

BÖLÜM 9

GUT HASTALIĞI TEDAVİSİ

Halise Hande GEZER¹

Özlem PEHLİVAN²

GİRİŞ

Gut hiperürisemisi olan kişilerde monosodyum ürat kristallerinin (MSU) birikimi ile karakterize en sık görülen inflamatuvar artritdir. Son 30 yılda gut prevalansında artış görülmüştür ve 2017 verilerine göre dünyada 41,2 milyon gut hastası vardır. Bu hastalarda tüm sebeplere bağlı mortalite %17 artmış olup kardiyovasküler ve renal hastalıkların mortalitenin önemli sebepleridir. Sık görülmesi, son zamanlarda uzun yaşam süreleri, diüretiklerin kullanımında artış ve beslenmedeki bozukluklara bağlı insidanstaki artış ve beraberindeki morbiditeleri ile beraber sağlık maliyetlerini de artırmaktadır (1).

GUT YÖNETİMİ

Gut tanımlamasında eskiden sıkça kullanılan akut ve kronik gut terimleri yerine artık 'gut atak' 'interkritik gut' ve 'kronik gut artrit' terimleri kullanılmaktadır (2). Gut tedavisinin amaçları akut gut atağının tedavisi, atak tekrarlarının önlenmesi, hiperüriseminin önlenmesi, komplikasyonların önlenmesi ve komorbid durumların düzeltilmesidir.

1. ASEPTOMATİK HİPERÜRİSEMİYE YAKLAŞIM

Aseptomatik hiperüriseminin tedavisi ile yapılan çalışmalarda normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda tedavi önerilmemektedir. Hiperürisemi ile beraber artan kardiyovasküler risk varlığı gösterilmiş olsa da hiperüriseminin tedavi edilmesi ile bu riskte azalma gösterilemediği ve ürik asitin antioksidan etkilerinin de ortaya çıkması nedeniyle aseptomatik hastalarda tedavi önerilmemektedir (3). Bu hastalarda öncelikle diyet, egzersiz, kilo kontrolü ve hidrasyon gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilebilir. Ancak serum ürat seviyeleri çok arttığında farmakolojik

¹ Uzm. Dr., SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği Romatoloji Kliniği, hande_snc@hotmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji, ozlempehlivan79@gmail.com

tedavi planlanabilir. Bununla ilişkili olarak serum ürat düzeyleri erkeklerde en az 13 mg/dL'yi ve kadınlarda 10 mg/dL'yi geçene kadar hiperüriseminin kronik böbrek hastalığı (KBH) açısından klinik bir önemi olmadığı gösterildiğinden bu seviyeler üzerinde asemptomatik hiperürisemili hastalara da tedavi verilebilir (4).

2. AKUT GUT ARTRİTİ

Akut gut atağının tedavisi istirahat ve soğuk uygulama yanında temel olarak farmakolojik tedavi olup atak başlangıcından itibaren 24 saat içinde tedavi başlanırsa daha etkin tedavi sağlanır. Bu konuda 'pill on pocket' yaklaşımı önerilmektedir, hastanın ilacı yanında olup atağı hissettiği an tedavisine başlamalıdır (5).

Akut atak tedavisinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII), kolşisin ve kortikosteroidler (oral, intraartikuler ve parenteral) kullanılır ve bu ajanların birbirine üstünlüğü yoktur, hastanın renal yetmezlik, kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve peptik ülser gibi komorbiditeleri, antikoagülan kullanımı ve hasta tercihinine göre karar verilmelidir (6).

En sık tercih edilen ilaç olan kolşisin eskiden yüksek dozlarda kullanırken son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki düşük dozlarda (1,2 mg oral takiben 1 saat sonra 0,6 mg) kullanım yüksek doz ile benzer etkinliğe sahiptir ve yan etki profili daha düşüktür (7). Ülkemizde olduğu gibi 0,5 mg draje şeklinde preparat olan ülkelerde ise 1 mg yükleme dozunu takiben bir saat sonra 0,5 mg verilir 12 saat sonra 0,5 mg'lık bir doz ve atak yatışana kadar ortalama 5-10 gün boyunca günde üç kez 0,5 mg verilmesi önerilmektedir. Kolşisinin anti-inflamatuvar etkileri olup serum ürat konsantrasyonu ve ürat metabolizmasına etkisi yoktur. Renal veya karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir ve P-glikoprotein ve sitokrom p450 inhibitörleri (siklosporin, takrolimus, klaritromisin, eritromisin, verapamil, diltiazem, ketokanazol) ile etkileşimi olduğu için bu ilaçlarla beraber kullanımından kaçınılmalıdır. Bu ilaçları 14 gün içinde almış olsa bile kolşisinden sakınmak gerekir(5).Diyalize giren hastalardaki akut gut atağında ise tek doz (0,5 mg ya da 0,6 mg) kolşisin verilebileceği ve iki haftadan önce tekrar kolşisin verilmemesi gerektiği bildirilmektedir. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal toksisitedir, daha nadir olarak kemik iliği toksisitesi, kardiyak toksisite ve aritmi yapabilir. Miyopati nadirdir ancak özellikle de transplant yapılan hastalar için önemli bir yan etkisidir. CrCl<50 mL/dk olanlarda periyodik kreatin kinaz takibi önerilmektedir. Özellikle de statinlerle beraber kullanımında miyopati riski artmaktadır (8). American Heart Association statin ve kolşisin beraber kullanıldığında kas enzimlerini sıkı takip etmeyi, gerekirse ilaç doz azaltmayı önermektedir (9).

Atak tedavisinde diğer bir alternatif olan NSAİİ'ler gut atağında kullanıldığında anti-inflamatuvar dozlarda atak yatışana kadar 5-10 gün boyunca kullanılmalıdır. NSAİİ'ler arasında indometazinsıklıkla kullanılsa da diğer NSAİİ'lere göre üstünlüğüne dair kanıt yoktur. COX-2 selektif inhibitörler gastrointestinal kontrendikasyonu veya intoleransı olanlarda tercih edilebilir. CrCl<30 mL/dk olan hastalarda kullanımı kontrendikedir ve peptik ülser, kanama, antikoagülan kullanan hastalar ve kalp yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır(10).

Glukokortikoidler, NSAİİ'ler ve kolşisinin kullanımı komorbiditeler ve ilaç etkileşimleri nedeniyle kısıtlı olduğunda oral, parenteral veya intraartikuler olarak tercih edilebilir. Özellikle monoartikuler atakta intraartikuler enjeksiyon sistemik tedavi ihtiyacını da azalttığı için önerilir. Oral tedavi alamayan hastalar için de parenteral tedavi verilebilir. Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) oral glukokortikoidleri 30-35 mg prednizolon ve eşdeğeri dozlarda 3-5 gün olarak önermektedir. Benzer şekilde Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) başlangıçta $\geq 0,5$ mg/kg prednizolon ve eşdeğerini 5-10 gün veya alternatif olarak 2-5 gün full doz sonrasında 7-10 günde azaltma ve kesme şeklinde önermektedir (5). Renal yetmezlikte güvenle kullanılabilir ancak yaşlı hastalarda hiperglisemi, hipertansiyon, elektrolit dengesi, enfeksiyonlar ve kognitif problemler açısından dikkat etmek gerekir (11).

İlk basamak tedaviler kontrendike veya tolere edilemiyorsa ACTH veya IL-1 inhibitörleri kullanılabilir. ACTH intramuskulerveya intravenöz olarak atak tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir ancak maliyeti ve tekrarlayan kullanımları ile ilgili veri olmaması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. IL-1 inhibitörlerinden de kısa etkili olan anakinra 100 mg sc. dozlarda 5 gün kullanıldığında 40 mg triamsinolon ile benzer etkinlik göstermektedir. Tam selektif insan anti-IL-1 β monoklonal antikoru olan kanakinumabın ise 150 mg sc. tek doz kullanımı yeterlidir(5). Avrupa İlaç Ajansı (EMA), sık gut atağı (12 ayda en az üç) geçiren, NSAİİ ve kolşisin kullanımı kontrendike veya tolere edemeyen ya da yeterli yanıt alınmayan erişkin hastalarda kanakinumab kullanımını onaylanmıştır. IL-1 β ve IL-1 α 'yı yüksek afinitede bağlayan diğer bir IL-1 inhibitörü olan rilonasept, tek başına ve indometazin ile birlikte kullanıldığında akut gut artriti atağını baskılamada indometazinin tek başına kullanımından daha etkili bulunmamıştır. Şiddetli ağrısı ve poliartikuler atağı olanlarda kombinasyon tedavisi önerilmektedir(12).

3. ÜRAT DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİ

3.1. Ürat Düşürücü Tedavi Endikasyonları

Serum ürik asit düşürücü tedaviye (ULT) başlamak için doğru zaman hakkında genel bir fikir birliği yoktur. Öneriler, ilk ataklardan sonra çok erken başlanma-

sından, hasta yılda birkaç atak geçirmediği veya kronik artrit veya tofus, radyolojik lezyonlar veya ürik asit böbrek taşı geliştirmedikçe bu tedaviye başlanmaya kadar değişir. Bununla birlikte, erken tedavi avantajlı olabilir çünkü serum ürik asit düşürücü tedavinin amacı tüm MSU kristallerini eritmektir ve gut daha yeni olduğunda bu daha az zaman alır. Ayrıca gut, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır, bu ilişkinin seviyesi gutun şiddetiyle birlikte kadınlarda da artmaktadır (13). Kristalin kaybolması, bu risk faktörünün azalmasına veya kaybolmasına neden olabilir. Son olarak, eklemlerden MSU kristallerinin elimine edilmesinden sonra ürik asit seviyeleri normal değerlerde tutulmalıdır, aksi takdirde kristaller tekrar oluşacak ve onlarla birlikte gut iltihabı geri dönecektir (14, 15). Bu nedenle, kristaller çözüldükten sonra, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri serum ürik asit seviyesini normal seviyelere düşürmek için yeterli olmadıkça, ULT tedaviye devam edilmelidir. 2020 ACR guidelineinde yılda 2 veya daha fazla atak, tofus veya yapısal eklem hasarı varlığında ULT güçlü şekilde önerilmektedir. İlk atığı olup evre 3 ve üzeri KBH, serum ürat seviyesi ≥ 9 mg/dl ve nefrolitiazisi olanlarda ise koşullu olarak ULT başlanması önerilmektedir (16). Özellikle KBH olan hastalarda tekrarlayan ataklarda kullanılan ajanların nefrotoksik etkilerinden kaçınmak amacıyla ilk atak sonrası ULT başlanması önerilir (10).

Tüm serum ürik asit düşürücü ilaçlar için, gut atağı tamamen çözülene kadar başlanmalarını genellikle kabul edilen bir kuraldır; ULT tedavinin başlatılması veya dozunun artırılması sırasında profilaktik tedavi ile birlikte uygulanmadığı takdirde sıklıkla gut atağı ile sonuçlanacağı akılda tutulmalıdır. Son yıllarda değişen bir uygulama ile ULT, anti-inflamatuvar tedavinin başlatılması ve etkili olması koşuluyla, bir akut atak sırasında başlatılabilir. Atak anındaki vizitte ULT başlanmış olur ve hastanın tekrar ULT başlanması planlandığı dönemde gelmeme riski alınmamış olur. Ayrıca hastalarda akut atak anında ULT başlamaya daha isteklidir. Gözlemsel çalışmalarda atak sırasında ULT başlandığında atak süresi ve şiddetini etkilemediği de gösterilmiştir (16).

Hiperürisemi gutun ön koşulu olduğundan, serum ürik asit düşürücü tedavinin birincil amacı, ürat konsantrasyonunu MSU için doyma noktasının altında tutmaktır. Bu tedavi kristal birikintilerini çözer ve korunduğu sürece gutu iyileştirir. EULAR ve ACR kılavuzları, plazma veya serum üratın < 6 mg/dL ($360 \mu\text{mol/L}$) konsantrasyonda tutulmasını önerir (17, 18). Bununla birlikte, şiddetli tofaz gut varlığında bu hedef serum seviyesi < 5 mg/dL'ye ($300 \mu\text{mol/L}$) düşürülebilir (18). Daha düşük SUA seviyeleri, tofi boyutunun daha hızlı azalmasına neden olur (19) ve aynı muhtemelen eklemlerde biriken kristallerde de meydana gelir. Bununla birlikte, özellikle uzun süredir devam eden tofazöz veya poliaritiküler gut hastala-

rında, SUA düzeylerini mümkün olduğu kadar makul ölçüde düşürmeyi önermek mantıklı görünse de gözlemlerle şu uyarıda bulunulmuştur: hiperürisemi nörodegeneratif hastalıklar için insidans ve progresyonunda koruyucu olabilir. Bu sebeple serum ürik asit seviyesi hedeflenirken 4 mg/dl altına indirilmemesine dikkat etmek gerekir (20).

3.2. Ürat Düşürücü Tedavi Seçenekleri

Gut tedavisinin en önemli bölümlerinden olan ürat düşürücü tedaviler ksantin oksidaz inhibitörleri (XOI) (allopürinol, febüksostat), ürikozürik ajanlar (probenesid, benzbromarone, lesinürid, dotinurad) ve rekombinant ürikaz olan ve ürati daha çözünür olan allantoina dönüştüren peglotikaz olarak 3 gruptur (1).

Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopürinol, orta ve ciddi KBH olan hastalar dahil öncesinde bir allopürinol hipersensitivitesi yok ise ULT olarak tercih edilen ilk basamak ilaçtır. Allopürinol, hipoksantin ve ksantin ürik aside parçalanmasından sorumlu enzim olan ksantin oksidazı inhibe eden ve ürik asit miktarını azaltan bir pürin analogudur. Başlangıç dozu olarak normal renal fonksiyonlarda ACR ve EULAR'da 100 mg/gün doz önerilmektedir, günlük doz 300-600 mg'lara çıkabilir maksimum doz 900 mg/gün'dür. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir, CrCl \geq 30 mL/dk olan hastalarda \leq 100 mg/gün dozlarda başlanmasını, CrCl $<$ 30 mL/dk olanlarda ise 50 mg/gün dozlarda başlangıç yapılması önerilmektedir (10).

Allopürinol genel olarak iyi tolere edilen bir ilaç olsa da nadiren hayatı tehdit eden ciddi kutanöz adverse hipersensitivite sendromuna sebep olabilir. Bu ciddi yan etki genellikle başlangıç sonrası ilk 3 ayda görülür. Başlangıç dozu en önemli risk faktörüdür, bu nedenle allopürinol normal veya hafif renal bozukluğu olanlarda 100 mg/gün, evre 4 ve üzeri KBH'da ise 50 mg/gün düşük dozlarda başlanıp doz yavaşça artırılmalıdır. Başka bir risk faktörü de HLA-B*58:01 allel pozitifliğidir. Bu hastalarda hipersensitivite riski 80-580 kat artmıştır. HLA-B*58:01 allel prevalansı Han Çinlileri, Koreliler ve Thai popülasyonunda yaklaşık %3,8'dir ve bu grup hastalarda allopürinol başlamadan önce HLA-B*58:01 allel taraması önerilir. Bu gruplar dışındaki hastalarda prevalans ile ilgili yeterli bilgi olmasa da rutin tarama önerilmemektedir. HLA-B*58:01 allel test yapma imkânı olmayan durumlarda düşük doz ilaç başlanıp sıkı takip ile titre edilmesi önerilmektedir (1). Azatioprin, de ksantin oksidaz tarafından metabolize edilir ve allopürinol metabolizmasına müdahale eder, bunların birlikte uygulanması, daha yüksek azatiopürin seviyeleri ile sonuçlanır ve kemik iliği supresyonu riski taşır. Bu nedenle, azatiopürin dozunun ayarlanması için bir rejim olmasına rağmen birlikte uygulama önerilmemektedir (21).

Febuksostat, gut tedavisi için onaylanmış, pürin olmayan selektive bir ksantin oksidaz inhibitörüdür. Avrupada onaylanmış 80 mg/gün ve 120 mg/gün dozları, kontrollü çalışmalarda 300 mg/gün allopurinolden daha iyi etkinlik göstermiştir (22, 23). Karaciğerde glukuronid oluşumu ve oksidasyonu yoluyla metabolize edildiğinden ilacın yaklaşık %50'si dışkıyla ve %50'si idrarla atılır ve hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda febuksostat doz ayarlamasına gerek yoktur (24). Febuxostat, böbrek yetmezliği veya intoleransı nedeniyle allopurinolün uygun dozlarda kullanılmadığı hastalarda bir alternatif olmaktadır ancak ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilir. 6190 hastada yapılan çok merkezli, çift kör, allopürinol ve febuksostat noninferiority çalışmasında kardiyovasküler mortalite ve diğer tüm ölümler allopürinol grubundan febuksostata göre daha fazla bulunmasından sonra gelen çalışmalarda ve metaanalizlerde kardiyovasküler mortalite açısından iki grup arasında fark görülmemiştir ama kardiyovasküler olaylar için anlamlı yararlı etkileri de gösterilememiştir (25-27). ACR 2020 önerilerinde de kardiyovasküler olay hikayesi veya yeni kardiyovasküler olay geçiren ve febuksostat kullanan hastalarda alternatif ULT'ye geçiş koşullu olarak önerilmektedir(16).

Febuksostat ile şiddetli kutanöz reaksiyonlarla ilgili olarak bir çalışmada, gut ve allopurinol ile şiddetli yan etkileri olan 13 hastanın 12'si, sonrasında geçilen febuksostat tedavisini güvenli bir şekilde tolere etmiştir. Bununla birlikte, muhtemelen ancak kesin olmayarak febuksostat ile ilişkili bir aşırı duyarlılık tipi kutanöz vaskülit vakasının gelişmesi, allopurinol intoleransı olan hastalar için febuksostat düşünüldüğünde dikkatli olunmasını, dozun dikkatli bir şekilde yükseltilmesini ve yakından izlenmesini önerir (28).

Ürikozürük ajanlar: Ürikozürükler idrarda ürik asit atılımını artırarak ürik asit seviyesini düşürürler. Özellikle allopürinol kullanılmıyorsa ikinci basamak tedavi olarak seçilecek ilaçlardır. Gut hastalarının çoğunda renal ürik asit atılımı bozulduğu için bu grup ilaçlarla tedavi mantıklıdır ancak özellikle tedavinin başlangıcında ürik asit taşına sebep olabilirler. Ürik asit taşı olan hastalarda tek başına kullanılmamalıdır, bol su ile alınmalı ve idrar ph kontrol edilerek ph 6 üzerinde tutulmalıdır (29).

Probenesid ilk çıkan ürikozürük olup ilk çıktığında sıkça kullanılsa da allopürinolün kullanıma girmesi ile beraber bölünmüş dozlarda kullanılması, çok sıvı alımı gerektirmesi ve idrar ph ayarlanması gibi nedenlerle kullanımı azalmıştır. Orta böbrek yetmezliği olan hastalarda dahil allopürinole dirençli hastalarda seçenek olabilir ancak CrCl 30 mL/dk altında olan hastalar ve nefrolitiazis olanlarda kontrendikedir. Başlangıç dozu 250 mg günde 2 doz şeklinde olup haftalık olarak 1 gr 2x1 dozlarına çıkılabilir. Yüksek dozlarda santral sinir sistemi toksisitesine sebep olabilir (29).

Sülfinpirazon, bir fenilbutazon derivativesi olup prostoglandin sentezini NSAII'le re benzer şekilde inhibe eder. Başlangıç dozu 50 mg olup kademeli olarak artırılarak günde 200-800 mg olarak bölünmüş dozlarda kullanılır. Probenesidden daha güçlüdür ancak böbrek yemezliğinde kullanılamaması ve yan etkileri kullanımını kısıtlar (30).

Benzbromaron, bazı Avrupa ülkelerinde sınırlı kullanımla birlikte ABD'de bulunmamaktadır. Allopurinole dirençli veya intoleransı olan hastaların tedavisinde endikedir ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir (31). Avrupada, nadir ancak ölümcül karaciğer toksisitesi vakaları nedeniyle ilaç kullanılmamaktadır. Benzbromaron'un 50 mg dozda başlanmalı ve kademeli olarak serum urat seviyesi hedeflenerek doz artırılarak ve karaciğer fonksiyon testleri sıkı takip edilerek 100-200 mg doza çıkarılmalıdır (32).

Lesinurad diğer bir ürikokozürük ajan olup monoterapi olarak kullanmamalıdır, bir ksantin oksidaz inhibitörü ile beraber kullanılmalıdır. Nefrolitiazisi olan hastalarda da kullanılabilir ancak kreatin klerensi 45 mL/dk altı olanlarda kullanılmamalıdır. Baş ağrısı ve gastroözefageal reflü gibi yan etkileri olabilir (8).

Ürikaz: İnsan ve yüksek primatlar hariç tüm memelilerde ürikaz ürik asidi çözünür ve kolayca atılabilen allantoine indirger. İnsanlarda ürikaz, tümör lizis sendromunu önlemenin ve tedavi etmenin çok etkili bir yoludur ve 4 saatlik uygulamadan sonra $0.78 \pm 0,4$ mg/dL (0,05 mmol/L) kadar düşük serum ürik asit seviyelerine ulaşılabilir (33). Rekombinant bir ürikaz olan Rasburikaz, şiddetli gut vakalarında başarıyla kullanılmaktadır(34). Peglotikaz güçlü bir pegile ürikaz olup dirençli gut hastalarında endikedir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim ekleği olanlarda kontrendikedir. Her 2 haftada bir 8 mg iv. dozlarda kullanılır peglotikaz tedavisi sırasında ürik asit seviyesinde hızlı bir düşüş olduğu için multiple gut atakları sıktır. Bu sebeple peglotikaz öncesi profilaktik tedavi başlanmalıdır. Antikor oluşumuna bağlı olarak da infüzyon reaksiyonları %40 hastada görülebilir ve ilacın etkisini de azaltabilir (8). MIRROR çalışmasında peglotikaz ve metotreksat kombinasyonun sadece peglotikaza göre infüzyon reaksiyonlarının ve etkinliğinin daha yüksek olduğunun gösterilmesi ile beraber FDA peglotikaz ve metotreksat kombinasyon kullanımını kontrol edilemeyen gut hastalarında onaylamıştır (35).

Hedefe yönelik tedavi (T2T)

ACR gut önerilerinde de belirtildiği gibi hedef serum ürik asit seviyesine ulaşmak için fikse doz yerine ULT'nin titre edilerek artırılması önerilmektedir (16). İngiltere'de yapılan randomize bir çalışmada T2T uygulanan grupta hedef ürik

asit seviyesine ulaşan hasta sayısı daha fazladır, bu grupta daha az atak ve 2 yılda daha fazla tofus rezolüsyonu görülmüştür(36). ULT başlandıktan sonra 2-4 haftada bir serum ürik asit seviyesi ölçülerek doz artırılmalı ve hedefe ulaşılmalıdır.

4. ÜRAT DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİ İLE BERABER PROFİLAKSİ

ULT başlanırken 2020 ACR önerinde de belirtildiği gibi NSAII, kolşisin veya kortikosteroidler profilaktik antiinflamatuvar tedavi olarak başlanmalıdır (16). Ürat düşürme sırasında sıklıkla ürat kristallerinin mobilizasyonunu indüklenir, bu da ULT başlatıldığında akut alevlenmelerin ortaya çıkmasına neden olur. Günlük 0,5-1,5 mg kolşisin uygulaması, bu tür ULT'nin neden olduğu atakları önler (37). Her durumda, serum ürik asit düşürücü tedavinin başlamasından sonra, eklem kristallerden arınana kadar gut atakları meydana gelebilir ve ataklardan tamamen kaçınmak için, tamamen çözülene kadar kolşisin tedavisine devam edilmelidir. ULT tedavinin başlatılması ve dozunun artırılması durumunda profilaksi verilmezse sıklıkla gut atağı ile sonuçlanır (38). Profilakside kullanılan ilaçlar atakta kullanılanlara göre daha düşük dozlardadır. Kolşisin ilk tercih edilen ajan olup tolere edemiyor ya da kullanamıyorsa, günde 250 mg naproksen veya günlük 5-7,5 mg oral prednizolon uygun alternatifler olabilir. <3 ay profilaksi yerine 3-6 ay profilaksi güçlü olarak öneriliyor, gerekirse de daha uzun süre de verilebilir (16).

5. DİYET VE YAŞAM TARZI MODİFİKASYONLARI

Gut tedavisinde en önemli basamaklardan biri hasta eğitimidir. Hastalığın patofizyolojisi, ürik asit ile ilişkisi, hedeflenen tedavi, ürat düşürücü tedavinin uzun dönem süreceği, atakların erken tedavi edilmesi gerektiği ve alınacak önlemler ile ilgili bilgiler hastaya anlatılmalıdır. Hasta eğitimi zaman alıcıdır ancak sık sık tekrar edilmelidir (29).

Aşırı kilolu hastalarda diyet modifikasyonu ile vücut ağırlığında azalma sağlamak ve bunun devam ettirilmesi önerilmektedir. Diyet ve egzersiz tüm hastalara önerilmelidir. Yağ ve şeker oranı düşük, sebze ve lifli gıdalardan oluşan dengeli bir diyet teşvik edilmelidir. Şekerle tatlandırılmış fruktoz içeren alkolsüz içeceklerden kaçınılmalıdır; aşırı alkollü içecekler ve yüksek pürin içerikli yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Yağsız süt ve/veya az yağlı yoğurt, soya fasulyesi ve bitkisel protein kaynakları ve kiraz diyetle teşvik edilmelidir. Gut ve ürolitiazis öyküsü olan hastalar >2 lt su içilmesi teşvik edilmelidir, dehidrasyondan kaçınılmalıdır. Tekrarlayan taş oluşumunda potasyum sitrat (60 mEq/gün) ile idrar alkalizasyonu yapılabilir. Kardiyovasküler risk faktörleri ve sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite ve renal hastalık gibi eşlik eden durumlar tüm hastalarda taranmalıdır ve yılda en az bir defa gözden geçirilip uygun şekilde yönetilmelidir (39).

6. SPESİFİK DURUMLARDA TEDAVİ

6.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

KBH olan hastalarda da atak tedavisinde seçenekler NSAII, kolşisin ve kortikosteroidlerdir ancak bu ilcaların KBH olanlarda kullanımında dikkatedilmesi gereken durumlar vardır. KBH'lı hastalar için kolşisin, birtakım uyarılarla birlikte daha düşük dozlarda kullanılmalıdır. Spesifik olarak, CrCl ≥ 30 mL/dk ile doz ayarlanması gerekli değildir. FDA onaylı prospektüsünde ise CrCl < 30 mL/dk için doz azaltılması gerekli değildir, ancak bir tedavi kürü iki haftalık bir süre içinde tekrarlanmamalıdır. Hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalar için FDA, yalnızca tek bir 0,6 mg dozun kullanılması gerektiğini ve ayrıca iki haftalık bir süre içinde tekrarlanmaması gerektiğini belirtir; aynı yaklaşım periton diyalizi hastaları için de kullanılmalıdır. Bu hastalarda kolşisin profilaksi için zaten kullanılıyorsa, gut alevlenmesini tedavi etmek için kullanılmamalıdır. NSAII'ler için de KBH olan hastalarda kullanılmamalıdır. KBH açısından glukokortikoidler, akut atak tedavisinden en güvenli seçenek olabilir. Eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu sadece bir veya iki eklem etkilendiğinde tercih edilir. Mineralokortikoid reseptörü ile çapraz reaktivite nedeniyle, muhtemelen artan renal sodyum aviditesine bağlı olarak birçok glukokortikoid ile kalp yetmezliği riskinde artış olabilir. Eşzamanlı KKY'si olan hastalar için intraartiküler yol mümkün değilse en düşük mineralokortikoid potensine sahip olduğu düşünüldüğünden, deksametazon tercih edilen formülasyon olabilir (10).

KBH olan hastalarda ürik asit düşürücü tedavide ilk basamak yine allopürinol olup GFR'ye doz ayarlanması gerekir, febuksostat bu hastalarda alternatif bir seçenektir (1).

6.2. İlaç İlişkili Hiperürisemi ve Gut

Alkol ve pürinden zengin beslenmeden sonra en sık ürik asidi artıran sebep ilaçlardır. Ürik asit reansorpsiyonunu artırarak ve/veya ürik asit sekresyonunda azalma yaparak ürik asit seviyesini artırır. Pirazinamid, etambutol gibi tüberküloz ilaçları, diüretikler, düşük doz aspirin ve siklosporin en sık sebep olan ilaçlardır. Takrolimus da diğer bir kalsinörin inhibitörü olup risk siklosporine göre daha düşüktür. Aspirin düşük dozlarda hiperürisemi yaparken yüksek dozlarda ürikozüriktir. Diüretikler ise en sık sekonder hiperürisemiye sebep olan ilaçtır. Loop diüretikler, tiazid diüretikler ve tiazid-like diüretikler artan riskle ilişkilidir. Diüretiklerin neden olduğu serum ürik asit konsantrasyonundaki artış tedavinin başlamasından sonra birkaç gün içinde görülür, doza bağlıdır ve uzun süreli uygulamada devam eder(40).

İlaç ilişkili hiperürisemi olan hastaların 2/3'ü asemptomatik kalır ve asemptomatik hiperürisemi genelde tedavi gerektirmez(41). Gut geliştiğinde ise tedavinin devamı veya kesilmesi hastaya göre değişir, risk yarar oranına göre karar verilmelidir ki sıklıkla sebep olan ilaç kesilmeye uygun değildir. Örneğin kardiyovasküler hastalık nedeniyle düşük doz aspirin alan hastanın ilacının kesilmesi uygun olmayıp eğer gut gelişirse allopurinol veya urikozürük ilaçlar eklenebilir(42). Diüretikler kalp yetmezliği için değil de hipertansiyon için kullanılıyorsa alternatif ilaç değişimi düşünülmelidir. Losartan ya da kalsiyum kanal blokörleri antihipertansif olarak seçilebilir. Losartan hem ürikozüriktir hem de idrar pH'sını artırarak taş oluşumunu da azaltır. URAT1'i ve GLUT9'u inhibe ederek etkinlik göstermekte, diğer anjiyotensin II antagonistlerinde bu etki bulunmamaktadır. Eğer endikasyonu var ise fenofibrat veya statin (atorvastatin) eklenebilir. İlaç ilişkili hiperürisemi ve gutta en önemli nokta önlemedir. Hidrasyon ve orta-yüksek riskli hastalarda allopurinol veya rasburikas ve düşük riskli hastalarda sıkı takip gerekir(40).

SONUÇ

Gut hastalığında kronik hastalığı ve komorbiditeleri önlemek için erken aşamada tedavi en önemli basamaktır ve tedaviye uyumu artırmak için hasta eğitimi ile beraber hastayı da içerecek şekilde ömür boyu tedavi programı sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Afinogenova Y, Danve A, Neogi T. Update on gout management: what is old and what is new. *Current opinion in rheumatology*. 2011;34(2), 118–124. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000861>
2. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. *Arthritis care & research*. 2019;71(3), 427–434. <https://doi.org/10.1002/acr.23607>
3. Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Treatment Options for Gout. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017;114(13), 215–222. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0215>
4. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *The American journal of medicine*. 1979;67(1), 74–82. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(79\)90076-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(79)90076-7)
5. Kumar M, Manley N, Mikuls TR. Gout Flare Burden, Diagnosis, and Management: Navigating Care in Older Patients with Comorbidity. *Drugs & aging*. 2021;38(7), 545–557. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00866-2>
6. Neogi T. Clinical practice. Gout. *The New England journal of medicine*. 2011;364(5), 443–452. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001124>
7. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(4), 1060–1068. <https://doi.org/10.1002/art.27327>
8. Aslam F, Michet C, Jr. My Treatment Approach to Gout. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(8), 1234–1247. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.05.026>
9. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardio-

- vascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21), e468–e495. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000456>
10. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;70(3), 422–439. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.055>
 11. Singh H, Torralba KD. Therapeutic challenges in the management of gout in the elderly. *Geriatrics*. 2008;63(7), 13–20.
 12. Schlesinger N. Treatment of acute gout. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2014;40(2), 329–341. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.008>
 13. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6), 1162–1164. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.122770>
 14. Bull PW, Scott JT. Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout. *The Journal of rheumatology*. 1989;16(9), 1246–1248.
 15. van Lieshout-Zuidema MF, Breedveld FC. Withdrawal of longterm antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(8), 1383–1385.
 16. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2020;72(6), 879–895. <https://doi.org/10.1002/art.41247>
 17. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;76(1), 29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
 18. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis care & research*. 2012; 64(10), 1431–1446. <https://doi.org/10.1002/acr.21772>
 19. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis and rheumatism*. 2002;47(4), 356–360. <https://doi.org/10.1002/art.10511>
 20. Auinger P, Kiebertz K, McDermott MP. The relationship between uric acid levels and Huntington's disease progression. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(2), 224–228. <https://doi.org/10.1002/mds.22907>
 21. Witte TN, Ginsberg AL. Use of allopurinol with low-dose 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease to achieve optimal active metabolite levels: a review of four cases and the literature. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2008;22(2), 181–185. <https://doi.org/10.1155/2008/870981>
 22. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(3), 916–923. <https://doi.org/10.1002/art.20935>
 23. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23), 2450–2461.
 24. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *American journal of therapeutics*. 2005;12(1), 22–34. <https://doi.org/10.1097/00045391-200501000-00005>
 25. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England journal of medicine*. 2018;378(13), 1200–1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>

26. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10264), 1745–1757. <https://doi.org/10.1016/S0140->
27. Zhang S, Xu T, Shi Q, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Hyperuricemic Patients With or Without Gout: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*. 2021;8, 698437. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.698437>
28. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *The Journal of rheumatology*. 2011; 38(9), 1957–1959. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110092>
29. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective - A review. *Journal of advanced research*. 2017;8(5), 495–511. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
30. Rider TG, Jordan KM. The modern management of gout. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(1), 5–14. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep306>
31. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 1999;5(2), 49–55. <https://doi.org/10.1097/00124743-199904000-00003>
32. Lee MH, Graham GG, Williams KM, et al. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug safety*. 2008;31(8), 643–665. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831080-00002>
33. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001;97(10), 2998–3003. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.10.2998>
34. Vogt B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(2), 431–433. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh629>
35. Botson JK, Tesser JRP, Bennett R, et al. Pegloticase in Combination With Methotrexate in Patients With Uncontrolled Gout: A Multicenter, Open-label Study (MIRROR). *The Journal of rheumatology*. 2021;48(5), 767–774. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200460>
36. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10156), 1403–1412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32158-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32158-5)
37. Yü T. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout--a reappraisal after 20 years. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1982; 12(2), 256–264. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(82\)90065-](https://doi.org/10.1016/0049-0172(82)90065-)
38. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(6), 223. <https://doi.org/10.1186/ar3199>
39. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(7), 1056–1059. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex150>
40. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(5), 679–688. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew293>
41. Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-induced hyperuricemia. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2014;39(10), 695–715.
42. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi H. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(2), 385–390. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202589>