

BÖLÜM 15

GUT ARTRİTİ VE TEDAVİSİ

Gizem KIRMIZIER¹

GİRİŞ

Eski çağlarda ‘kralların hastalığı’ veya ‘yürütmeyen hastalık’ olarak bilinen gut hastalığı, doku ve eklemlerde monosodyum ürat kristallerinin birikmesiyle ortaya çıkan, alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyredabilen inflamatuvar bir hastalıktır. M.Ö. Hipokrat tarafından ayak başparmağı tutulumuna dayanarak podogra olarak adlandırılmıştır. Gut tarihinde ilk en doğru tanım İngiliz Dr. Sydenham tarafından yapılmış, 1961 yılında Mccarty ve Hollander tarafından sinovyal sıvıdaki monosodyum ürat kristalleri gösterilmiştir (1).

Gut dünyadaki en yaygın artrit türüdür, son yıllarda metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus gibi hiperürisemi ilişkili komorbiditelerin artmasıyla prevalansı artmış ve global bir sorun olmaya devam etmiştir. Erkeklerde 2-6 kat daha fazla görülür. Östrojenin ürikozürük etkisinin olması nedeniyle kadınlarda postmenapozal dönemde daha sık görülür.

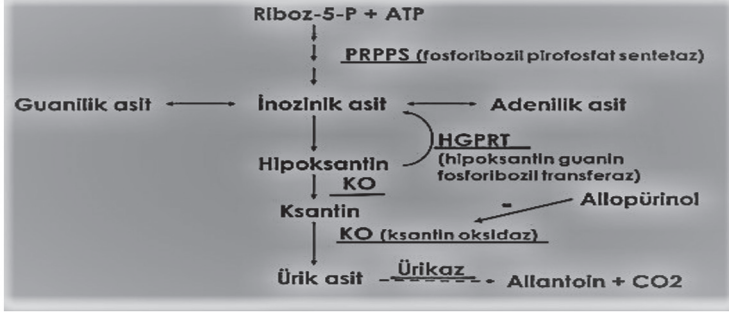
PATOGENEZ

Hayvanlarda pürin metabolizmasının ürünü olan ürik asit ürikaz enzimi ile allantoin asite dönüştürülür; ancak insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü ürik asittir (Şekil-1).

Serumda ürik asit seviyesi belli bir dereceye ulaştığında monosodyum ürat kristalleri sinovyumda birikir. Bu nedenle hiperürisemi gut için ana risk faktörüdür. Hiperürisemi nedenleri primer ve sekonder nedenler olmak üzere 2’ye ayrılır. %90 hastada atılım azlığına (idiyopatik) bağlı, %10 hastada kalıtsal enzim defektlerine bağlı yapım fazlalığı görülür. Sekonder nedenler hemolitik anemi, alkol, psöriyazis, pürinden zengin beslenme, miyeloproliferatif hastalıklar gibi artmış ürat üretimine veya azalmış renal atılıma (kronik renal yet-

¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., gizem_iguzar@hotmail.com

mezlik, obezite, hipertansiyon, düşük doz aspirin, etambutol, loop diüretikleri, tiyazid) bağlı olabilir (Tablo-1) (2).



Şekil 1. Pürin metabolizması.

Tablo-1: Hiperürisemi nedenleri (2).

Primer Hiperürisemi	İdiyopatik (%90)
	<ul style="list-style-type: none"> • Kalıtsal enzim defektleri (%10) • Glukoz-6-fosfataz eksikliği • HGPRT eksikliği (Lesch-Nyhan sendromu) • PRPPS hiperaktivitesi
Sekonder Hiperürisemi	Artmış Ürat Üretimi
	<ul style="list-style-type: none"> • Alkol • Maligniteler • Hemolitik hastalıklar • Pürinden zengin diyet • Psöriyazis
	Azalmış Renal Atılım
	<ul style="list-style-type: none"> • Kronik böbrek yetmezliği, polikistik böbrek hastalığı • Hipotroidizm, hiperparatiroidizm • Obezite, hipertansiyon • Laktik asidoz, ketoasidoz • Aspirin (düşük doz), etambutol, loop diüretikleri, tiyazid

Hiperürisemi dışında monosodyum urat kristallerinin oluşumunu etkileyen başka faktörler de bulunmaktadır (3). Sıcaklık, ortam pH değeri, kırık-dak-matriks yapısı urat çözünürlüğünü etkileyerek kristal oluşumuna neden olabilir. Alt ekstremitelerin periferik eklemlerinde düşük sıcaklık, düşük pH

seviyesi nedeniyle ürat kristallerinin oluşması yaygın görülür (3). Dokuda ürat kristallerinin birikmesi tümör nekroz faktör α , interlökin-1 β , IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve prostaglandinleri indükleyerek akut inflamatuvar reaksiyonu tetikler. Ürat kristallerinin sebep olduğu bu inflamatuvar cevap eklemden hassasiyet, kızarıklık ve şişliğe sebep olur (4).

KLİNİK SEYİR

Akut gut artritinin tipik başlangıcı, 24 saat içinde gelişen, genellikle alt ekstremitelere eklemelerini etkileyen, yoğun ağrılı inflamatuvar artrit (5). Tedavi yokluğunda 7-14 günlük sürede kendini sınırlayıcı özelliğe sahiptir. Atak çözüldükten sonra, bir sonraki alevlenmeye kadar ağrısız asemptomatik bir dönem (interkritik evre) vardır. Kalıcı hiperürisemi olan hastalarda zamanla kronik gut artriti ve yapısal eklem hasarı gelişir (6).

Alevlenme sırasındaki eklem tutulum paterni, hastalığın tanınmasına büyük ölçüde yardımcı olur (6). Sıklıkla alt ekstremitelere eklemeleri (ayak, ayak bileği, diz) tutulur, özellikle 1. metatarsfalangeal eklem (podagra) tutulumu karakteristiktir. Üst ekstremitelere tutulumu genellikle uzun süredir devam eden, kötü kontrollü hastalığı olanlarda ortaya çıkar. Gut alevlenmeleri genellikle monoartikülerdir, ancak kötü kontrollü hastalarda oligoartiküler ve poliartiküler formlar görülebilir (6).

Gut hastalığı, başlangıçtan itibaren 4 evrede değerlendirilebilir. Bu evreler asemptomatik hiperürisemi evresi, akut gut alevlenmesi dönemi, interkritik evre ve kronik gut aşamalarıdır.

Asemptomatik Hiperürisemi Evresi

Asemptomatik hiperürisemi, gut kliniği olmayan hastanın serum ürik asit düzeyinin erkeklerde >7 mg/dl, kadınlarda >6 mg/dl olmasıdır. Serumda ürik asit seviyesi arttıkça hastada gut gelişme ihtimali artar; ancak hiperürisemi olan bazı hastalarda ömür boyu gut kliniği gelişmeyebilir (2). Ürik asit böbrekte renin anjiyotensin sistemini uyarak hipertansiyona, insülin direncini artırarak diyabet ve metabolik sendroma neden olur. Böylelikle, hızlanmış ateroskleroza neden olan hiperürisemi koroner arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir (2,7).

Akut Gut Artriti Evresi

Akut gut atağının tetikleyicileri arasında pürinden ve fruktozdan zengin beslenme, alkol alımı, ilaçlar (loop diüretikleri, tiyazidler, düşük doz aspirin, beta

blokerler), eklem travması yer alır. Bazı hastalarda tek bir gut atağı görülürken, çoğu hastada tekrarlayan alevlenmeler görülür. Artan serum ürat konsantrasyonu ve monosodyum ürat kristal yüküne sürekli maruz kalma ile zamanla ataklar arasındaki süre kısalır, atak süresi ve frekansı artar (6). Tipik atak 1. metatarsofalangeal eklemi tutan, sabaha karşı şiddetlenen monoartrit (podogra) şeklindedir. Alt ekstremitte tutulumu daha sık görülür. Eklem dışı tutulum (bursit, tenosinovit, tendinit) da görülebilir (6). Tutulan ekleme şiddetli ağrı olması nedeniyle hasta muayene sırasında eklem dokunulmasına müsaade etmez. Laboratuarda lökositöz, c-reaktif protein yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızında artış ve anemi görülür. Tedavi verilmediği takdirde 7-14 gün içerisinde artrit tablosu kendi kendini sınırlar. Serum ürik asit düzeyindeki ani yükseliş ve düşüşler atakları tetikleyebilir. Bu nedenle etkin bir antiinflamatuar tedavi verilerek akut artrit düzelmesi beklenmeli, sonrasında antihiperürisemik tedavi başlanmalıdır. Tedavi altındaki bir hastada atak gelişmesi durumunda ise antihiperürisemik tedavinin kesilmesine veya ara verilmesine gerek yoktur (8-10).

İnterkritik Evre

Hastaların ataklar arasındaki asemptomatik olduğu dönemdir. Ataklar arası dönemin süresi değişkenlik gösterir. Tedavisiz kalan hastalarda atakların frekansı ve süresi artar, ayrıca asemptomatik dönemlerin süresi kısalır (7). Bu evrede hasta asemptomatik olsa da monosodyum ürat kristalleri dokuda birikmeye devam eder.

Kronik Gut Evresi

Kronik evre tofus, kronik sinovit ve yapısal eklem hasarı ile karakterizedir. Tofüs monosodyum ürat kristallerine karşı granülomatöz bir inflamatuvar yanıtı temsil eder ve üç bölgeden oluşur: monosodyum ürat kristallerinden oluşan çekirdek, bunu çevreleyen hücreli koronal zon ve en dışta fibrovasküler zon (11). Tofüsler ağrılı değildir; kulak kepçesi, aşil tendonu, göz, viseral organlarda görülebileceği gibi en sık olarak periferik eklemlerin ekstansör yüzlerinde görülmektedir. Uzamış hiperürisemi süresi, ürik asit yüksekliğinin derecesi tofus oluşumuyla doğru orantılıdır. Kemik erozyonu ve kırık hasarı ile yapısal eklem hasarı ileri gutun ortak özelliğidir. Tofüsler genellikle yapısal hasar bölgelerinde bulunurlar (12). Ek olarak monosodyum ürat kristalleri osteoblast canlılığını ve işlevini azaltır, dolayısıyla kemik rezorpsiyonunu ve infla-

masyonu tetikler (13,14). Sonuç olarak kronik gut, yumuşak doku ve eklemlerde tofus, kemikte erozyonlarla seyrederek. Bu evrede poliartiküler tutulum daha sıktır, ilk ataktan sonra tofus oluşumu uzun yıllar sürebileceği gibi ileri evre gutta her zaman tofus bulunmayabilir.

KOMORBİDİTELER

Gut hastalığı ile komorbiditeler arasında farklı nedensel ilişkiler bulunmaktadır. Hiperürisemi ile ilişkili komorbiditeler arasında renal hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği, nefrolitiazis), kardiyovasküler hastalıklar (iskemik inme, hipertansiyon, koroner arter hastalığı) ve metabolik sendrom bulunur (15). Bu nedenle gut hastalığıyla sıklıkla birlikteliği olan bu hastalıklar tanı anında taranmalıdır. Özellikle obezite, diyet, ilaçlar gibi değiştirilebilir risk faktörleri varsa hasta bu konuda eğitilmelidir.

TANI

Akut atak döneminde kan tetkiklerinde nötrofili, trombositoz, sedimantasyon ve C reaktif protein düzeyinde artış görülebilir. Ürik asit, negatif akut faz reaktanı olduğu için atak döneminde serum düzeyi normal olabilir. Ayrıca hastaların komorbiditeleri göz önüne alınarak kan şekeri, lipid paneli, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

Tanıda altın standart, %100 özgüllüğü olduğu için, sinovyal sıvıda veya tofus aspiratında monosodyum urat kristallerinin gösterilmesidir (16). Kristaller hem semptomatik hem de asemptomatik evrelerde sinovyal sıvıda tespit edilebilir. Polarize ışık mikroskopu altında iğne şeklindeki ürik asit kristalleri negatif çift kırıcılık özelliğine sahiptir (7). Sinovyal sıvıda nötrofil hakimiyeti izlenir ve sıvı bulanıktır. Bu nedenle ayırıcı tanı için mutlaka kültür, gram boyama ve hücre sayımı yapılmalıdır.

Bir erişkinde, akut artrit ayırıcı tanısında gut hastalığı mutlaka akla gelmelidir. Sinovyal sıvı analizi mümkün değilse, gutun klinik teşhisi şu bulgularla desteklenir: özellikle 1.metatarsofalangeal eklemde veya ayak bileğinin monoartiküler tutulumu; önceki benzer akut artrit atakları; hızlı gelişen şiddetli ağrı ve şişlik (<24 saat); eritem; erkek cinsiyet ve ilişkili komorbid hastalıklar (16). Bu özellikler oldukça düşündürücü olsa da spesifik değildir. Bu nedenle gut tanısı klinik ve laboratuvar ile konulmalıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar, serum ürik asit seviyeleri ile gut arasında ilişki olduğunu, ancak tüm hiperürisemik hastalarda gut olmadığını veya gelişmeyeceğini göstermektedir (17-18). Bu nedenle tek başına hiperürisemi gut tanısı için yeterli değildir, ancak gut gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Tersine hiperüriseminin yokluğunda, akut artrit atakları dışında, gut tanısı tamamen dışlanamasa da tanıdan oldukça uzaklaşılır (19). Ürik asit negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle akut artrit atağı sırasında serum düzeyleri normal olabilir, bu nedenle tanı aşamasında 1-2 haftalık aralıklarda serum ürik asit düzeyleri takip edilmelidir.

Gut tanısı belirsiz olduğunda ve sinoyal sıvı analizi mümkün olmadığında geleneksel veya ileri görüntüleme teknikleri kullanılmalıdır. Bunlar direkt grafi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MR), çift enerji bilgisayarlı tomografi (DECT) ve konvansiyonel tomografidir. MR, yumuşak doku ve eklem değerlendirmesinde USG ve direkt grafiye üstün olsa da yüksek maliyet nedeniyle ön planda tercih edilmez.

Direkt Grafi

Radyografik değişiklikler genellikle hastalığın ileri aşamalarında görülür. Atak döneminde periartiküler yumuşak doku şişliği görülür, kronik dönemde ise kemik erozyonları, eklem aralığında daralma, tofüse karşılık gelen yumuşak doku kitleleri görülür. Erozyonlar zimba deliği şeklinde etrafı sklerotik, oval şekillidir (16). Bu görüntü patognomoniktir. Romatoid artrit farklı olarak erozyonlar eklem aralığı dışındadır ve osteoporoz görülmez (16).

Ultrasonografi (USG)

Akut gut artritinde USG bulguları spesifik değildir. Yumuşak doku ödemi görülebilir, doppler özelliği ile eklemde ve çevresinde vaskülarizasyon artışı izlenebilir. Kronik dönemde gut için spesifik USG bulguları çift kontur görünümü, erozyonlar, eklem sıvısında ürik asit kristallerine işaret eden yıldızlı gökyüzü manzarası, tofus bulgusu olan hiperekoik agregatlardır (16, 20). Erozyonları göstermede direkt grafiye üstündür.

Çift Enerji Bilgisayarlı Tomografi (DECT)

DECT aynı bölgeyi hem normal hem zayıflatılmış X ışını ile görüntüleme metodudur. Monosodyum urat kristallerini bağ dokulardan ve kalsiyum depozitlerinden ayırt etme avantajına sahiptir (21). USG ile görüntülemenin zor olduğu bölgeleri görüntüleme avantajı sağlar. Erken hastalık teşhisinde duyarlılığı USG'ye göre yüksektir.

USG'de çift kontur işareti, DECT ile monosodyum ürat kristallerinin birikiminin görüntülenmesi, direkt grafide patognomonik bulgular Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından 2015 gut sınıflama kriterleri arasına alınmıştır (22).

TEDAVİ

Gut tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi olarak ikiye ayrılır. Non-farmakolojik tedavi diyet ve yaşam tarzı değişikliklerini içerir. Fazla kilolu hastalar için normal kilo hedeflenmeli, ancak protein ağırlıklı diyetten kaçınılmalıdır. Et,sakatat, deniz ürünleri gibi pürinden zengin hayvansal gıdalardan kaçınılmalıdır. Pürinden zengin sebzeler gut riskini arttırmaz. Hastalar sebze ve yağsız/az yağlı süt ve süt ürünleri tüketimi konusunda teşvik edilmelidir (23,24). Alkol tüketimi azaltılmalı, fruktozlu içeceklerden uzak durulmalıdır (25,26). Düzenli spor ve egzersiz önerilmelidir. Farmakolojik tedavi akut gut artriti tedavisi, kronik gut tedavisi ve asemptomatik hiperürisemi tedavisi olmak üzere 3 başlıkta incelenebilir.

AKUT GUT ARTRİTİ TEDAVİSİ

Akut gut artritinde hedef ağrı kontrolü sağlamak ve eklemdeki inflamasyonu olabildiğinde hızlı şekilde baskılamaktır. Eklemdeki ağrı ve inflamasyonu baskılamak için antiinflamatuvar tedavi hızlıca başlanmalıdır. Tercih edilen antiinflamatuvar ajanlar steroid, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), düşük doz kolşisin, IL-1 antagonistleridir. Bu ajanların etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda(27-30) oral kortikosteroidlerin NSAİİ'ye göre daha iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu (28,29), NSAİİ 'nin ise düşük doz kolşisine göre daha az yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir(27).

Akut gut artritinde semptomların başlangıcından itibaren 24 saat içinde tedaviye başlanmalıdır. Tedavi seçenekleri kolşisin oral 1 mg yükleme dozundan 1 saat sonra 0,5 mg, NSAİİ (tam antiinflamatuvar dozda 5-8 gün), oral kortikosteroidler (30-35 mg/gün prednizolon eşdeğeri 3-5 gün) veya sınırlı eklem tutulumunda eklem aspirasyonu ve intraartiküler kortikosteroid (triamcinolon asetonid 40 mg) enjeksiyonudur (31). Monoterapiye yanıtız ağrıda veya şiddetli poliartiküler tutulumda kombinasyon tedavileri uygulanabilir. Ancak steroid ve NSAİİ kombinasyonu toksisite riski nedeniyle önerilmemektedir. Kolşisin, NSAİİ, steroid tedavisinin kontrendike olması durumunda veya tedaviye yanıtızlık durumunda akut atak tedavisinde IL-1 antagonistleri (ana-

kinra 100 mg/gün subkutan 3-5 gün, kanakinumab 150 mg subkutan tek doz) kullanılabilir (31). Analjezi desteği için eklem üzerine soğuk uygulama önerilebilir.

İlaç seçimi hastaların komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar ve yan etki profilleri değerlendirilerek yapılmalıdır. Örneğin kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık, gastrointestinal kanama öyküsü, peptik ülser öyküsü, antikoagülan kullanım öyküsü olanlarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır. Sıvı yüklenme riski olan hastalarda, kontrolsüz diyabet hastalarında ve aktif enfeksiyonu olan hastalarda yüksek doz steroid kullanımından kaçınılmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda, P-glikoprotein ve CYP3A4 inhibitörleri (siklosporin, klaritromisin, verapamil ve ketokonazol) kullanan hastalarda kolşisin toksisitesi gelişebilir (6,31). Oral tedavi alamayacak hastalarda intravenöz, intramuskuler veya tek eklem tutulumunda intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir (6).

Gut alevlenmesi ile başvuran tüm hastalar altta yatan hastalığı tedavi etmek, gelecekteki atakları engellemek ve eklem hasarını önlemek amacıyla uzun süreli ürat düşürücü tedavi konusunda bilgilendirilmelidir (6).

Kronik Gut Tedavisi

Etkili uzun vadeli gut yönetimi için temel strateji yeterli doz ve sürede kullanılan ürat düşürücü tedavidir. Serum ürat değeri hedefi genellikle <6 mg/dl'dir; ancak tofuslü gut gibi ürat yükü yüksek olanlarda hedef <5 mg/dl'dir (31).

Ürat düşürücü tedavi tekrarlayan gut atakları, tofuslü gut, ürat artropatisi, nefrolitiazisde önerilir. Ayrıca erken yaşta tanı alanlarda (<40 yaş), çok yüksek serum ürik asit düzeyi olan hastalarda (>8 mg/dl), ilgili komorbidite durumlarında (böbrek yetmezliği, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği) da ürat düşürücü tedavi önerilmektedir(31).

Ürat düşürücü tedaviye başlanmasının ilk birkaç ayında yaygın olan alevlenme riskini azaltmak için kademeli doz titrasyonu ile düşük dozda başlanmalıdır (32). Bu dönemdeki gut alevlenmeleri 3-6 ay boyunca günde 250 mg naproksen veya 0.6 mg kolşisin gibi düşük doz antiinflamatuvar ilaçlarla önlenbilir.

Hastalarda gut ilişkili tıbbi durumların (vücut kitle indeksi, kan basıncı, kreatinin, glikolize hemoglobin) değerlendirilmesi ve yönetimi önerilir (31). Hipertansiyon için losartan, diyabet için sodyum-glukoz kotransporter inhibi-

törleri, dislipidemi için fenofibrat gibi komorbid durumları tedavi etmek için kullanılan bazı ilaçlar orta düzeyde ürat düşürücü etkiye sahiptir (33,34).

Ürat düşürücü tedavide ilk tercih genellikle ksantin oksidaz inhibitörü allopürinoldür. Allopürinol iyi tolere edilir, ancak hastaların %1-2'sinde tedavi kesilmesini gerektirecek raş görülebilir. Ek olarak, nadiren görülen ancak hayatı tehdit eden allopürinol hipersensitivite reaksiyonu görülebilir. Bu komplikasyon genellikle tedavinin ilk aylarında görülür. Ciddi cilt reaksiyonu (Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz), akut böbrek yetmezliği, akut hepatit ve eozinofili ile karakterizedir(35). Allopürinol hipersensitivitesi için risk faktörleri kronik böbrek yetmezliği, tedaviye yüksek dozla başlama ve diüretik kullanımınıdır. Allopürinol tedavisine düşük başlangıç dozuyla başlanması önerilir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda 100 mg/gün, glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda 50 mg/gün başlangıç dozu önerilir (31). Başlangıç dozu tolere edilirse hedef ürat düzeyine ulaşmaya kadar aylık 100 mg'lık doz artışları (glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda aylık 50 mg) yapılabilir(36). Allopürinol maksimum dozu günlük 800 mg'dır, hedef ürat konsantrasyonuna ortalama 400 mg/gün allopürinol tedavisi ile ulaşılır(36).

Febuksostat tedavide kullanılan bir diğer ksantin oksidaz inhibitörüdür. Allopürinol tedavisine yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda 2.basamak tedavide kullanılır. Günlük dozu 40-120 mg/gün'dür. Hipersensitivite reaksiyonu, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve kardiyovasküler yan etkiler görülebilir (37). Ksantin oksidaz inhibitörlerinin azatiyoprin ve merkaptopürinle kullanımı kontrendikedir. Allopürinol ve febüksostat bu ilaçların plazma düzeylerini arttırarak hayatı tehdit eden pansiopenilere neden olabilir (6).

Ürikozürik tedaviler (probenesid, sulfinpirazon, benzbromaron) monoterapide veya ksantin oksidaz inhibitörleri ile kombine şekilde kullanılabilir (38,39). Ürikozürik ajanlar böbrekten ürat atılımını arttırarak etki ederler, ürolitiazise neden olabilirler. Bu nedenle ürolitiazis öyküsü olanlarda kullanılmamalı ve günlük sıvı tüketimi ortalama 2 lt olmalıdır (6).

Rekombinant ürikaz enzimi olan peglotikaz ürik asidi suda çözünür, renal atılım ile kolayca elimine edilen allantoina çevirir. 2 haftada bir, 8 mg intravenöz infüzyon olarak verilir. Maksimum dozda ürat düşürücü tedaviye yanıt-sız kronik tofuslü gutta endikedir (6). İnfüzyon ilişkili ciddi alerjik yan etki

riski nedeniyle antihistaminik ve kortikosteroidlerle premedikasyon önerilir. İmmünojenisite oluşabilir. Anti- polietilenglikol antikorları peglotikaz etkinliğinin azalmasına, artmış infüzyon reaksiyonlarına neden olur (6). Uygulama zorluğu, alerjik reaksiyon potansiyeli, yüksek maliyetli olması peglotikaz kullanımını sınırlayıcı faktörlerdir.

Asemptomatik Hiperürisemi Tedavisi

Asemptomatik hiperürisemi sık karşılaşılan bir laboratuvar bulgusudur. Hekimi altta yatan başka bir hastalığa yönlendirmede ipucu olabilir. Yüksek serum ürik asit seviyesi hipotroidizm, psöriyazis, hematolojik maligniteler, metabolik sendromda görülebilir. Hiperürisemik hastaların birçoğunda alkol kullanımı, sedanter yaşam tarzı, obezite, ilaç öyküsü (tiyazid diüretikler, düşük doz aspirin vb.), pürinden zengin beslenme öyküsü vardır. Diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilir, farmakoterapi önerilmez (2). Ancak radyoterapi, kemoterapi planlanan malignite hastalarında urat nefropatisini önlemek amacıyla; erkeklerde 13 mg/dl'nin, kadınlarda 10 mg/dl'nin üzerinde serum ürik asit değerlerinde nefropati riski nedeniyle; USG ve DECT ile dokularda saptanan monosodyum urat kristalleri veya tofus durumlarında hiperürisemi asemptomatik olsa bile tedavi edilmelidir (2).

SONUÇ

Gut, hiperürisemili kişilerde monosodyum urat kristallerinin birikmesinden kaynaklanan yaygın ve tedavi edilebilir bir romatizmal hastalıktır. Gut aralıklı alevlenmelerle ortaya çıksa da kronik bir hastalıktır. Tekrarlayan alevlenmeleri veya tofuslu gutu olan hastalar için, allopürinol gibi ilaçlarla uzun süreli urat düşürücü tedavi monosodyum urat kristallerinin çözünmesine yol açar ve sonuçta gut alevlenmelerinin önlenmesi ve yaşam kalitesinin artmasıyla sonuçlanır. Günümüzde ucuz ve etkili tedavilerin mevcudiyetine rağmen çoğunlukla yanlış tanı almakta, yetersiz tedavi verilmekte, sadece akut ataklar için tedavi gerektiren bir durum olarak algılanmaktadır. Sonuç olarak gut tedavisi suboptimal kalmaktadır. Güncel tedavi kılavuzları ışığında tedavi hedeflerine ulaşılması amaçlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. McCarty DJ, Holander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Annals of Internal Medicine*.1961;54:452-460. doi: 10.7326/0003-4819-54-3-452
2. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clinical Rheumatology*. 2017;36(12):2637-2644. doi: 10.1007/s10067-017-3851-y
3. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388(10055):2039-2052. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9
4. Wilson L, Saseen JJ. Gouty Arthritis: A review of acute management and prevention. *Pharmacotherapy*. 2016;36(8):906-922. doi: 10.1002/phar.1788
5. WJ Taylor, J Fransen, TL Jansen, 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. Dalbeth N, Gosling AL., Gaffo A. Gout. *Lancet*. 2021;397(10287):1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9
7. Sidari A, Hill E. Diagnosis and treatment of gout and pseudogout for everyday practice. *Primary Care*. 2018;45(2):213-236. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.004
8. Smith E, Hoy D, Cross M et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of Internal Medicine*. 2014;73(8):1470-1476. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204647
9. Zhu y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheumatology*. 2011;63(10):3136-3141. doi: 10.1002/art.30520
10. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD et al. Cellular characterization of the gouty tophus:a quantitative analysis. *Arthritis Rheumatology*. 2010;62(5):1549-1556. doi: 10.1002/art.27356
11. DG Palmer, J Highton, PA Hessian. Development of the gout tophus. An hypothesis. *American Journal of Clinical Pathology*. 1989;91(2):190-195. doi: 10.1093/ajcp/91.2.190
12. N Dalbeth, B Clark, K Gregory, et al.Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2009;68(8):1290-1295. doi: 10.1136/ard.2008.094201
13. A Chhana, KE Callon, B Pool et al. Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout. *Annals of the Rheumatic Disease*.2011;70(9):1684-1691. doi: 10.1136/ard.2010.144774
14. A Chhana, B Pool, KE Callon et al. Monosodium urate crystals reduce osteocyte viability and indirectly promote a shift in osteocyte function towards a proinflammatory and proresorptive state. *Arthritis Research & Therapy*. 2018;20(1):208. doi:10.1186/s13075-018-1704-y
15. Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(11):1863-1869. doi: 10.1080/03007995.2016.1218840
16. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315
17. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:1048-1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288
18. Champion EW , Glynn RJ , DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *The American Journal of Medicine*. 1987;82:421-426. doi: 10.1016/0002-9343(87)90441-4

19. Sivera F , Andrés M , Falzon L et al. Diagnostic value of clinical, laboratory and imaging findings in patients with a clinical suspicion of gout: a systematic literature review. *The Journal of Rheumatology*. 2014;92:3–8. doi: 10.3899/jrheum.140456
20. Ogdie A , Taylor WJ , Neogi T et al. Performance of ultrasound in the diagnosis of gout in a multicenter study: comparison with monosodium urate monohydrate crystal analysis as the gold standard. *Arthritis& Rheumatology*. 2017;69:429–438. doi: 10.1002/art.39959
21. Ogdie A , Taylor WJ , Weatherall M et al . Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1868–1874. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205431
22. Neogi T , Jansen TL , Dalbeth N et al. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;2015:1789–1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
23. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1093-1103. doi: 10.1056/NEJMoa035700
24. 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 (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-1446. doi: 10.1002/acr.21772
25. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336(7639):309-312. doi: 10.1136/bmj.39449.819271.BE
26. 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
27. E Roddy, K Clarkson, M Blagojevic-Bucknall et al. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(2): 276-284. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216154
28. TH Rainer, CH Cheng, HJ Janssens et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2016;167(7): 464-471. doi: 10.7326/M14-2070
29. CY Man, IT Cheung, PA Cameron et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute gout-like arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of Emergency Medicine*. 2007;49(5): 670-677. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.11.014
30. HJ Janssens, M Janssen, EH van de Lisdonk et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1854-1860. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60799-0
31. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
32. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(2):270-276. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211574
33. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T et al. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(6):572-575. doi: 10.1136/ard.62.6.572

34. List JF, Woo V, Morales E et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(4): 650-657. doi: 10.2337/dc08-1863
35. Gutiérrez-Macías A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Odriozola P et al. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ*. 2005; 331(7517): 623-624. doi: 10.1136/bmj.331.7517.623
36. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017; 76(9): 1522-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872
37. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1710895
38. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6): 892-897. doi: 10.1136/ard.2008.091462
39. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(1):51-56. doi:10.1136/ard.2007.083071