



Dr. M. Can Öksüz*, Dr. Nehir Samancı**

'Kralların hastalığı' ya da 'hastalıkların kralı' olarak bilinen gut; uzun süreli hiperürisemiye izleyen eklem ve dokularda monosodyum ürat monohidrat kristallerinin birikimi sonucu yineleyici akut artrit atakları ile karakterize bir hastalıktır. Hipokrat, gutu; ayak başparmağı, dirsek ya da diz tutulumuna dayanarak *podogra*, *cheiagra* ya da *gonagra* olarak adlandırılmıştır. Gut terimi ise Latince 'gutta' (damla) kelimesinden türetilmiş olup, ilk olarak 13. yüzyılda kullanılmıştır. Gutun modern klinik tarihçesi ise gutu diğer eklem hastalıklarından belirgin olarak ayırt eden Thomas Sydenham ile başlamıştır.

Hiperürisemi birçok etmene bağlı olarak gelişmekle birlikte, serum ürat düzeyi ile vücut ağırlığı, yaş, kan basıncı, alkol kullanımı, serum kreatinin ve nitrojen düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu bilinmektedir. Pürin nükleotidlerinin (adenilic asit, inozinik asit ve guanilic asit) yıkımı sonucu ürik asit açığa çıkmaktadır. Vücut sıvılarındaki ürik asit yoğunluğu ise yapım ve atılım arasındaki denge ile sağlanmaktadır. Dolayısıyla hiperürisemik tablonun gelişmesi, aşırı ürik asit yapımına ya da ürik asitin renal atılımındaki

azalmaya ya da bu iki olayın birlikteliğine bağlı olabilir. Bu temelde hiperürisemik tablolar ve gut; primer, sekonder ve idiyopatik olmak üzere üç grupta incelenebilir (Tablo 1). Vücut sıvılarında eriyebilirlik sınırı aşıldığında ise ürik asit monosodyum ürat kristalleri biçiminde eklem ve çevre dokularda depolanır. Genellikle kabul edilen serum ürik asit üst sınırı erkeklerde 7.0 mg/dl, kadınlarda 6.0 mg/dl'dir.

Klinik Bulgular

Genellikle orta ve ileri yaşlarda ve daha çok erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda görülen gut; asemptomatik hiperürisemi dönemi, akut gut artritisi dönemi, interkritikal dönem ve kronik tofuslü gut dönemi olmak üzere dört farklı klinik evrede incelenebilir.

Asemptomatik Hiperürisemi Dönemi

Serum ürik asit düzeyi normalden yüksektir, ancak klinik bulgu yoktur. Hiperürisemili bu hastaların büyük bir kısmı yaşamlarını asemptomatik olarak sürdürürken, bir kısmında nefrolitiazis gelişebilir. Bazı hastalarda ise bu dönem ilk gut atağının geçirilmesi ile sona erer. Bu dönemde serum ürik asit düzeyleri izlenerek, hiperürisemiyi artıran etmenler açısından önlem alınır.

Akut Gut Artritisi Dönemi

Ürik asit, monosodyum ürat kristalleri biçiminde dokularda birikir. Üratın depolanması gut enflamasyonunun bir sonucu değil, enflamasyonun nedenidir. Bu kristallerin sinoviyal membrandan eklem aralığına geçmesi sonucu akut enflamasyon tetiklenir. Serum ya da sinoviyal sıvının monosodyum ürat ile aşırı doyması akut gut artritisi gelişmesi için gerekli, ancak yeterli değildir. Akut gut artritisi, serum ürat konsantrasyonu doyma noktasının altında olduğu zaman da gelişebilir. Hiperüriseminin derecesi ve gut artritisi arasında bir ilişki olmasına karşın, çoğu hiperürisemik hastada gut gelişmeyebilir.

Akut gut atağında temel patoloji, ürat kristallerine karşı oluşan hücresel yanıtıdır. Kristal-hücre reaksiyonu sırasında lizozomal enzimler, PGE2, LTB4, IL-1, IL-6, reaktif oksijen radikalleri ve kollajenaz gibi çeşitli

Tablo 1. Hiperürisemi nedenlerinin sınıflandırılması

	Aşırı yapım	Azalmış atılım
Primer nedenler	İdiyopatik Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz eksikliği Fosforibozil pirofosfat sentetaz hiperaktivitesi	İdiyopatik
Sekonder nedenler	Hemolitik anemiler Lenfoproliferatif hastalıklar Myeloproliferatif hastalıklar Psöriyazis Pagethastalığı Glikoz-6-fosfataz eksikliği Fruktoz-1-fosfat aldolaz eksikliği Glikojen depo hastalıkları	Renal yetmezlik Hipertansiyon Asidoz İlaç kullanımı Salisilatlar (<2gr/gün) Diüretikler Alkol Levodopa Siklosporin Etambutol Pirazinamid Nikotinik asit Nitrogliserin (IV) Sarkoidozis Kurşun zehirlenmesi

*Arş. Gör.; Akdeniz Ü. Tıp Fak, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Antalya

** Yrd. Doç.; Akdeniz Ü. Tıp Fak., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Antalya

Şekil 1.
Akut gut
artriti.



enflamatuvar mediatörler salgılanır. Bunların bir kısmı nötrofil lökositleri, monosit ve lenfositleri stimüle ederler. Oluşan fosfolipaz A2 ise membran fosfolipitlerinden yağ asitlerinin ayrılmasına neden olur. İlk atak olguların % 85-90'ında monoartiküler olup, en çok birinci metatarsofalangiyal (MTF) eklem tutulur. Tutulum ne kadar distalde ise akut gut atağının karakteri de o kadar tipiktir. Akut gutta prepatellar ya da olekranon bursiti de oluşabilir. Ürat depolanması ve gut artriti çoğu kez dejeneratif değişikliğe uğramış bir eklemden, örneğin Heberden nodüllerinde de görülebilir. Çoğu kez artrit atağı çok ani olup gece ya da sabaha karşı ortaya çıkar. Birkaç saat içinde tutulan eklemden ısı artışı, kırmızı-morumsu bir renk değişimi, şişlik ve aşırı duyarlılık oluşur. Hasta ağrılı eklemine çorap ya da çarşafın değmesine bile dayanamaz. Enflamasyon bulguları selülit ya da lenfanjiti taklit edebilir. Enflamasyonun sistemik bulgularından halsizlik, üşüme, ateş yanında lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) hafif bir artış da görülebilir.

Tedavi edilmeyen akut gut kliniğinin seyri değişkendir. Orta şiddetteki ataklar birkaç saat ya da 1-2 gün içerisinde kendiliğinden

iyileşebilir. Şiddetli ataklar ise günlerce haftalarca sürebilir. Ataklar hafifleyince eklem üstündeki deri soyulabilir ve daha sonra hasta semptomsuz duruma gelerek, interkritikal gut dönemine girer.

Akut gut atağı bazı etmenler tarafından tetiklenebilir. Antihiperürisemik tedavinin başlamasıyla gut atağının ortaya çıkışı oldukça iyi bilinmektedir. Diüretik tedavi, heparin uygulaması, siklosporin ve düşük doz salisilat tedavisi de gut atağını tetikleyen başlıca etmenler arasındadır. Diğer tetikleyici etmenler ise travma, alkol kullanımı, cerrahi girişimler, kanama, soğuğa maruziyet ve radyoterapidir.

Akut monoartrit, hiperürisemi ve kolşisine dramatik yanıt gut tanısı için en önemli ölçütler olmakla birlikte, akut monoartrit olgularında kesinlikle septik artrit dışlanmalıdır. Ayrıca psödogut, eritema nodozum, serum hastalığı ve ailevi akdeniz ateşi gibi hastalıkların da kolşisin tedavisine yanıt verdiği unutulmamalıdır. Kesin gut tanısı sinoviyal sıvıda polimorf nüveli lökositler içerisinde fagositoza uğramış, iğne şeklinde ve polarize ışık mikroskopunda kuvvetli negatif çift kırılma özelliği gösteren monosodyum urat kristallerin saptanmasıyla konur.

İnterkritikal Gut Dönemi

Bu terim akut gut atakları arasındaki periyotlardan oluşur. Hiperürisemik dönemden farkı, geçirilen akut artrit nedeniyle hastanın gut tanısını almış olmasıdır. Kimi hastalar ikinci bir gut atağı geçirmeyebilir. Gut ataklarının sıklığı tedavi edilmeyen hastalarda artmaktadır. Ataklar zamanla daha az gürültülü başlar, ancak gittikçe poliartiküler duruma dönüşüp şiddetlenebilir ve daha uzun sürede iyileşir. Bununla birlikte iyileşme tamdır. Radyografik değişiklikler, özellikle daha sık atak geçiren hastalarda ve daha şiddetli hiperürisemi olgular da gelişmektedir.

Hastaların bir kısmı ise ilk ataktan sonra iyileşme olmaksızın erken tofus gelişimiyle kronik gut dönemine doğru ilerler.

Kronik Tofüslü Gut Dönemi

Bu dönemin en önemli bulgusu tofüstür. Genelde ilk akut gut artriti görüldükten sonra tofüsün oluşması için ortalama 10 yıl geçmesi gerekir. Ancak tofuslerin oluşum hızı hiperüriseminin derecesi ve süresi ile ilişkilidir.



Şekil 2. Ayak parmaklarındaki gut tofusleri



Şekil 3. Kulak kepçesindeki gut tofusleri

Hiperüriseminin tedavi edilmesi ile tofus gelişimi azalmaktadır.

Tofüs, oluşan üratı hızla elimine edememekten kaynaklanır. Ürat havuzu genişledikçe, ürat kristalleri kartilajda, sinoviyal membranda, tendonlarda, yumuşak dokularda, kemik epifizi ve böbreklerde birikebilir. Klasik tofus yerleşim yeri kulakta heliks ve daha az sıklıkla antihelikstir. Bununla birlikte, tofus depolanmaları düzensiz ve asimetrik olarak parmaklarda, deri kıvrımları üzerinde, eller, dizler, ayaklarda, ön kolun ulnar yüzü boyunca, Aşil tendonunda, olekranon bursada da görülebilir. Normalde ağrısız olan tofuslar, eğer büyüme gösterirlerse, yerleştikleri eklemden sert birikimlere bağlı kronik ağrıya neden olabilirler. Ayrıca eklemden harabiyet ve deformite sonucunda sakatlığa yol açabilirler. Tofüslerin üzerindeki ince parlak deri ülsere olabilir ve çok sayıda iğne biçiminde kristallerden oluşan beyaz tebeşirimsi ya da hamurumsu bir madde dışarı atılır.

Direkt radyografilerde, kemikte zımba ile delinmiş gibi düzgün sınırlı yuvarlak ya da oval litik lezyonlar biçiminde tofuslar görülebilir. Kenarları skleroze lezyonlar genellikle 5 mm çapında ya da daha büyüktür. Erozyonlar zımba deliği gibi litik lezyonlarla başlar ve en tipik yerleşim yeri birinci MTF eklem baş kısmı ve medial yüzüdür. Erozyonlar zamanla ilerleyerek tüm falanksın lizisine neden olabilir.

Tedavi

Akut Gut Artriti Tedavisi

Akut gut artriti tedavisinde kullanılan en klasik ajanlar kolşisin ve NSAİ ilaçlardır. Kolşisinin antienflamatuvar etkisi nötrofil lökositler üzerindedir. Nötrofil lökositlerin kemotaksisini ve kristallerin fagositozunu baskılayarak lizozomal enzimlerin ve enflamatuvar mediyatörlerin salınmasını önler. Ancak kolşisin serum ürat konsantrasyonu ve ürat metabolizması üzerine etkili değildir. Kolşisin genellikle oral olarak verilir. Oral kullanımda 0.5 mg'lık drajelerden her saat başı ya da 2 saat ara ile verilir. Bu dozda eklem bulguları rahatlayıncaya ya da bulantı, kusma, diyare gibi yan etkiler ortaya çıkıncaya dek sürdürülür. Kolşisinin terapotik dozu toksik dozuna yakın olduğu için alınan yanıtı göre doz ayarlaması yapılır. Maksimum doz 8 mg/gün'dür. Akut gut artriti genellikle kolşisinin etkili dozu verildikten sonra 24 saat

içinde geriler. Kolşisinin akut kullanımda en önemli yan etkisi gastrointestinal sistemde (GİS) görülür. Hiperperistaltizme bağlı karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare gelişebilir. IV kolşisinin GİS yan etkileri daha azdır; ancak ölümle sonuçlanabilen kemik iliği baskılanması, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Ayrıca kolşisinin IV formu ülkemizde yoktur.

NSAİ ilaçlar, komplike olmayan gut artritinde daha hızlı etki etmeleri ve genel olarak daha iyi tolere edilmeleri nedeniyle tercih edilirler. Ayrıca kolşisin ile birlikte de kullanılabilirler. Bunların içinde indometazin en sık kullanılanlardan. İlaç günde dört kez 25 mg gibi düşük bir dozda etkili olsa da, başlangıç dozu günde dört kez 50 mg olarak önerilir. İlk doz alındıktan 2 saat sonra hasta rahatlamaya başlar. Bu dozda 2 gün ya da ağrı hafifleyinceye kadar devam edilir. İyileşme sürdükçe doz aşamalı olarak azaltılır. Naproksen, fenoprofen, ibuprofen, sulindak, piroksikam, ketoprofen gibi NSAİ ilaçlar da akut gut artritinin tedavisinde kullanılmaktadır. Kolşisin ve NSAİ ilaçların kontrendike olduğu olgularda ise kısa süreli kortikosteroid tedavisi ya da eklem içine steroid enjeksiyonu yapılabilir.

Akut atak sırasında, serum ürat konsantrasyonu üzerine etkili ilaçlar kesinlikle kullanılmamalıdır. Serum ürat düzeyinde ani dalgalanmalar, atağın şiddetlenmesine ya da daha uzun sürmesine yol açabilir.

İnterkritikal ve Tofüslü Kronik Gut Döneminde Tedavi

Bu dönemde tedavinin asıl amacı yeni gut atakların ve hiperüriseminin komplikasyonlarını önlemektir. Bu amaçla diyet, antihiperürisemik ajanlar ve kolşisin uygulanır. Diyette pürin içeren yiyecekler ve alkol yasaklanır. Hiperüriseminin etiolojisine göre, ürik asit yapımını azaltıcı ya da atılımını artırıcı ilaçlar kullanılır.

24 saatlik idrarda ürik asit atılımı 1000 mg'den fazlaysa, renal yetmezlik ya da nefrolitiyazis varsa, ürik asit yapımını azaltan ilaçlar kullanılır. Bu amaçla kullanılan allopürinol, ürik asit yapımını azaltarak serum ürat konsantrasyonunu kontrol eder. Hipoksantin analogu olan allopürinol kuvvetli bir ksantin oksidaz dehidrogenaz inhibitörüdür. Hipoksantin ksantine ve ksantin ürik aside dönüşümünü bloke eder. Allopürinol GİS'den tümüyle emilir ve yarı

Kaynaklar

- 1-Becker MA, Levinson DJ. Clinical Gout and Pathogenesis of Hyperuricemia. Koopman WJ (Ed): Arthritis and Allied Conditions içinde. 13th ed. William and Wilkins, Maryland 1997: 2041-65.
- 2- Emmerson BT. Crystal Related Arthropathies: The Management of Gout. Klippel JH, Dieppe PA (Eds): Rheumatology içinde. Mosby Company, Philadelphia 1998: 8.15.1-8.15.6.
- 3- Gümüüşdiş G. Kristallere bağlı artropatiler. Gümüüşdiş G, Doğanavşargil E (Eds): Klinik Romatoloji içinde. Deniz Matbaası 1999: 495-6.
- 4- Kelley WN, Wortmann RL. Gout and Hyperuricemia. Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (Eds): Textbook of Rheumatology içinde. 5th ed. WB Saunders CO., Philadelphia 1997: 1313-64.
- 5- Rosenthal AK. Crystal Arthropathies. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (Eds): Oxford Textbook of Rheumatology içinde. Oxford University Press, Oxford 1998: 1555-81.
- 6- Süldür N. Kristal Artropatileri. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Eds): Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon içinde. Cilt II, Güneş Kitabevi, Ankara 2000: 1630-53.

ömrü yaklaşık 3 saat ya da daha azdır. Allopürinolün 100 ve 300 mg'lık tabletleri vardır. Serum ürat konsantrasyonunu kontrol etmede 300 mg/gün yeterlidir, ancak ender olarak 400 mg, hatta 600 mg gerekebilir.

Tedaviye akut gut artriti oluşma riskini en aza indirmek ve en düşük etkili dozu saptayabilmek için düşük dozla başlanır ve gerekirse doz aşamalı olarak artırılır.

Allopürinol kronik gut tedavisinde oldukça etkili ve sık kullanılan bir ilaçtır. Tofüsler belirgin olarak küçülür ve sık olan gut atakları azalır. En sık görülen yan etkileri, cilt döküntüleri, GİS yakınmaları ve baş ağrısıdır. Ciddi yan etkileri ise alopesi, ateş, lenfadenopati, kemik iliği baskılanması, hepatik toksisite, interstisyel nefrit, renal yetmezlik, hipersensitiviteye bağlı vaskülitler.

Ürikozürük ilaçlar ise, normal beslenen hastalarda idrarla ürik asit atılımı 24 saatte 800-1000 mg altında, düşük pürinli diyetle beslenenlerde ise 600 mg'ın altında ise kullanılır. Bununla birlikte, hasta 60 yaşın altında olmalı, renal fonksiyonları yeterli olmalı ve nefrolitiazis öyküsü olmamalıdır.

Ürikozürük ajanlar, üratın proksimal tübüllerden geri emilimini engelleyip, ürik asitin böbrek yoluyla atılımını artırarak ürik asit düzeyini düşürürler. Salisilatlar düşük

dozlarda bu ajanların ürikozürük etkisini ürat sekresyonunu inhibe ederek bloke ederler. Bununla birlikte, günlük 4 gr üstünde salisilatların ürikozürük etkisi görülür.

Bu amaçla başlıca iki ilaç kullanılmaktadır:

1- Bir ürikozürük ajan olan probenesidin özellikle dokularda biriken üratı ve tofusleri mobilize ettiği kabul edilmektedir. GİS'den iyi emilen probenesidin yarı ömrü 6-12 saattir. Tedaviye günde 2 kez 250 mg'la başlanır ve gerekirse günlük doz 3 gr'a kadar çıkılabilir. Ancak hastaların büyük bir kesiminde günlük 1 gr yeterlidir. Tedavinin başlangıcında serum ürat konsantrasyonundaki dalgalanmalar akut gut artriti tetikleyebilir. Bu nedenle başlangıçta profilaktik olarak kolşisin kullanılabilir. Nefrolitiazis oluşumunu engellemek için probenesid düşük dozla başlanıp her hafta ya da 2 haftada bir 0.5 gr artırılır, bol sıvı verilir ve idrar alkali tutulmaya çalışılır. Cilt döküntüleri ve GİS komplikasyonları başlıca yan etkileridir.

2- Bir diğer ürikozürük ajan olan sülfipirazon ise fenilbutazon türevidir ve çok güçlü bir ürikozürük ilaçtır. Tedaviye günde 2 kez 50 mg ile başlanır. Hızlı emildiği ve çok etkili olduğu için nefrolitiazis komplikasyonu probenesidten daha erken ortaya çıkabilir.

TTB- STE Kredi Puanı ve Kitap Kazananlar



Mayıs 2003 sayımızdaki Ödüllü Bulmaca'dan kredi puanı kazananlar

1- Dilek Okur Azder (Adana), 2- Gülay Şal (Aksaray), 3- Melih Karamuk, 4- Sami Terzi, 5- Yüksel Erdek Tür (Ankara), 6- İlyas Korkmaz (Antalya), 7- Gürkan Mersin (Aydın), 8- **Alev Domanıç***, 9- M. Ali Gördesli, 10- Zeliha Tahmazoğlu (Balıkesir), 11- Mustafa Sarıışlı (Bingöl), 12- Nedret Yanık, 13- Saffet Aydın (Bursa), 14- Esmâ Alkış (Denizli), 15- Mehmet Karakurt (Edirne), 16- **Arife Hüsnügil***, 17- Gülşen Yener, 18- M. İlhan Alhan, 19- Mualla Onrat 20- Nesrin Ekici, 21- Şermin Altunel (Eskişehir), 22- Ömer Kılınç (Gaziantep), 23- Cevat Aşkar, 24- Sait Hatimoğlu (Hatay), 25- Meral Songür Hamitoğlu, 26- **Özgür Çetiner*** (Isparta), 27- Kazım Atilla Öngel, 28- Sebahattin Kabaoğlu (İzmir), 29- Deniz Devrim Dede Temiz, 30- Murat Dağdeviren, 31- Sebiha Daylak Dağdeviren, 32- Sezgin Tiryaki (Karabük) 33- Ümit Zafer Karakuş (Kayseri), 34- Cengiz Kaplan, 35- Hacer Oral, 36- İzzet Yılmaz, 37- Nazmi Tuncay (Kırklareli), 38- **Eray Basman***, 39- Sibel Hüyükpınar Arslan, 40- Ş. Duygu Kararoğlu, 41- Volkan Bulut (Kocaeli), 42- Bilge Sel, 43- Fidan İncekara, 44- İsmail Cihat Tuna, 45- Meryem Ter, 46- Seher Yeşilyurt (Kütahya), 47- Mustafa Şahin (Malatya), 48- Abdullah Sağlam (Mersin), 49- **Fikret Kurt*** (Muğla), 50- Hami Öner (Sinop), 51- Aynur Şahin, 52- Cengiz Semercioğlu, 53- Emel Konur, 54- Fatma Canki, 55- Mahmut Akdağ, 56- **Mustafa Atasoy***, 57- Nur Figen Akdağ, 58- Uğur Çağlayan (Tekirdağ), 59- Fatih Şua Tapar (Tokat).

Yıldız (*) konulmuş olanlar, TTB Yayınlarından "Olağandışı Durumlarda Sağlık Hizmetleri - Sağlık Çalışanının El Kitabı" adlı kitabı da kazandılar.