

BÖLÜM 8

GUT HASTALIĞININ KLİNİK PREZENTASYONLARI VE TANISI

Özlem PEHLİVAN¹
Halise Hande GEZER²

GİRİŞ

Gut, monosodyum urat (MSÜ) kristallerinin eklem ve eklem dışı yapılarda birikmesinden kaynaklanan yaygın gözlenen, tedavi edilebilir bir inflamatuvar hastalıktır. Atak şeklinde alevlenmelerle ortaya çıkmasına rağmen, kronik bir hastalıktır. Artan serum urat konsantrasyonu (hiperürisemi), gut gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Fizyolojik ortamda serumda ürik asitin (ÜA) çözünürlük limiti 6,8 mg/dl üzeri olarak kabul edilir(1). Üriseminin anormal hale geldiği seviye ise hala tartışmalıdır. Kristallerin oluşumu, serum ÜA düzeylerinin >6,0 mg/dL (360 µmol/L) olduğu durumda adlandırılan bir durum olan hiperüriseminin sonucudur(2). Bununla birlikte, hiperürisemili hastaların çoğunda klinik gut hastalığının bulunmadığının da altını çizmek önemlidir(3).

Gut, çeşitli klinik belirtilere sahip en yaygın inflamatuvar artritdir. Tekrarlayan akut artrit atakları, subkutan tofus ve kronik ağrılı artrite ek olarak, morbidite ve erken mortalite üzerinde de etkisi vardır.(4, 5) Prevalansı dünya çapında %1-4 ve insidansı %0.1- 0.3'dür ve yıllar içinde bu oranlarda artış gözlenmektedir(6). Bu nedenle hastalığın etyopatogenezi, klinik özellikleri ve tanısını bilmek çok önemlidir. Bu derlemede gut hastalığının klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile tanısı ve sınıflama kriterleri sunulacaktır.

TARİHÇE

Gut artriti, klinik bir antite olarak kabul edilen en erken hastalıklar arasındaydı. İlk olarak Mısırlılar tarafından milattan önce (MÖ) 2640'da tanımlanan podagra

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, ozlempehlivan79@gmail.com

² Uzm. Dr., SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği Romatoloji Kliniği, hande_snc@hotmail.com

(ilk metatarsofalangeal eklemden meydana gelen akut gut), daha sonra MÖ beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından “yürünemez hastalık” olarak tanımlandı. Hipokrat ayrıca hastalık ile aşırı yaşam tarzı arasındaki bağlantıya dikkat çekerek, podagra’yı yoksulların artriti olan romatizmanın aksine “zenginlerin artriti” olarak nitelendirdi. Altı yüzyıl sonra Galen, uzun süredir devam eden hiperürisemiye takip edebilen kristalize MSÜ olan tofusü ilk tanımlayan kişi oldu. Gut terimi Latince gutta (damla) teriminden üretilmiştir. Gut hastalığının eklem damla damla düşen bir zehir olduğuna inanılmış. Ortaçağ’da aşırı beslenme ve alkol kullanımını ile ilgisi fark edilince ‘Kralların Hastalığı’olarak belirtilmiştir.17. yüzyılda Thomas Sydenham hastalığın klinik bulgularını tarif etmiş ve daha sonra 1856 yılında Garrod hiperürisemiye saptamıştır. 1961’de McCarty eklem sıvısında urat kristallerini göstermiştir(7).

EPİDEMİYOLOJİ

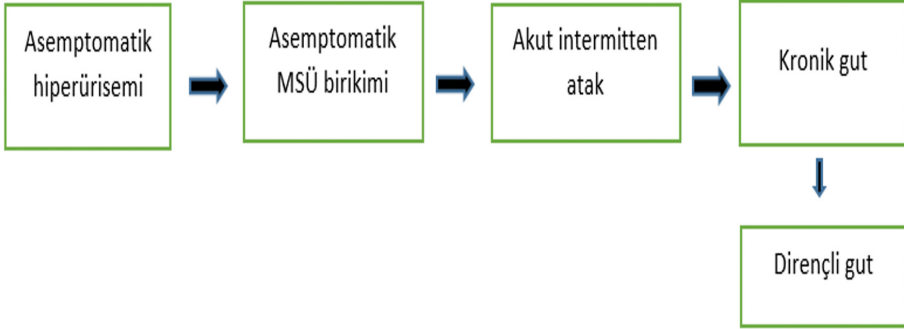
Gut hastalığının tüm dünyada hem insidansı hem de prevalansı artmaktadır. Erkeklerde daha sık görülür ve yaşla birlikte artar. 40 yaşından küçük erkeklerde yaygın değildir. 60 yaş altında erkeklerde kadınlardan 4 kat daha fazladır(6). Östrojen, progesteron ve düşük insülin direncinin ürikozürik etkisi nedeniyle premenopozal kadınlarda da nadirdir; dolayısıyla prevalansta görülen cinsiyet farkı 60 yaşından sonra azalmaktadır ve erkek ve kadın oranı eşitlenmektedir. Gut için diğer risk faktörleri arasında etnik köken (örn. Afrika Amerikalıları, Güney Pasifik adalıları), obezite, aşırı bira veya alkollü içkiler, kırmızı et, deniz ürünleri, fruktozla tatlandırılmış içecekler ve meyve suları tüketimi, ilaçlar (özellikle diüretikler) ve hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve insülin direncidir(8, 9).

Orta derecede pürinden zengin sebzeler, taze meyveler, soya tüketimi ve şarap gut riskini artırmaz. Aşırı bira ve alkollü içki tüketiminden kaynaklanan artan risk yüksek pürin içeriği ile ilgilidir. Alkolden sonra ÜA yükü oluşturan ve ÜA atılımını azaltan ATP’nin aşırı yıkımı ve laktik asidoz gibi diğer faktörler de hastalığa katkıda bulunur. Fruktoz, ATP yıkımını ve insülin direncini artırarak ÜA düzeylerini artıran ve renal urat atılımını daha da azaltan tek karbonhidrattır. Diyetle günlük düzenli yağsız süt tüketimi veya en azından gün aşırı yoğurt, kahve (kafeinsiz kahve ≥ 4 fincan/gün dahil) ve C vitamini (0,5 gr/gün) tüketimi ÜA’yı ve gut riskini azaltır.(10).

PATOGENEZ

Hiperürisemi ve gut hastalığının ilerlemesinin dört aşamada gerçekleştiği düşünülebilir: Hiperürisemi gelişimi, monosodyum urat kristallerinin birikmesi, bi-

riken kristallere akut inflamatuvar yanıtla bağlı gut alevlenmelerinin klinik görünümü ve ilerlemiş hastalığın klinik görünümü olan tofus ile karakterizedir(11). (Şekil-1). Bazı hastalar, daha önce gut alevlenmeleri olmaksızın ilerlemiş hastalık ile başvurabilirler.

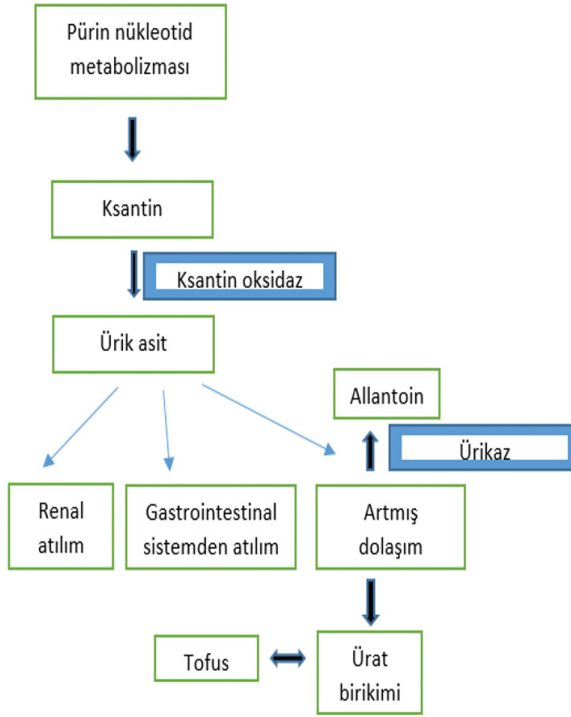


Şekil 1. Gut'un evreleri

1. HİPERÜRİSEMİ

Gut gelişiminde önemli bir basamaktır. ÜA, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Yüksek pürinli diyetler veya pürin nükleotitlerinin bozulmasını indükleyen diğer diyet faktörleri (alkol ve fruktoz alımı gibi) serum üratını ve gut oluşumu riskini artırır(12). Yüksek hücre döngüsüne neden olan sedef hastalığı ve miyeloproliferatif bozukluklar ayrıca aşırı ürat üretimi nedeniyle serum ürat konsantrasyonlarının artmasına neden olur.

Ürat atılımı böbrek ve bağırsak tarafından düzenlenir ve üratın yetersiz atılımı serum ürat konsantrasyonlarını artırır (Şekil-2). İnsanlarda, filtrelenen üratın sadece %5-10'u sonunda böbrekler tarafından atılır, en büyük kısmı tübüllerde geri emilir (13). Ürat zayıf çözünür bir maddedir ve hücre zarları boyunca taşınması gerekir. Farklı ürat taşıyıcıları tanımlanmıştır., ÜRAT1(ürat taşıyıcı/kanalı) ve GLUT 9 (glikoz taşıyıcı), organik anyon taşıyıcıları ailesinin iki üyesi (OAT1 ve OAT3) üratın tübüler salgılanması ve tübüler üratın geri emiliminden sorumludurlar(14). Böbrek atılımının ana rolü, serum kreatininve ürat konsantrasyonları arasındaki doğru orantılı ilişki olması ile doğrulanmaktadır(11). Dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarındaki artış (yüksek vücut kitle indeksi ve metabolik sendrom gibi) ve furosemid gibi diüretikler de böbreklerden ürat atılımını azaltır. Hiperürisemi nedenleri Tablo-1'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Ürat döngüsü

Tablo 1. Hiperürisemi nedenleri

ÜRİK ASİT YAPIM FAZLALIĞI (%10)	ÜRİK ASİT ATILIM AZLIĞI(%90)
<ul style="list-style-type: none"> Primer hiperürisemi İdyopatik HRPRT(hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz)eksikliği PRPP (fosforibozilpirofosfat) sentetaz hiperaktivitesi Sekonder hiperürisemi Diyet Hücre yıkımı (miyeloproliferatif hastalıklar) Artmış ATP yıkımı Glikojen depo hastalıkları Artmış fruktoz alımı Doku hipoperfüyyonu Ağır egzersiz Alkol Paget hastalığı,psöriasis 	<ul style="list-style-type: none"> Primer hiperürisemi İdyopatik Sekonder hiperürisemi Azalmış renal fonksiyon Tübüler ürat sekresyon inhibisyonu(laktik asidoz) Artmış tübüler ürat reabsorbsiyonu(dehidrasyon,diüretik) Hipertansiyon Hiperparatiroidi,hipotiroidi İlaç(siklosporin,pirazinamid,etambutol,-takrolimus,düşük doz aspirin) Kurşun zehirlenmesi

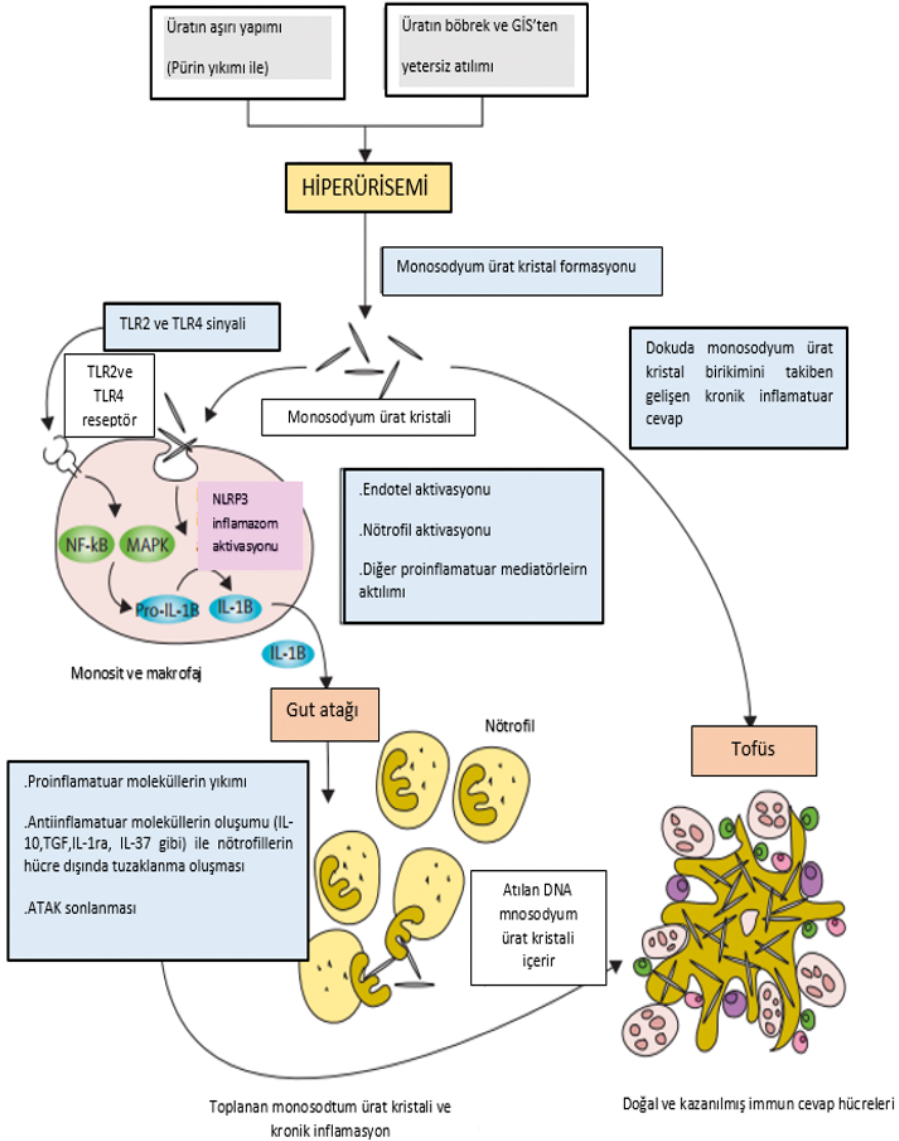
2. MSÜ OLUŞUMU

MSÜ'nün oluşumu, esas olarak ürat konsantrasyonu olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Bununla birlikte çözünürlüğü, eklem hidrasyon durumu, sıcaklık, pH, kation konsantrasyonları ve proteoglikanlar, kollajen ve kondroitin sülfat gibi hücre dışı matris proteinlerinin varlığından etkilenir(15). Travma ve irritasyon, ısı azalması ve önceden var olan eklem hastalığı kristal birikimini artırmaktadır. Bu faktörlerdeki varyasyonlar gut oluşumunu ve lokalizasyonunu etkileyebilir. Sinovyal zarın ürat için geçirgenliğinin azalması, eklem boşluğunda ürat konsantrasyonunu kolaylaştırabilir ve kristali artırabilir. Ayrıca, düşük sıcaklık, distal eklemlerde ve kulağın sarmalında tofus oluşumunu kolaylaştırabilir. Asemptomatik dönemde de diz ve 1.metatarsfalangial eklem sıvı analizinde kristal birikimi gözlemlenmiştir(16). Bazı kişilerde ÜA yüksekken gut görülmezken bazı kişilerde daha düşük ÜA seviyelerinde gut atakları gelişebilmektedir. Gut gelişimi için hem ÜA'nın kristalleşmesi hem de kristallere karşı gelişen immün reaksiyon hastalık gelişimi için gereklidir.

3. AKUT GUT ATAĞI

Akut gutta, MSÜ kristalleri salındıktan sonra, yerleşik makrofajlar ve diğer mononükleer hücreler tarafından fagosite edilirler ve NALP-3 inflamazomunu aktive ederek inflamasyonu indüklerler, bu da pro- interlekin-1 β (IL-1 β)'nın bölünmesi ve IL-1 β 'nin salgılanması ile sonuçlanır(17, 18). Bu salgı, IL-1 β ve diğer enflamatuar hücrelerin daha fazla üretimini ve ayrıca sinovyal hücrelerinin ve fagositlerin aktivasyonunu indükleyebilir. Gutta inflamasyonun son yıllarda otinflatuar sendromlarınkine benzer yollar içerdiği bildirilmiştir(19). MSÜ ayrıca IL-1'e bağımlı ve ondan bağımsız mekanizmalarla birçok başka enflamatuar sitokini (örn., tümör nekroz faktörü α (TNF- α), İL-6 ve IL-8, lökotrienler) indükler. TNF'ler hücrel aktivasyonu, endotelial yapışmayı ve fagositozu destekler. Deneysel gut modelleri, MSÜ tarafından indüklenen terminal kompleman yolunun (C5b-9 membran atak kompleksi) aktivasyonunda bir rol olduğunu göstermiştir. Normalde enfeksiyöz patojenlere karşı konakçı savunma yanıtlarının tetiklenmesi ile ilişkili olan hücre membranındaki "toll-like"reseptör2 (TLR2) ve TLR4 tarafındançiplak MSÜ kristali tanınır. Bu durum gut artriti ile ilişkili inflamatuvar ve dejeneratif doku reaksiyonlarında temel tetikleyicidir. İL-1 β 'ninİL-1 reseptörüne bağlanması, sinyal iletimi ile sonuçlanır, bu da adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin ekspresyonunun değişmesine yol açar, bu da diğer inflamatuvar olaylarla birlikte gutta yoğun inflamasyonun ana itici gücü olan nötrofil alımı ile sonuçlanır. Düşük dereceli sinovit ve sıklıkla tekrarlayan veya çözül-

meven alevlenmeler ile kronik gutta, bu inflamatuvar süreçler muhtemelen kalıcı MSÜ kristallerinin varlığında İL-1 β dahil olmak üzere inflamatuvar mediatörlerin potansiyel olarak devam eden salınımı ile devam etmektedir(20).Hiperürisemin guta ilerlemesi Şekil-3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hiperüriseminin guta ilerlemesi

4. KRONİK HASTALIK (TOFÜS)

Kronik hastalık rekürren gut atakları sonucu kronik inflamasyon sonucunda oluşur ve kronik sinovit, kemik erozyonları, kıkırdak kaybı ve tofus oluşumu ile karakterizedir. Akut ataklar tedavi edilmesebile sonlanır. Atağın sonlanması ortamdaki kristaller temizlendiği için olmaz. İnflamasyonun olmadığı dönemde de sinovyal fagositlerde MSÜ kristali bulunmaktadır(21). Sinovyumda MSÜ birikimi, inflamatuvar sitokin, nitrik oksit ve matriks metalloproteazların salınımı ve sonuçta kıkırdak hasarına yol açar. Kemik düzeyinde ise, İL-1β ve reseptör aktivator nükleer faktör kappaB (RANK) ile RANK ligand (RANKL) yolağınınaktivasyonu osteoklastogenez ve kemik erozyonlarının oluşumunda anahtar oyunculardır (22). Sonuçta, kronik sinovit, kıkırdak kaybı ve kemik erozyonuna neden olur.

KLİNİK

Gut hastalığının akut atak, interkritik dönem, kronik tofuslu gut gibi evreleri bulunmaktadır.

AKUT ATAK

Bir eklemdede ani başlayan dayanılmaz şiddetli ağrı (12-24 saate semptomlar zirve yapar), dokunmaya karşı hassasiyet, artiküler/periartiküler şişlik, kızarıklık ve hareket kısıtlılığıyla kendini gösteren akut kristal sinoviti tipik özelliklerini gösterir(5). Ağrı ile birlikte eritem de gözlenir ve inflamasyonun yoğunluğu ile orantılıdır. Atak genellikle 1-2 hafta içinde düzelir.Gut en sık akut monoartrit olarak ortaya çıkar ve genellikle alt ekstremitede tek bir eklemi tutar.Özellikle, birinci metatarsofalangeal eklem (podagra) ayırt edici özelliği olarak kabul edilir(23). Daha az sıklıkla diğer eklemlerde başlar, tarsal ve subtalar eklemler, ayak bileği, diz, el bileği, metakarpofalangeal veya interfalangeal eklemler etkilenir.Olekranon bursa, patellar tendon ve Aşil tendonuunda inflamasyon yapabilir.Olguların yaklaşık %10'unda gut, oligoartiküler bir sunuma sahip olabilir(24). Yaşlılarda, özellikle kadınlarda ve transplantasyon geçirmiş hastalarda akut gut atağı, poliartiküler tarzda daha fazla eklemi içerebilir. Bu hastalarda gut, omuzlar, kalçalar ve ellerin küçük eklemleri gibi bazı olağandışı yerleri etkileyebilir ve pitting ödem görünümü olabilir(25). Poliartiküler gut hastaları, romatoid artrit, psoriatik artrit veya osteoartrit gibi diğer kronik artritlerden ayırt etmek bazen zor olabilir(26). Büyük eklemlerin etkilenmesi ve poliartiküler gut hastalığında sistemik ateş de eşlik edebilir. Akutataklar, enfeksiyon, yaralanma, dehidratasyon, aşırı alkol veya pürin alımı ve ürat düşürücü tedavinin başlatılmasıyla tetiklenebilir(3).

İNTERKRİTİK DÖNEM

Şikayetlerin olmadığı ancak kanda hiperüriseminin devam ettiği dönemdir. Bu dönemin sonunda yeterince doygunluğa ulaşıncaya da tetikleyici bir nedenle (cerrahi operasyon, travma, şiddetli hastalıklar) ÜA tekrar eklemde çöker ve akut atak ortaya çıkar.

KRONİK TOFÜSLÜ GUT

Kronik tofuslü gut genellikle uzun yıllar tekrarlayan akut ataklardan sonra gelişir. Ancak, bazen birkaç yıl içinde daha az atakla daha hızlı gelişebilir. Tofüsler MSÜ kristalleri ve inflamatuvar dokulardan oluşan nodüler kitlelerdir ve genellikle parmak uçlarında, ayaklarda ve olekranon ve prepatellar bursalarda beyaz ila sarı arası sert deri altı birikintileri olarak görülürler. Tofüslü gut, akut gut ataklarının üst üste bindiği kronik eklem ağrısı, sertlik ve hassasiyet ile kendini gösterir (Şekil-4). Tofüs çok olduğunda eklem deformasyonuna neden olabilir. Ayrıca eklemlerin içinde bulunan tofusler hareketi sınırlayabilir. Bir tofüse iğne ile aspirasyon yapıldığında kar beyazı kireçli bir materyal çıkar, ancak kesin tanı polarize mikroskopla kristal tespit etmekle konur. Kronik urat artropatisi tedavi edilmemiş gutun geç bir özelliğidir ve genellikle palpe edilebilen tofus ile ilişkilidir. Eklemlerin urat infiltrasyonundan kaynaklanan bu eroziv artropati, akut veya subakut inflamatuvar ataklarla aralıklı mekanik ağrı ve kalıcı sakatlıktan sorumludur.



Şekil 4. Poliartiküler gut tanılı hastada tofus, artrit ve sinovit, olekranon bursiti görünümü (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji arşivinden)

Transplantasyonla ilişkili gut:Düşük dozda prednizolon ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri alan immunsuprese solid organ nakli alıcıları, hızla ilerleyen tofuslü gut ile kendini gösterir(27). Tofüsün gelişmesi tipik olarak 10 yıldan fazla süren primer gut hastalarından farklı olarak, transplant alıcıları 3-5 yıl içinde tofus geliştirebilir.

Komorbiditeler:Gut özellikle renal ve kardiyovasküler hastalıklar ile birliktelik gösterir. Komorbiditeler, gutlu hastalarda hem prognozu hem de tedavi sürecini yakından etkilemektedir. Gut hastalarında obezite, insülin direnci, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, tip 2 diyabet, kalp hastalıkları (koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon dahil), inme ve periferik arter hastalığı sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu komorbiditelerin yanı sıra kardiyovasküler risk faktörlerinin taranması ve tedavisi, gut hastaları için büyük öneme sahiptir. Komorbiditeli kişilerde tedavide başarısızlık yaygındır. Bu nedenle komorbiditeler değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir(28).

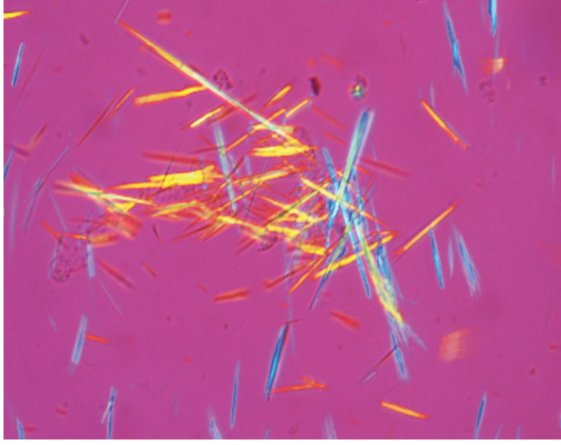
LABORATUAR

Periferik Kan

Akut gutta nötrofil ve artmış inflamatuvar belirteçler yaygındır. Serum ürik asit seviyesi, negatif bir akut faz reaktandır ve genellikle akut atak sırasında azalır, bu nedenle semptomlar düzeldikten 1-2 hafta sonra tekrar kontrol edilmelidir. Genel popülasyonda hiperürisemi yaygın olduğundan, tek başına hiperürisemi varlığı gut tanısı için yeterli değildir(29). Kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, diyabet, dislipidemi ve miyeloproliferatif bozuklukları taramak için böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, glikoz, lipid profili ve tam kan sayımı kontrol edilmelidir.

Sinovyal Sıvı

Etkilenen eklem aspirasyonu ve genellikle düşük viskoziteli bulanık olan aspire edilen sinovyal sıvının düz ve polarize ışık mikroskobu altında hemen incelenmesiyle negatif çift kırılmalı iğne şeklindeki MSÜ kristallerini kolayca gözlenebilir (Şekil-5). Nadiren gut ile birlikte bulunabilen septik artriti dışlamak için aspire edilen sinovyal sıvının gram boyaması ve kültürü de yapılmalıdır. MSÜ kristalleri, ataklar arasında aspire edilen sinovyal sıvıda da gösterilebilir (interkritik dönem).



Şekil 5. Polarize ışık mikroskobu altında sinovyal sıvı örneğinden elde edilen uçları sivri monosodyum urat kristalleri

İdrarda Ürik Asit

Sadece seçilmiş gut hastalarında, özellikle ailesinde genç başlangıçlı gut öyküsü, 25 yaşın altında gut başlangıcı veya böbrek taşı olanlarda renal ürik asit atılımı belirlenmelidir. Üriner ürik asit atılımı klinik uygulamada nadiren bakılır ama gerekirse spot ürik asit kreatinin oranı yerine 24 saatlik idrar toplanması tercih edilir(30).

RADYOLOJİ

Radyografi

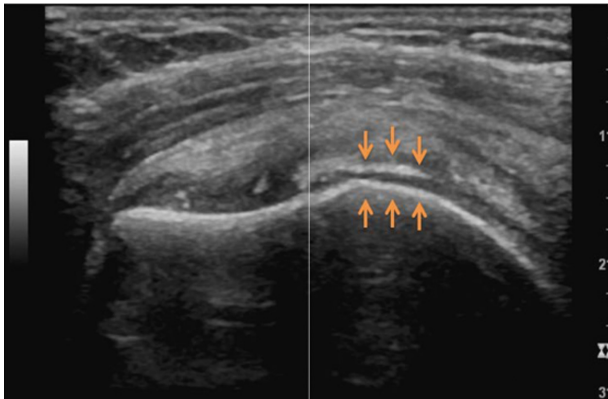
Radyografi erken ve akut gut artritinde çok yardımcı değildir. Kronik gutta tipik bulgular vardır ve diğer hastalıklardan ayırıcı tanıda yardımcıdır. Atak döneminde periartiküler yumuşak doku şişliği gibi nonspesifik bulgular gözlenebilir. Kronik dönemde radyografilerde, intraosseöz tofuslar ve birleşmiş tofusların neden olduğu kemik erozyonuna neden olur(31).Kemikte zımba deliği şeklinde, düzgün sınırlı, oval ya da yuvarlak litik lezyonlar gözlenir (Şekil-6).Özellikle erozyonun kenarlarına bitişik kemik oluşumu (köprü osteofitler) vardır. Kıkırdak boşluğunun daralması, karakteristik olarak geç bir olaydır. Son aşamaya kadar eklem aralığı daralmamaktadır. Subkondral kemik erozyonları, osteofitler ve uzun süre korunmuş kıkırdak boşluğunun birlikteliği, urat artropatisini düşündürür.



Şekil 6A. Ön-arka sol ayak grafisinde erozyon
6B. Ön-arka el grafisinde sol el 1 parmakta tofus
(Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji arşivinden)

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) gut hastalığında zor yerlerde artrosentez yapmayı kolaylaştırmak için kullanılabilir ve gut tanısını ortaya çıkarabilir veya doğrulayabilir(32). Klinik olarak gut tanısı konulamadığında ve sinovyal sıvı analizi yapılamadığı durumlarda alternatif olarak USG tanısal potansiyel açıdan en iyi seçenektir(29). USG'de eklem kıkırdağının yüzeyinde MSÜ kristallerinin olduğu gözlenir. Hiyalin kıkırdağdaki MSÜ birikimi sonucu USG'de çift kontur görünümü olur. Kıkırdağ üzerindeki çift kontur bulgusu, eklem sıvısındaki yıldızlı gök manzarası veya kar fırtınası görünümü ürik asit kristali varlığına işaret eder ve tanı için oldukça spesifiktir, ancak sensitif değildir(33). USG, yaygın kullanılması, düşük maliyeti ve radyasyon içermemesi nedeni ile tanıda ön plana çıkmaktadır (Şekil-7).



Şekil 7. Ultrasonografide çift kontur görünümü

Bilgisayarlı Tomografi ve Çift Enerji Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) de USG gibi alternatif tanı yöntemlerinden birisidir. Radyasyon içermesi nedeni ile gut tanısında kullanımı sınırlıdır(11). Klinik ve USG ile tespit edilemeyen derinde olan eklem ve kemikteki MSÜ kristallerini göstermek için ve erozyonların skorlanması için çalışmalarda kullanılmaktadır. Çift enerji bilgisayarlı tomografi (ÇEBT), urat birikiminin non-invaziv değerlendirilmesinde büyük umut vaat eden gelişmiş görüntüleme yöntemi olmuştur. İki farklı X-ray ışını kullanarak 3 boyutlu olarak görüntüleme sağlanmakta, MSÜ kristalleri normal kemik dokusundan ayırt edilebilmektedir(34).ÇEBT, yumuşak doku ve eklemlerde hatta omurga gibi derin yerleşimli alanlarda MSÜ kristallerini saptayabilir ve kalsiyum kristallerinden ayırt edebilir(29). (Şekil-8)



Şekil 8. Çift enerji bilgisayarlı tomografide urat kristalleri (yeşil bölgeler)

Magnetik Rezonans Görüntüleme

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gut hastalığında sinovya, kemik, yumuşak doku ve kıkırdak görüntülemesinde faydalıdır. Tofüs ve kemik erozyonlarını erken dönemde tespit etmede ve eklem effüzyonu, kemik iliği ödemi, sinovit, tenosinovit gibi bulguları tespit edebilir(35). Erozyonları grafiden ve USG'den daha iyi saptar ve asemptomatik hastalarda subklinik inflamasyonu gösterebilir. Ancak

bu bulguların gut için spesifik olmaması ve yüksek maliyeti nedeni ile az kullanılmaktadır.

TANI VE SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

Gut tanısında altın standart MSÜ kristallerinin eklem sıvısı ve tofüste mikroskobik olarak gösterilmesidir. Gut ayrıca, tipik belirti ve semptomların (podagra gibi) varlığında eklem aspirasyonuna başvurmadan ve yüksek düzeyde kesinlik ile teşhis edilebilir(36). Gut hastalığında tanıyı kolaylaştırmak, hastalığı sınıflandırmak için birçok kriter ileri sürülmüştür. İlk sınıflama kriteri 1963 yılında Roma'da sunulmuştur. Roma kriterlerinde ÜA seviyesinin kadında 6 mg/dL, erkekte 7 mg/dL üzerinde olması, tofüs varlığı, sinovyal sıvıda ve dokuda ÜA kristali olması ve eklemde ani başlayan, ataklarla seyreden ve 1-2 haftada remisyona giren ağrı olması gibi dört kriterden iki tanesi pozitifse gut olarak sınıflandırılıyordu(37). Daha sonra 1966 yılında New York kriterleri yayınlanmıştır ve Roma kriterlerinden farklı olarak kriterlere sinovyal sıvıda veya dokuda urat kristallerinin varlığı ve kolşisin tedavisine olumlu yanıt eklenmiştir. 1977 ACR kriterlerinde ise asimetrik eklem tutulumu, sinovyal sıvıda MSÜ kristallerinin varlığı, hiperürisemi ve metatarsofalangeal eklem tutulumu eklenen yeni parametrelerdendir(37). Gut hastalığı aslında birinci basamak merkezlerde tanısı konulup tedavi edilebilir. Ancak bu merkezlerde kristal değerlendirme ve ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmamaktadır. Bu nedenle 2015 yılında ACR/EULAR sınıflama kriterleri geliştirilmiştir (Tablo-1). Bu kriterler klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntülemeyi içeren bir skorlama sistemidir. Sensitivitesi %92, spesifitesi %89'dur.

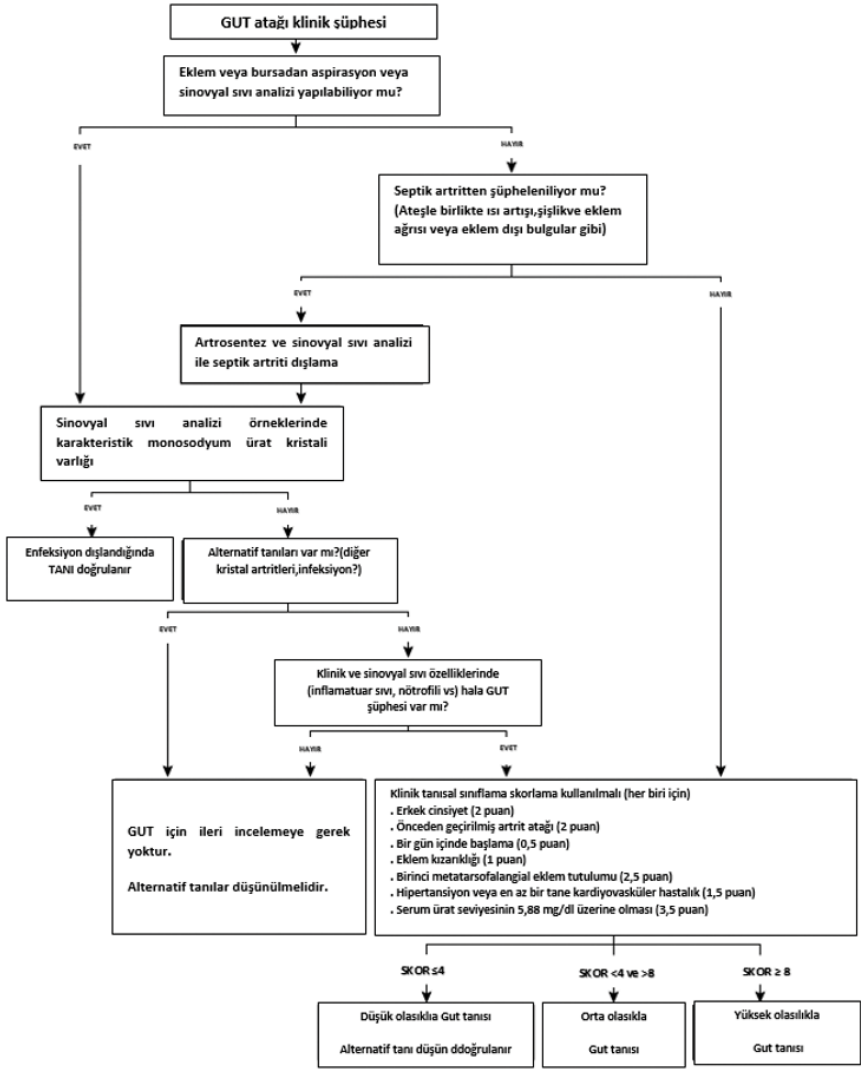
Yeni sınıflama kriterlerine giriş kriteri için, en az bir epizot periferik eklem veya bursada şişlik, ağrı ve hassasiyetin olması gereklidir. Semptomatik eklem, bursa veya tofüste MSÜ kristallerinin varlığı gut tanısı için yeterlidir. İleri bir skorlama gerekli değildir(38). Bu kritere göre klinik, laboratuvar ve görüntüleme açısından farklı parametrelere belirli puanların verildiği toplam 23 puanlık skorlamada 8 ve üzeri puan gut olarak sınıflandırılmaktadır.

Özellikle tanıyı koymada kolaylık açısından sınıflama kriterlerine ek çeşitli tanısal algoritmalar da geliştirilmiştir (39) (Şekil-9). Bu algoritmalarındaki amaç hastalığın birinci basamak merkezlerde de kolayca tanınarak tedavi edilebilmesidir.

Tablo 2. 2015 ACR/EULAR gut sınıflama kriterleri

KRİTERLER	KATEGORİLER	SKOR
Eklem ve bursa tutulum şekli	Ayak bileği veya ayak(mono/oligo)	1
	1 MTF (mono-oligo)	2
Atak Özellikleri 1.Kırmızı eklem 2. Dokunmakla belirgin hassasiyet 3.Ağrı nedeni ile çok zor yürüme	Bir özellik	1
	İki özellik	2
	Üç özellik	3
Geçirilmiş atakların seyri .Tipik atak:>2 tanesinin bulunması .Birinci maksimum ağrı <24 saat,ikinci<14 günde iyileşme,ataklar arasında normal olma	Bir tipik atak	1
	Tekrarlayan tipik atak	2
Tofüs	Var	4
Serum ürat düzeyi	<4 mg/dl (<0.24 mmoles/litre)	-4
	6-8mg/dl (0.36-0.48 mmoles/litre)	2
	8-10mg/dl(0.48-0.60 mmoles/litre)	3
	>10 mg/dl (>0.60 mmoles/litre)	4
Sinovyal sıvıda MSÜ kristali(egitimli kişi)	Yok	-2
Görüntüleme ürat birikimi (USG veya ÇEBT)	Var	4
Görüntüleme ürata bağlı eklemhasarı(direk grafide)	Var	4
	GUT için gerekli en az skor	8

MSÜ: Monosodyum ürat, USG.Ultrasnografi, ÇEBT: Çift enerji bilgisayarlı tomografi



Şekil 9. Gut atağı tanısı algoritması

KAYNAKLAR

- Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972;15(2):189-192. doi:10.1002/art.1780150209
- Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(2):186-191. doi:10.1097/BOR.0000000000000028
- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet.* 2010;375(9711):318-328. doi:10.1016/S0140-6736(09)60883-7
- Kim SY, De Vera MA, Choi HK. Gout and mortality. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5 Suppl 51):S115-S119.

5. Taylor WJ, Fransen J, Jansen TL, et al. Study for Updated Gout Classification Criteria: Identification of Features to Classify Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(9):1304-1315. doi:10.1002/acr.22585
6. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):661-667. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204463
7. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S1. doi:10.1186/ar1906
8. Choi HK, Curhan G. Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(3):341-345.
9. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010;304(20):2270-2278. doi:10.1001/jama.2010.1638
10. MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(4):581-604. doi:10.1016/j.rdc.2014.07.002
11. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, et al. Gout [published correction appears in *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1808]. *Lancet*. 2021;397(10287):1843-1855. doi:10.1016/S0140-6736(21)00569-9
12. Beyl RN Jr, Hughes L, Morgan S. Update on Importance of Diet in Gout. *Am J Med*. 2016;129(11):1153-1158. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.040
13. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, et al. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:125-133. doi:10.1152/physiol.00039.2004
14. Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(2):127-131. doi:10.1097/BOR.0b013e32834f049f
15. Merriman TR, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):35-40. doi:10.1016/j.jbspin.2010.02.027
16. Pascual E, Batlle-Gualda E, Martínez A, et al. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med*. 1999;131(10):756-759. doi:10.7326/0003-4819-131-10-199911160-00007
17. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241. doi:10.1038/nature04516
18. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):206. doi:10.1186/ar2952
19. Punzi L, Scanu A, Ramonda R, et al. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):66-71. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.024
20. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2011;364(5):443-452. doi:10.1056/NEJMc1001124
21. Bomalaski JS, Lluberas G, Schumacher HR Jr. Monosodium urate crystals in the knee joints of patients with asymptomatic nontophaceous gout. *Arthritis Rheum*. 1986;29(12):1480-1484. doi:10.1002/art.1780291209
22. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective - A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):495-511. doi:10.1016/j.jare.2017.04.008.
23. Bomalaski JS, Schumacher HR. Podagra is more than gout. *Bull Rheum Dis*. 1984;34(6):1-8.
24. Lawry GV 2nd, Fan PT, Bluestone R. Polyarticular versus monoarticular gout: a prospective, comparative analysis of clinical features. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(5):335-343. doi:10.1097/00005792-198809000-00004
25. Meyers OL, Monteagudo FS. Gout in females: an analysis of 92 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1985;3(2):105-109.
26. Lally EV, Zimmermann B, Ho G Jr, et al. Urate-mediated inflammation in nodal osteoarthritis: clinical and roentgenographic correlations. *Arthritis Rheum*. 1989;32(1):86-90. doi:10.1002/anr.1780320115

27. Stamp LK, Chapman PT. Gout and organ transplantation. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):165-172. doi:10.1007/s11926-012-0235-9
28. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(7):380-390. doi:10.1038/s41584-020-0441-1
29. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):31-38. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215315
30. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1301-1311. doi:10.1136/ard.2006.055251.
31. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, et al. Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1290-1295. doi:10.1136/ard.2008.094201
32. Punzi L, Oliviero F. Arthrocentesis and synovial fluid analysis in clinical practice: value of sonography in difficult cases. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1154:152-158. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04389.x
33. Schueller-Weidekamm C, Schueller G, Aringer M, et al. Impact of sonography in gouty arthritis: comparison with conventional radiography, clinical examination, and laboratory findings. *Eur J Radiol.* 2007;62(3):437-443. doi:10.1016/j.ejrad.2006.12.005
34. Dalbeth N, Choi HK. Dual-energy computed tomography for gout diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(1):301. doi:10.1007/s11926-012-0301-3
35. Dalbeth N, Doyle AJ. Imaging tools to measure treatment response in gout. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(suppl_1):i27-i34. doi:10.1093/rheumatology/kex445
36. Janssens HJ, Franssen J, van de Lisdonk EH, et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1120-1126. doi:10.1001/archinternmed.2010.196
37. Vargas-Santos AB, Taylor WJ, Neogi T. Gout Classification Criteria: Update and Implications. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(7):46. doi:10.1007/s11926-016-0594-8
38. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2016 Feb;75(2):473]. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1789-1798. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208237
39. UpToDate. *Clinical manifestations and diagnosis of gout.*[Online]<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gout>. [Accessed: 20th August 2022]

