

HİPERÜRİSEMİ ve GUT

Dr. Ecz. Aygün BAYRAKTAR - Klinik Eczacı
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Hiperürisemi, ürik asitin sentezindeki artış veya böbreklerden atılımındaki azalma nedeniyle oluşan biyokimyasal bir durumdur. Uzun süren hiperürisemi durumu, gut hastalığının oluşması için tek başına bir neden değildir. Ürik asit, protein katabolizmasının son ürünüdür ve insanda pürinin yıkılması sonucu meydana gelir. DNA ve RNA, ksantin oksidaz enzimi tarafından, adenozin guanozin nükleotidlerine yıkılır. Guanozin; direkt ksantine, adenozin ise önce hipoksantine, sonra da ksantine ve ürik aside dönüşür. Sinoviyal sıvıdaki ürat konsantrasyonu, serum düzeyi ile ilişkilidir; serum ürat konsantrasyonunun >6.8mg/dL olması durumu hiperürisemi olarak tanımlanır.

Gut ise, hiperürisemiye ikincil olarak gelişen ürat metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle sinoviyal sıvıda ve yumuşak dokularda monosodyum ürat (MSÜ) monohidrat kristallerinin birikmesi sonucu oluşan enflamatuvar cevapla birlikte gözlenen; kronik, metabolik bir hastalıktır. Toplumda genellikle orta yaş erkeklerde, % 0.2-0.6 arasında değişkenlik gösteren sıklıkta görülür; hastaların çoğunda diğer metabolik hastalıklarla birlikte (hipertrigliseridemi, düşük HDL-kolesterol, insülin rezistansı-metabolik sendrom, obezite ve hipertansiyon gibi) seyreder. Gut hastalarının yaklaşık %20-50'sinde hipertan-

siyon, %75'inde metabolik sendrom eş zamanlı gözlenmektedir. Framingham Çalışması'na göre, Koroner Arter Hastalığı (KAH) riski açısından gut hastalığının özellikle erkeklerde angina pectoris riskini yaklaşık iki kat arttırdığı; hiperüriseminin ise, MI ve inme açısından bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

Gut ve hiperürisemiye neden olan faktörler;

* *Değiştirilemeyen faktörler;*

Cinsiyet (erkeklerde daha yaygın), postmenopozal durum, genetik faktörler, son evre böbrek hastalığı, major organ transplantasyonu, yaş (>65 yaş kişilerde %3 oranında gözleniyor), yüksek serum ürat düzeyi, hipertansiyon, abdominal obezite.

* *Değiştirilebilen faktörler;*

Diyet: kırmızı et, deniz ürünleri ve yüksek fruktoz içerikli yiyecekler; fazla alkol alımı (özellikle bira: guanozin içeriği sebebiyle)
İlaçlar: tiyazid diüretikler, siklosporin (transplantasyon hastalarında), etambutol (ürük asitin renal klerensını azaltır), pirazinamid (ürat sek-

resyonunu inhibe eder), düşük doz (<2g/gün) aspirin (atakları tetikleyebilir; daha yüksek dozlarda ürikozürik etki gözlenir).

Gut hastalığının tanısı serum ürik asit, üre (BUN), kreatinin, C-Reaktif Protein (CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), idrarda kan ve protein aranması, özellikle de hala etkili ve MRI, DECT gibi uygulamalara kıyasla daha ucuz bir yöntem olması sebebiyle, eklem sıvısı analizinde (polarize ışık altında) MSÜ kristallerinin iğne şeklinde gözlenmesi ile konur.

Gut atakları genellikle gece, aniden başlar; şiddetli ağrı (özellikle ayak baş parmağı ekleminde) ile birlikte etkilenen eklemlerde kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve hassasiyet gözlenir; ateş 39,4°C'e kadar çıkabilir, lökositoz ve ESH'de artış gözlenir. Hafif şiddette gözlenen ataklar 1-2 gün içinde; şiddetli ataklar ise birkaç saat içinde ortaya çıkar; bir sonraki atak genelde aynı eklemi etkiler (hastaların 2/3'ü, 12 ay içinde tekrar bir atak geçirir); tedavi edilmezse, poliartiküler ataklar olarak gözlenir.

Gut hastalığı dört klinik evreden oluşur;

1. Asemptomatik hiperürisemi (gut'a göre 10 kat daha yaygın)
2. Akut gut artriti
3. Kritik evre
4. İlerlemiş gut / kronik tofus gut / gut nefropatisi

Asemptomatik hiperürisemi hastalık değil, sadece bir risk faktördür. Serum urat konsantrasyonunun >6.8mg/dL olması ile urat kristalleri oluşmaya başlar ve bu kristaller organ hasarına katkıda bulunur. Bu durum genellikle tedavi gerektirmez ancak; hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi gereklidir. Akut gut artriti, eklem çevresinde yeterli urat kristali oluşumu ve bazı travmatik tetikleyicilerin kristalleri eklem arasına salmalarından sonra hasta akut gut atağı şeklinde, genellikle monoartiküler (ayak baş parmağı eklemi ve diğer küçük ayak, ayak bileği, parmak, dirsek ve diz eklemleri) ve düşük dereceli enflamasyon ile gözlenen, kendiliğinden geçip tekrar oluşma eğilimindeki ataklar-

dır. Kritik evre, gut ataklarının akut alevlenmeleri arasında geçen süredir, eklemlerde kristaller hala mevcuttur. İlerlemiş gut, kontrol edilemeyen hiperüriseminin, kronik artrit ve tofus ile karakterize uzun dönem komplikasyonlarını içerir. Ürik asit kristallerinin nodüler kitlesi olarak bilinen tofus, vücutta farklı yumuşak dokularda birikir; genellikle bu evre, başlanılan tedaviler sebebiyle hastalarda gözlenmez ancak; etkili tedavi sağlanamazsa ciddi komplikasyon olan gut nefropatisi gözlenebilir.

Gut tedavisinde amaç; akut atakları ve ağrıyı ortadan kaldırmak, ataklara neden olan faktörleri belirleyerek en aza indirmek ve sonraki atakları önlemek, uzun dönemde serum ürik asit seviyesini referans değerler arasına getirmek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Ürik asit seviyesini azaltmak için; aşırı kilo varsa kilo azaltılması, alkol alımının azaltılması, yüksek pürin içerikli yiyecek ve içeceklerden kaçınılması, sıvı alımının artırılması (2L/gün), tiyazid diüretikleri gibi ilaçların kullanımına son verilmesi gerekmektedir.

Ataklar, kristaller ile başlatılmış olan enflamasyon ve ağrının giderilmesi ile kontrol altına alınır. Gut için küratif tedavi değildir; sadece semptomları iyileştirir, urat kristalleri hala eklemde kalır. Bu nedenle tedaviye hızla başlanmalı; yeterli doz ve uygun tedavi süresi sağlanmalıdır. Akut ataklarda ilk tercih, hastanın istirahat ettirilmesi ile birlikte, yüksek doz Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)'nin (indometazin, diklofenak, naproksen, piroksikam, etodolak, sulindak gibi) başlanmasıdır. Ağrı geçene kadar veya ilk 1-3 gün boyunca yüksek dozda verilmelidir. Tüm semptomlar veya belirtiler geçince düşük dozda kullanıma devam edilebilir (genellikle 7-14 gün). Etkileri 24-48 saat içinde başlar, ancak ataklarda semptomların geçmesi 5 günü bulabilir. Ancak akut ataklarda aspirin kullanılmamalıdır; çünkü atılımı esnasında ürik asit ile yarışır ve atakları kötüleştirir.

Akut atak tedavisinde kullanılabilecek diğer bir ilaç olan kolşisin, atağın ilk 12-24 saati içinde kullanımına başlanırsa daha etkilidir; genellikle düşük dozda

Tablo 1. American College of Rheumatology (ACR) Gut Tanı Kriterleri

	En az 6 kriter olmalıdır
Etkilenen eklemlerde sodyum urat kristallerinin bulunması	>1 fazla artrit atağı
	Maksimum enflamasyonun 1 günde iyileşmesi
	Oligoartrit atak
	Eklem üzerinde kızarıklık
	Ağrılı veya şişmiş ilk MTP eklemi
	İlk MTP eklem üzerinde tek yönlü atak
	Tofüs
	Hiperürisemi
	Bir eklemlerde asemptomatik şişlik

oral tedaviye başlanır; sonrasında belirli aralıklarla doz arttırımı ile tedaviye bulantı, kusma, diyare gözlenene kadar veya iyileşme sağlanana kadar devam edilir.

Kortikosteroidler, kolay ulaşılabilir bir-iki eklem etkilediği durumlarda eklem içine (inta-artiküler) enjeksiyon olacak şekilde uygulanabilir. Genel olarak oral veya parenteral (i.m/i.v) kullanımları da söz konusudur. NSAİİ ile istenen etki gözlenmediği durumlarda fayda sağlayabilir.

Sürekli devam eden hiperürisemi sözkonusu ise ve tekrarlayan gut atakları gözlenmeye başladıysa, tedaviye ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol) veya ürikozürik ajanlarla (probenesid, sülfipirazon) devam edilmelidir. Türkiye’de sadece allopurinol bulunmaktadır. Ksantin oksidaz inhibitörleri; genellikle ürik asit üretimi fazla olanlarda, nefrolitiazis öyküsü olanlarda (riski azalttığı için), ürikozürik ajanlarla istenen serum düzeyi sağlanamayanlar veya tolere edemeyenlerde tercih edilir. Allopurinol, hastanın serum urat düzeyine göre düşük dozda başlanır ve böbrek fonksiyon derecesine göre dozu ayarlanarak tedaviye devam edilir. En yaygın yan etkisi, kaşıntılı döküntülerdir. Özellikle böbrek hasarı olan kişilerde, uygun dozlamada yapılmadığı durumlarda sık gözlenir. Allopurinol ve ürikozürikler, hastanın uzun zamandır hiperürisemik olması sebebiyle

akut atak tedavisinde kullanılmamalıdır. Aksi halde bu durum atağın uzamasına veya gut benzeri artrit atağına dönüşmesine neden olabilir. Ancak hasta, akut atak başladığında allopurinol ile stabilize halde ise, kullanımına devam edilebilir ya da akut atak geçtikten 3 hafta sonra kullanılmaya başlanabilir.

Hastalar genel olarak, hiperürisemiye neden olabilecek faktörler (aç kalma durumu, obezite, aşırı alkol tüketimi gibi) konusunda bilgilendirilmeli, tekrarlayan atak gözlenen hastalar yanlarında NSAİİ’ler bulundurması (doz, yan etkiler ve bu durumda ne yapılacağı) konusunda uyarılmalı, aspirin kullanımından kaçınılması gerektiği ve ağrı kesici olarak parasetamol’ün tercih edilmesi hastalara hatırlatılmalıdır. Hastaların ayrıca kardiyovasküler ve metabolik hastalıkları açısından da tedavilerinin optimize edilmesi sağlanmalıdır.



Referanslar

1. Smith RG. The diagnosis and treatment of gout. *US Pharmacist* 2009;34(5):40-47.
2. Baker JF, Schumacher HR. Update on gout and hyperuricemia. *Int J Clin Pract* 2010;64(3):371-377.
3. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout, and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(2):187-191.
4. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, ve ark. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:237-242.
5. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
6. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Co-naghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentao J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Gorska I: EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-1311.
7. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Co-naghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentao J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Gorska I: EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-1324.
8. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, Hingorani A, Jaques R, Nuki G on behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology* 2007;46:1372-1374.
9. Terkeltaub RA. Clinical practice: Gout. *N Engl J Med* 2003, 349:1647-1655.
10. Schumacher HR, Chen LX. The practical management of gout. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2008;75 (Supp 5): 22-25.
11. Cannella AC, Mikuls TR. Understanding treatments for gout. *Am J Manag Care* 2005;11:451-458.
12. Eggebeen At. Gout: an update. *Am Fam Physician* 2007;76:801-808.

