hastalığın spesifik tedavisi olmamakla (1) beraber ABH ataklarının önlenmesi konusunda da bugün için yeterli bilgiye sahip değiliz (3). Ancak ABH ataklarının egzersizle indüklenmesi nedeniyle hastalar ağır egzersiz yapmalarını gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Buna ek olarak egzersiz ilişkili ABH'nın her zaman egzersizi takip etmediği, dehidratasyon gibi durumlarla da tetiklenebileceği unutulmamalı (1), hastalara düzenli olarak yeterli sıvı alımı önerilmelidir. Allopürinol egzersizin indüklediği ABH profilaksisinde denenmiş ise de (15) yaygın kullanımı için yeterli düzeyde kanıt yoktur. Allopürinol özellikle ürat ekskresyonunun çok fazla olduğu ve üriner taş gelişimi olan olgularda gerekli olabilmekte, ürolityazis gelişimini engellemek için sıvı alımı ile beraber asidik idrarın nötralizasyonu etkin koruyucu önlemler olarak değerlendirilmektedir (1).

### SONUÇ

Azalmış serum ürik asit düzeyi, artmış ürik asit atılımı ve artmış FE-UA tespiti ile buna ek olarak egzersizle indüklenen ABH ile karşılaşılması durumunda renal hipourisemi hatırlanmalıdır. Tanının netleştirilmesi için genetik testlere gereksinim duyulmaktadır. Spesifik tanı almayan ABH'lı hastalarda, klinik tablo düzeldikten sonra serum ürik asit düzeyleri ve FE-UA ölçümü ABH'nın ayırıcı tanısında önemli olabilir.

### KAYNAKLAR

1. Hosoyamada M, Ichida K, Hosoya T, Endou H: Primary renal uricosuria. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW (eds), Genetic diseases of the kidney. Burlington, London, San Diego, New York: Elsevier, 2009; 161-168
2. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hitoshi E, Hosoya T: Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. J Am Soc Nephrol 2004;15:164-173
3. Ohta T, Sakano T, Ogawa T, Kato J, Awaya Y, Kihara H, Kinoshita Y: Exercise-induced acute renal failure with renal hypouricemia: A case report and a review of the literature. Clin Nephrol 2002;58(4):313-316
4. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ: Uric acid, evolution and primitive cultures. Semin Nephrol 2005;25(1):3-8
5. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM: Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. Stroke 2006;37(6):1503-1507
6. Sebesta I, Stiburkova B, Bartl J, Ichida K, Hosoyamada M, Taylor J, Marinaki A: Diagnostic tests for primary renal hypouricemia. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2011;30:1112-1116
7. Esparza Martín N, García Nieto V: Hypouricemia and tubular transport of uric acid. Nefrologia 2011;31(1):44-50
8. Li Z, Ding H, Chen C, Chen Y, Wang DW, Lv Y: Novel URAT1 mutations caused acute renal failure after exercise in two Chinese families with renal hypouricemia. Gene 2013;512(1):97-101
9. Ouellet G, Lin SH, Nolin L, Bonnardeaux A: Hereditary renal hypouricemia in a Caucasian patient: A case report and review of the literature. Nephrol Ther 2009;5(6):568-571
10. Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T; ARF Associated with Renal Hypouricemia Research Group: Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricemia: Results of a questionnaire-based survey in Japan. Nephrol Dial Transplant 2004;19(6):1447-1453
11. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF: Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. J Clin Invest 1984;74(4):1156-1164
12. Ishikawa I: Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. Nephron 2002;91(4):559-570
13. Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K: Molecular background of urate transporter genes in patients with exercise-induced acute kidney injury. Am J Nephrol 2013;38(4):316-320
14. Sperling O: Hereditary renal hypouricemia. Mol Genet Metab 2006; 89(1-2):14-18
15. Yeun JY, Hasbargen JA: Renal hypouricemia: Prevention of exercise-induced acute renal failure and a review of the literature. Am J Kidney Dis 1995;25(6):937-946