

GUT HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Doç.Dr.Ahmet C. EKİNCİ*

Podagra ve nikris gibi isimlerle de bilinen gut hastalığı akut artrit krizleri, hiperürisemi, tofuslerin ve çok defa idrar taşlarının oluşumu ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanan metabolik bir hastalıktır. Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. Gut kelimesi Latince olan "gutta" (=damla) dan gelir ve vücuttaki zehirli bir maddenin eklemlerde damla damla biriktiğini belirtmek için kullanılmıştır.

Gut genel popülasyon içinde %1-5 dolayında rastlanılan bir hastalıktır. Gut hastalığı 35-45 yaşlarındaki erkeklerde daha sık görülür ve romatizmanın sık rastlanıldığı yerlerde daha fazla olur. Gut'un herediter yönü olduğu gibi hastanın yaşama ve beslenme şeklinin de bu hastalığın oluşmasında etkisi vardır. Guta püberteden önce ender rastlanır. Bu hastalık aşırı gıda alan, özellikle çok et yiyen ve alkollü içki kullananlarda daha sık görülür. Bu şahısların guta predispoze oldukları düşünülmektedir.

Gutun etiyopatogenezinde genetik bir bozukluğun olduğu ve bu genetik faktörün hastanın pürin sentezinin enzimatik ayarlanmasında bir bozukluğa bağlı olduğu kabul edilmektedir.

Adenin ve guanin, ribonükleik asit ve dezoksiribonükleik asit içinde bulunan iki pürin bazıdır. Ürik asit de insanda pürin metabolizmasının son ürünüdür.

* İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji A.B.D. Beyazıt-İst.

Ürik asit normal insanların kanında erkeklerde %4-6 mg, kadınlarda ise %4-5 mg civarındadır. Bir günde böbreklerden itrah edilen ürik asit miktarı 400-500 mg.kadardır. Plazmadaki urat barsak yolu ile, dokularda depolanma ve böbreklerden itrah edilmek suretiyle kaybolabilir. Üçüncü yol ile önemli miktarda ürik asit vücuttan atılır. Ürik asit böbreklerden hem glomerüllerden süzülme ve hem de proksimal tübüller tarafından salgılanma suretiyle itrah edilir. Glomerül filtratındaki ürik asidin bir kısmı da proksimal tübüllerden reabsorpsiyona uğrar. Bundan dolayı ürik asit proksimal tübül hücrelerinde iki yönde aktif transport olayı şeklinde taşınmaktadır. Böbreklerden ürik asidin itrahi, glomerüllerden filtrasyon ve tübüllerden salgılanma hızları ile tübüllerden reabsorpsiyon hızı arasındaki dengeye bağlıdır.

Gut hastalığını oluş şekli dikkate alınarak başlıca iki ana gruba ayırmak mümkündür.

Pürin metabolizmasının herediter bozukluğu sonucu geliştiği kabul edilen primer gutta ürik asit sentezinin arttığı gösterilmiştir. Sekonder gut ise lösemiler, polisitemi ve myeloid metaplazi gibi nükleik asitlerin sentez ve katabolizmalarındaki artma ile birlikte olan hastalıklarda görülmektedir. Tiazidler, etakrinik asit, furosemid, pirazinamid ve etambutol tedavisi sırasında da hiperürisemi ve gutun geliştiği bilinmektedir. Bunlardan başka bazı kanserli hastaların antineoplastik ilaçlarla tedavisi sırasında aşırı hiperürisemiye rastlanılmaktadır.

Akut gut krizinin ortaya çıkmasında ürik asit kristallerinin nasıl iltihap meydana getirdikleri tam olarak belli değildir. Ürik asit kristallerinin hücelere etki ederek lizozomal enzimler gibi intraselüler maddelerin serbestlenmesine ve sinoviyal doku ve sıvıya geçerek karakteristik bir iltihaba neden oldukları kabul edilmektedir. Bu arada iltihabda rol oynayan bazı aracı maddelerin de serbestlenmesine neden olurlar. Ayrıca kallikrein veya kininlerin serbestlenmesi ve lizozomal proteolitik ve hidrolitik enzimlerin açığa çıkması iltihabi süreci kolaylaştıran ve uzatan faktörlerdir.

Gut hastalığının klinik belirtileri bakımından akut gut, kronik gut artriti ve krizler arası dönemi dikkate alınarak tedavisi yapılmaktadır. Akut gut krizinde tedavi, bu krizi en kısa zamanda geçirebilecek ilaçlar ile yapılır. Bu ilaçlar arasında kolşisin, indometasin, naproksen, fenilbutazon, ACTH ve kortikosteroidler vardır. Bu ilaçlar nöbeti geçirmek için kısa bir süre kullanılırlar. Krizler arası ve kronik gutta tedavi ise dengeli diyet ve gutu provoke eden faktörlerin ortadan kaldırılması yanında probenesid, sulfinpirazon ve allopurinol gibi ilaçlarla yapılmaktadır. Bu ilaçlar akut nöbet oluşmasını önlemek amacıyla profilaktik olarak devamlı kullanılırlar.

Ürik asit ıtrahını arttıran ilaçlara ürikozürük ilaçlar adı verilir. Bu ilaçların etki mekanizması, ürik asidin proksimal tübül hücresi tarafından reabsorpsiyonunun önlenmesi ve sonuç olarak serum ürik asit konsantrasyonunun düşürülmesi şeklindedir.

KOLŞİSİN

Kolşisin alkaloidi uzun yıllardan beri akut gut krizinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Colchicum autumnale (çiğdem) (liliaceae) bitkisinin soğanından ve tohumundan elde edilir.

Kolşisin akut gut krizlerindeki gut artritinde antiinflamatuvar etki gösterir. Kolşisinin başka bir artrit çeşidinde antiinflamatuvar etkisi yoktur ve kolşisinin ürikozürük etkisi olmadığı gibi ürik asit metabolizmasını da etkilemez.

Akut gut artritinde periartiküler dokuda sodyum urat kristallerinin lökositler tarafından fagosite edilmeleri ile başlayan olay proinflamatuvar maddelerin ortama serbestlenmesi yanında ortamın pH'sının oluşan laktik asit dolayısıyla düşmesi ve ayrıca kininlerin açığa çıkması ile kısır bir döngü halinde devam eder. Kolşisinin urat kristallerinin fagositozunu engellediği ve laktik asit birikmesini önlediği kabul edilir. Sonuçta ağrıyı ve diğer semptomları ortadan kaldırır. Kolşisinin hücre bölünmesini önleyici etkisi varsa da kanser tedavisinde kullanılmamaktadır.

Ağız yolundan verilen kolşisin mide-barsak kanalından çabuk emilir ve dalak, böbrek, karaciğer ve mide-barsak kanalında konsantre olur. Bir miktarının entero-hepatik siklusa girdiği bir kısmının da karaciğerde deasetilasyona uğrayarak metabolize olduğu bilinmektedir. Feçesle önemli miktarda atılır ve diğer bir kısmı da idrarla (%15-%30) ıtrah edilir.

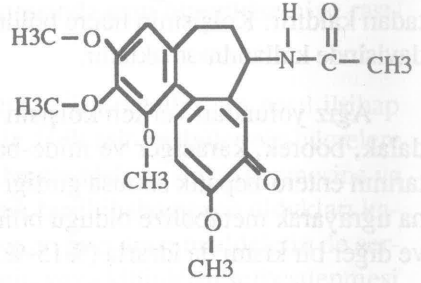
Akut gut artriti nöbetinin tedavisi için başlangıçta 0,5 mg.dozda birer saat ara ile dört veya beş kere verilir. Hastanın gösterdiği yan tesirlerin şiddetine göre doz iki saatte bir tekraralınır.Tedaviye erken başlanmışsa genellikle 48 saat içinde başarılı sonuç alınır. Akut gut nöbetinin hemen başlangıcında tedaviye başlanmışsa olguların yaklaşık %95'inde kür başarılı olur. Nöbet geçtikten sonra doz uygun bir şekilde azaltılır. Bazı kronik vak'alarda devamlı olarak profilaktik amaçla kolşisin kullanılması arzu edildiğinde hastanın durumuna göre düşük dozda ilaç verilebilir. Akut gut krizinin hemen başlamasıyla birlikte kolşisin ile tedaviye başlandığında olguların büyük çoğunluğunda olumlu sonuçlar alınmaktadır. Bundan dolayı bir artrit, guttan dolayı olup olmadığının saptanmasında kolşisinin diyagnostik önemi de vardır.

Kolşisin ağız yolundan verildiğinde mide-barsak kanalının tahrişine bağlı olarak bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishale neden olabilir. Tedavi sırasında kusma ve ishal başlayınca tedavi kesilmelidir. Bir günde verilen toplam 7 mg kolşisine bağlı ölüm vak'aları vardır. Özellikle böbrek yetersizliği olan hastalarda yan etkilerin görülme olasılığı daha fazladır. Toksik dozlarda böbrekler üzerine etki ederek albüminüri, hematüri ve son olarak da anüri meydana getirir. Zehirlenmenin son devresinde depresyon, kas zayıflığı ve kollaps meydana gelir. İnsanda ölüme kadar şuur yerindedir. Kolşisinin bazı hastalarda kemik iliği depresyonu ve aplastik anemi yaptığı bildirilmiştir.

Kolşisinin ağız yolundan kullanılan 0.5 mg'lık tablet ve drajeleri olduğu gibi intravenöz yoldan verilmek üzere hazırlanmış ampül şeklinde preparatları da vardır. İntravenöz yoldan verildiğinde gastrointestinal kanal ile ilgili şikayetler daha az olacaktır. İntravenöz verilmesi durumunda kolşisin uygun miktarda %0.9 luk sodyum klorür çözeltisinde seyreltilerek çok dikkatli verilmelidir. Damar dışına sızması halinde çok ciddi irritasyon yapar. Yaşlılarda ve zayıf hastalarda, kalp, böbrek karaciğer ve gastrointestinal şikayetleri olan hastalarda kolşisinin dozu çok iyi ayarlanmalıdır.

Ameliyat geçiren gutlu hastalarda gut krizinin oluşma olasılığı yüksektir. Önlem olarak kolşisin verilmektedir.

Allopurinol verilen hastalarda tedaviye başlanılan ilk aylarda akut gut krizlerinde sıklaşma olabileceğinden hastalara bir süre günde üç kez 0.5mg.kolşisin verilmesi tavsiye edilir. Kolşisin zehirlenmesinde şok'a karşı tedbir alınır ve semptomatik tedavi yapılır. Kolşisin hamilelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır.



Kolşisin

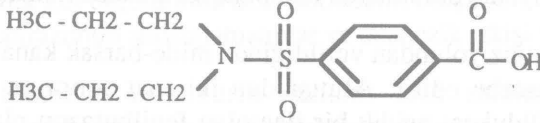
Kolşisin ailesel Akdeniz ateşinde krizlerin önlenmesinde ve psöriasis tedavisinde de kullanılmaktadır.

PROBENESİD

Ürikozürük etkisinden dolayı gut tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ürik asit metabolizması üzerine etkisizdir ve antiinflamatuvar etkisi de yoktur. Akut gut nöbetinin profilaksisi için gut hastalığı olan hastalarda ve sekonder hiperürisemili şahıslarda devamlı kullanılır.

Probenesidin yeterli dozda verildiği zaman etki mekanizması, böbrekte

proksimal tübüllerde ürik asidin reabsorpsiyonunu bloke etmesi ve idrarla atılan ürik asit miktarını artırması şeklinde açıklanmaktadır. Probenesid hiperürisemiye normal değerlere getirmek için ve tofuslerin büyümesini önlemek ve küçültülmesini sağlamak amacı ile oldukça emniyetli bir şekilde kullanılan ilaçtır.



Probenesid

Probenesid penisilinlerin vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonda bulunması gereken durumlarda kullanılır. Probenesid penisilinlerin böbrek tübüllerinden salgılanarak vucuttan ıtrahımı yavaşlatır. Bu nedenle gonore tedavisinde birlikte kullanılmaları yararlı olmaktadır.

Probenesid yağda çözünen bir ilaçtır. Ağız yolundan verildiğinde süratle absorbe olur ve alındıktan 2-4 saat sonra plazmada en yüksek konsantrasyona varır. Probenesid süratle metabolize olur ve önemli metaboliti bir açılmonoglukuronittir.

Probenesid ağız yolundan günde 1,5-2 gram dozda verilmek suretiyle tedaviye başlanır ve ürisemi normale dönünce probenesid dozu azaltılır. Daha sonra haftada iki kez 0.5 gram verilerek ürikozürük tesiri devam ettirilir. Akut gut kirizinin oluşmasını önlemek amacıyla probenesid ile birlikte kolşisin içeren kombine preparatlar da vardır.

Probenesidin idrarla atılımı idrarın pH'sının artması ile artar. Probenesid tedavisi esnasında hastaların bol su içmesi ve sodyum bikarbonat alması tavsiye edilir. Özellikle hastalara probenesid verilmeden önce bu önlemlerin muhakkak alınması gereklidir.

Probenesid alan hastalarda sindirim sisteminin irritasyonuna bağlı olarak bulantı, kusma ve diyare bildirilmiştir. Ciltte alerjik dermatit, deri döküntüleri ve uyuklama yapabilir.

FENİL BUTAZON

Pirazolan türevi bir ilaç olan fenilbutazon'un antipiretik, analjezik, antiinflamatuvar ve ürikozürük etkileri vardır. Özellikle kuvvetli antiinflamatuvar etkisi

dolayısıyla akut gut krizlerinde ve bazı ağrılı inflamasyonlarda kullanılan bir ilaçtır. Akut gut artriti tedavisinde kolşisine olumlu cevap vermeyen ve kolşisine dayanamayan gutlu hastalarda kullanılır. Fenilbutazonun önemli yan tesirlerinden dolayı kullanılması sık değildir. Salisilatlarla veya diğer uygun tedavi yöntemleri ile iyileşmeyen romatoid artrit, ankilozan spondilit ve diğer ağrılı olan inflamasyonlu durumlarda fenilbutazon dikkatle kullanılabilir.

Fenilbutazon ağız yolundan verildiğinde mide-barsak kanalından çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Alınışından iki saat sonra en yüksek ilaç düzeyine ulaşır. Oldukça asidik bir ilaç olan fenilbutazon plazmada %98 oranında proteinlere bağlanır ve eliminasyonu yavaştır. Karaciğerde metabolize olan kısmı hidroksilli türevi olan oksifenbutazondur. Fenilbutazon ve oksifenbutazon böbreklerden itrah olur.

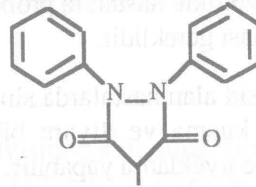
Plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanan fenilbutazon, plazma proteinlerine bağlanan diğer birçok ilaçla önemli etkileşim gösterir. Etkileştiği bu ilaçların plazmadaki serbest miktarlarının seviyesi yükseleceğinden toksik tesirler gösterirler. Kumarin grubu antikoagülan ilaçlar, sulfonamidler, bazı anti diyabetik ve anti epileptik ilaçlarla etkileşir.

Çok önemli yan tesirlerinden dolayı yurdumuzda kullanılanmayan fenilbutazon kemik iliği depresyonu yapması ile agranülasitöz, trombositopeni ve aplastik anemiye neden olur. İkinci önemli yan tesiri peptik ülser yapmasıdır. Fenilbutazon alan hastalarda su ve tuz retansiyonu olduğu bilinmektedir. Çok önemli olan bu yan etkilerinden dolayı fenilbutazon kullanılmasının birçok kontrendike olduğu durum vardır.

Fenilbutazonun kullanılması ile ortaya çıkan bu yan tesirler genellikle bir haftadan daha uzun süren tedavi sırasında görülmektedir. Akut gut nöbetinin tedavisinde fenilbutazonun kullanılması ağızdan ilk gün 4 kez 200 mg.verilmesi ile başlar. Sonraki iki gün, günde toplam 600 mg.verilir ve doz düşürülerek müteakip iki gün günlük doz 400 mg.ve son iki günde de günlük 200 mg. dozda fenilbutazon verilir. Tedavi bir haftayı geçmez ve akut gut kirizinde olumlu cevap almır.

Akut gut nöbeti geçtikten sonra hastaya uygun dozda kolşisin verilir ve tekrar nöbet olmaması için profilaktik tedavi yapılır.

Fenilbutazonun mide üzerine olan tahriş edici etkisinin azaltılması için ilacın ye-



CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₃

Fenilbutazon

mekten hemen önce veya hemen sonra alınması veyahut da süt ile alınması tavsiye edilir.

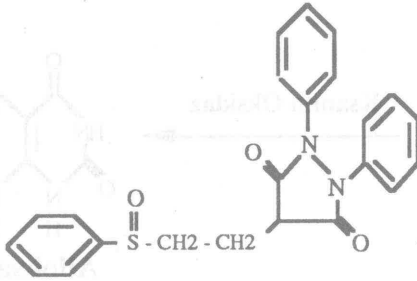
SULFINPİRAZON

Fenilbutozunun sulfoksit analogu olan sulfinpirazon kuvvetli ürikozürük etkisi ile kronik gut olgularında akut nöbetlerin oluşmasını önlemek için kullanılır. Sulfinpirazonun antiinflamatuvar ve analjezik etkisi yoktur.

Sulfinpirazonun ürikozürük etkisini ürik asidin böbrek tübülüs hücrelerinden reabsorpsiyonunu inhibe ederek idrarla atılmasını sağlamak suretiyle gösterdiği kabul edilmektedir. Probenesidden daha kuvvetli bir ürikozürük ilaçtır ve uzun süre tedavi için kullanıldığında bu etkisinde azalma olmaz. Sulfinpirazonun etkisi aspirin tarafından antagonize edilir.

Ağız yolundan sulfinpirazon alındığı zaman süratle ve tam olarak absorbe olur. Ürikozürük etkisi 10 saat sürer. Sulfinpirazon önemli ölçüde plazma proteinlerine bağlanır. Fenilbutazon gibi bu özelliğinden ötürü birçok ilaçla etkileşir. Oral yoldan alınan sulfinpirazonun yaklaşık yarısı ilk 24 saat içinde idrarla atılır.

Sulfinpirazonun yan tesirleri fenilbutazonun yan tesirlerine benzer. Fenilbutazonun kontrendike olduğu durumlarda örneğin peptik ülseri olan hastalarda kullanılmaması gibi olgularda sulfinpirazon da kullanılamaz.



Sulfinpirazon

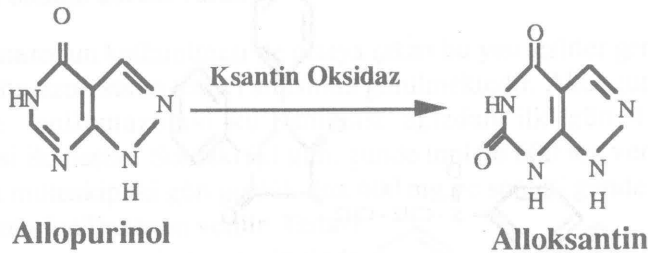
Yetişkinlerde sulfinpirazonun başlangıç dozu günde 2 defa 100 mg'dır. Hastanın durumuna göre bu doz bir süre için artırılabilir ve sonradan tekrar doz azaltılarak tedaviye daha düşük doz ile devam edilir.

ALLOPURİNOL

Serum ürik asit seviyesi normalin üzerinde olan gut hastalarında ürik asit oluşumunu azaltarak etki eden bir ilaçtır. Allopurinolun ürikozürik ve antiinflatuvar etkileri yoktur.

Allopurinol purin bazlarının yıkılma ürünlerinden olan hipoksantin ve ksantin oluşumunda rol oynayan ksantin oksidaz enzimini inhibe etmek suretiyle etkisini gösterir. Sonuç olarak idrarla itrah edilen ürik asit seviyesi azalır ve idrarla atılan ksantin ve hipoksantin miktarları artar. Bu iki maddenin çözünürlüğü ürik aside göre daha fazladır ve bundan dolayı allopurinol alan hastalarda ksantin ve hipoksantin taşının meydana gelmesi olasılığı düşüktür. Ksantin oksidaz enzimi allopurinolu de alloksantin (oksipurinol)'e çevirir. Bu maddenin de ksantin oksidaz enzimi üzerine inhibitör etkisi vardır. Ksantin taşı oluşumunu önlemek için allopurinol alan hastaların fazla su içmeleri ve sodyum bikarbonat alarak idrarın bazikleşmesini sağlamaları tavsiye edilir.

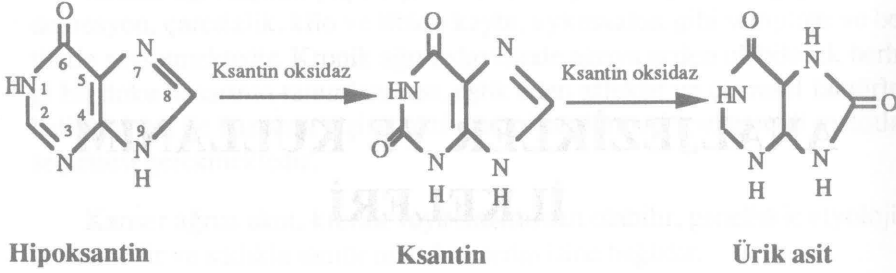
Allopurinol alan hastaların serum ksantin ve hipoksantin seviyeleri de normal değerlerin üzerine çıkar. Allopurinol akut gut nöbetinin oluşmasını önlemek amacıyla devamlı olarak kullanılan bir ilaçtır. Ağız yolundan günde üç kez 100 mg.lık tabletleri ile tedaviye başlanır ve doz gerekirse artırılır. Tedavinin başlangıcında kolşisin ile allopurinol birlikte kullanılabilir. Allopurinol tedavisinin başlangıcında akut gut krizlerinde sıklık artabileceği gözönünde tutulmalı ve yukarıda belirtilen önlemler alınmalıdır.



Ağız yolundan verilen allopurinol mide-barsak kanalından tamamen absorbe olur ve alındıktan 4 saat sonra en yüksek kan seviyesine varır. Allopurinol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz.

Allopurinol bazı ilaçların metabolizmasında rol oynayan karaciğer mikrozomal enzimlerini inhibe ettiği için bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşir. Allopurinolun merkaptopurin, azathiopirin ve vidarabin ile

etkileştiği bildirilmiştir. Allopurinol ile probenesidin birlikte verilmesi durumunda da kompleks bir etkileşim olduğu ve bu durumda ilaçların dozlarının ayarlanması gerekmektedir.



Allopurinol verilen hastaların bir kısmında, değişen şiddetlerde deride döküntüler, mide-barsak kanalı ile ilgili şikayetler, karaciğer üzerine toksik etki ve ateş yükselmesi gibi yan tesirler görülmüştür.