

GUT HASTALIĞINA DAİR
DERS NOTLARI

Doç.Dr.Gökmen KALKAN

2006 yılına kadar

Gut Hastalığı ve Porfirialarla ilgili ders notları bir derslik zamana göre süzgeçten geçirilerek anlatılmaktadır.

GUT HASTALIĞI:

Etiyolojisi iyi bilinmeyen,

Akut gut artritinin tekrarlayan hecmeleri ve bunları izleyen iyileşmeler,

Krizler arasında kanda ürik asid artışı,

İleri devrelerde eklem ve deri altı dokusunda sodyum uratın tofuslü depolanması ve sonuçta böbrek, kalb, beyin damarları lezyonları ile karakterli doğumsal metabolizma bozukluğudur.

GUT HASTALIĞININ TARİFİ

Gut hastalığı, serumda ürik asid yüksekliği, eklemlerin etrafında ve içerisinde monosodyum urat monohidrat birikintileri, akut artritisin rekkuran atakları, interstisyel dokular ve damarları işgal eden, renal hastalık ve ürik asid nefrolitiazisi ile birlikte seyreden tofuslü depolanma karakterli doğumsal metabolizma hastalığıdır.

Kaynaklar

- Wyngaarden,J.B: Gout and other disorders of uric acid metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth edition. 1974, P:42-652.
- Kelley,W.N, Palella,T.D: Gout and other disorders of Purine metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. Volume: 2. International edition. 12'th edition. 1991. Sayfa 1834.

GUT HASTALIĞININ TARİHÇESİ

M.Ö.beşinci asırda GUT Hipokrat tarafından ayak baş parmağı, bilek ve dizde olduğuna göre Podogra olarak adlandırılmıştır. Sodyum uratın deri altı fibröz dokuda depolanması (tophi) ilk kez Galen tarafından bildirilmiştir. Gut deyimi Latince guttadan bir damla anlamından derive edilmiştir. İlk zamanlar hastalığın eklemlere damla damla düşen bir zehir tarafından olduğuna inanılırdı. M.Ö.1500 yılında Eber papirüslerinde kolşisinle muhtemelen aynı etkisi olan bir ilaç tarif edilmiştir(1,2).

1600 yıl evvel Aretaeus “yerleştikten itibaren ölüncüye kadar Gut hastalığının kalıcı olduğunu” bildirmiştir(3).

17'nci yüzyılda Thomas Sydenham Gut hastalığının klinik belirtilerini ve bulgularını tarif etmiştir. Wallaston kulak sayvanındaki ve parmaklardaki tofuslerin mevcudiyetini göstermiş. 1856 yılında Garrod kanda ürik asid artışını tarif etmiştir. Gut hastalığı olan Benjamin Franklin kolşisini Amerika'ya getirtmiş. Seegmiller ve arkadaşları 1966 yılında yetişkin Primer Gut'un bir alt grubu için spesifik enzim defektini keşfetmişlerdir(1,2).

1993 yılında şişmanlarda multifaktoriyel nedenlere bağlı ürik asid yüksekliğinde şişmanlardaki kompanse metabolik asidozun ve doku hipoksisinin önemli etkisi olduğunu, 1995 yılında da şişmanlardaki hiperürisemi ve Gut artritine tandansta diğer nedenlerle beraber kompanse metabolik asidozun ve doku hipoksisinin önemini biz vurgulamaya çalıştık(4,5).

- 1- Wyngaarden,J.B: Gut ve diğer ürik asid metabolizması bozuklukları. Harrison İç Hastalıklarında Temel Bilgiler. Çeviri editörü: Namık Kemal Menteş. I-II cilt. Menteş Kitapevi. 1976, Sayfa: 765-776.
- 2- Wyngaarden,J.B: Gout and other disorders of uric acid metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighth edition. 1974. Page: 642-652.
- 3- Hench,P.S: Gout and Gouty arthritis. Cecil A Textbook of Medicine. 1959. Tenth edition. Editors: Russel L. Cecil-Robert F.Loeb. W.B.Saunders Company. Page: 595-607.
- 4- Kalkan,G: Şişmanlarda açlık ürik asid yüksekliği yapması muhtemel faktörler. Non-diabetik ve diabetik obezlerde bazı önemli hormon metabolizma ve biyokimya davranışları ile ilgili görüşler. Yazan: Dr.Gökmen Kalkan. 1994, 11'inci araştırma.
- 5- Kalkan,G: Nükleik asid metabolizması ve hastalıkları. Birinci ve ikinci Profesörlük jürilerinde, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez ve İç Hastalıkları, İst. Tıp Fak. Hulusi Behçet Kütüphanelerinde, vs. kurumlarda bulunmaktadır.

TARİHÇE

- EBER Papirusları (M.Ö.1500 yıl önce) Mısırlılarda bilindiğini yazıyor.
- HİPOKRAT, (M.Ö V.ASİR) ayak baş parmağı, bilek ve dizdeki lokalizasyonuna göre GUT anlamını veren PODOGRA terimini kullanmıştır.
- GALEN, Tofüsü SODYUM ÜRATIN deri altında depolanması olarak tanımlamıştır. İlk zamanlar hastalığı damla damla deşen bir zehir olarak tahmin ediyorlardı. GUT, Latince (Gutta)-bir damla anlamına gelmektedir (XIII.Yüzyıl).
- THOMAS SYDENHAM, XVII.asırda hastalığın Kliniği ve bulgularını tanımlamıştır.
- WALLASTON, kulak sayvanındaki ve parmaklardaki tofusleri ve içlerindeki ürik asid mevcudiyetini göstermiştir.
- GARROD, 1856 yılında kanda ÜRİK ASİD artışını tarif etmiştir.
- EMİL FİŞHER, 1898 yılında ürik asidin yapısını ve bunun nukleik asidlerin purin bazı ile ilişkisini ortaya koymuştur.
- FOLİN, 1913'te kandaki ürik asid seviyesini şimik olarak tayin etmiştir.
- GREENBERG, 1950 yıllarında purin karışımlarının enzimatik sentezinin metabolik yolunu açıklamıştır.
- SEEGMİLLER, 1966 yılında Primer Gut'un alt grubu için sorumlu ilk SPESİFİK ENZİM DEFEKTİNİ bulmuştur.

Gut Tarihçesi

- 5'th century BC → Hipokrat Gutü tanımlamış:
- 1'st century AD → Seneca Gut'un familyal tabiatını tarif etmiş:
- 3'rd century AD → Galen tofüsü tarif etmiş:
- 13'th century AD → Vieiehardouin Gut terimini derive etmiş:
- 1679'da Van Leeuwenhoek tofüsten kristal ortaya çıkarmış:
- 1683'de Sydenham klasik Gut tanımını yapmıştır.
- 1776'da Scheele renal kalkül'de ürik asid demonstre etmiş:
- 1798'de Wallaston tofüste ürik asid demonstre etmiş:
- 1814'de Colchicum autumnale'nin efektif komponenti kolşisinin Akut Gut'taki etkisi etkisi gösterilmiş:
- 1848'de Garrod, Gut'lu hastalarda hiperürisemi göstermiş:
- 1896'da Huber, Gut'un ilk radyolojik tanımını yapmış:
- 1898'de Fischer, ürik asidin purin komponenti ile ilişkisini ortaya koymuş:
- 1899'da Freudweiler urat kristal injeksiyonu ile akut Gut krizi oluşturmuş:
- 1913'de Folin ve Denis biyokimyasal olarak serum urat konsantrasyonunu ölçmüştür:
- 1836'da kolşisin profilaksisi (etkililiği) gösterilmiş:
- 1950'de Talbott ve ark. ve Gutman, Yu probenesidi ürikozürük ajan olarak demonstre etmiştir.
- 1961'de McCarty Gutlu efüzyonda urat kristallerini keşfetmiş:
- 1963'de Xanthine Oxidase inhibitörü olarak Allopurinol geliştirilmiş:
- 1967'de Kelly ve ark. Gut'lu hastalarda HGPRT eksikliğini tarif etmişler:
- 1972'de Sperling urat overprodüksüyon nedeni olarak PRPP – synthase overaktivitesini göstermiş:
- 1979'da Schumacher Gutlularda bazı tutulmamış eklemlerde urat kristali göstermiş:

GUT HASTALIĞI

- Bütün eklem hastalıklarının %5'ini kapsamaktadır.
- Erkeklerde kadınlardan 20 defa daha fazladır.
- 40-50 yaş arasında sık rastlanmaktadır.
- Zenci ırkında nadirdir.
- Püberte sonrası devrede çocuklarda nadirdir.
- Gutlu hastaların %10-20'sinde familyal karakter saptanmıştır. Aşkar Gutlu hastaların akrabalarında %15-25 oranında Aseptomatik hiperürisemiler, başka bir grubunda da idrar yollarının ürik asid taşları bulunmuştur.
- Mevsim bakımından akut gut artriti daha ziyade Nisan-Mayıs ve Kasım-Aralık aylarında sıkça görölmektedir.
- Mutedil iklimlerde daha sık görölmektedir.
- Bol yemek ve alkol kullanımı ile, predispoze şahıslarda akut Gut artriti provoke olur.

ÖNEMLİ NOT

Doçent Dr.Gökmen Kalkan'ın tahmini 1000 civarındaki metabolik hastalıklı (Obezite, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperürisemi ve Gut, vs) materyelinin hiperürisemi (Latent Gut) ve Gut Hastalığı açısından değerlendirilmesi:

-59 (%5.9) hiperürisemi (latent GUT) + Gut Hastalığı

Not: Hiperürisemik vakalar, sekonder hiperürisemisi veya sekonder GUT hastalığı olmayan olgular arasından seçildi.

- Gelişmiş Batı toplumlarında Gut Hastalığı sıklığı %0.05 dolayındadır (Hazıcı,H: Romatizmal Hastalıkların Önemi ve Sıklığı. İç Hastalıkları. İliçin-Biberoğlu-Süleymanlar-Ünal. İkinci baskı. Cilt: 2, Güneş Kitabevi, 2003, Sayfa: 2689-2691).

- Gut Hastalığının yıllık insidansı serum ürat seviyesi normal olanlarda %0.5'den azdır. Serum ürat seviyeleri 9 mg/dl olanlarda yıllık insidans %5'dir (Ölmez,Ü: Kristal Artropatileri. İç Hastalıkları. İkinci baskı. İliçin-Biberoğlu-Süleymanlar-Ünal. Cilt: 2, Güneş Kitabevi, 2003, Sayfa: 2817-2823).

- Gut Hastalığının Avrupadaki sıklığı %0.3 olarak bildirilmiştir. Pasifik Ülkelerinin insanlarında daha sıktır (Onel,D: Metabolik Hastalıklar. Romatizmal Hastalıklar. Üçüncü baskı, 1994, Nobel Tıp Kitabevleri, Sayfa: 408-434).

Teorik olarak Gut'lu hastaların büyük bir kısmı, ürik asidin renal ekskresyonunda bozukluk göstermektedir. Renal ekskresyon bozukluğuna neden olması muhtemel řu faktörler üzerinde durulmaktadır:

- 1- Ürik asidin azalmış filtrasyonu:
 - 2- Ürik asidin aşırı artmış reabsorpsiyonu:
 - 3- Ürik asidin azalmış sekresyonu:
- Yararlanılan kaynak: Kelley,W.N, Palella,T.D: Gout and other disorders of Purine metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. Volume: 2, International edition. 12'th edition. 1991, Page: 1834.

- - - -

Ürik asidin plazmada normal konsantrasyonlarda kalabilmesi için purin sentezinin düzenli olması gerekmektedir. Purin sentezinin artmasına řu nedenler olarak sağlamaktadır:

- 1- Hipoksantin guanin fosforibosil transferase enzim eksikliği:
 - 2- PRPP amino transferase enzimi üzerine olan feed-back inhibisyon mekanizmasının bozukluğu:
 - 3- Ksantin oksidaz enzim değişikliği:
- Yararlanılan kaynak: Kalkan,G: GUT (Podogra-Nigris). 1991-1992 ders programı doğrultusunda hazırlanıldı. İstenildiğinde gösterilebilir.

GUT HASTALIĞI'NIN PATOGENEZİ

- Ürik asid, purin metabolizmasının son ürünüdür.
- Ürik asid vücutta üç şekilde oluşmaktadır:
- 1- Gıdasal nukleik asid katabolizması:
 - Gıdasal nukleoproteinler, midede klorhidrik asid etkisi ile nukleik asid ve proteinlere parçalanır.
 - Purin nukleosidler duodenumdan olduğu gibi emilerek organizmada serbest purinleri meydana getirir. Bu olay insanlarda karaciğerde ve intestinal mukoza hücrelerinde oluşur.
 - Oluşan purin bazları adenin ve guanin, HİPOKSANTİN ve KSANTİN üzerinden KSANTİN OKSİDAZ ve OKSİJEN vasıtası ile ürik aside çevrilir.
- 2- Hücresele nukleik asid katabolizması:
 - Hücresele nukleik asidler devamlı yenilenmektedirler.
 - Kan hücrelerinin parçalanmasından oluşan ürik asid yukarıdaki yolu takip etmektedir.
- 3- Yeni purin sentezi:
 - Bu yol tamamen direkt olup nukleoprotein sentezi sırasında Riboz-o-fosfat'tan inosinik asid üzerinden yeniden purin sentezinin oluştuğu çok önemli diğer bir yoldur.
 - Fosfo-ribosil-pirofosfat, ATP aracılığı ile ve ÖZEL AMİDOTRANSFERAZ etkisi ile GLUTAMİN AMİDİN TRANSFERİNİ gerçekleştirdikten sonra FOSFORİBOSİL-AMİNE dönüşür.
 - Bu olay yeni purin sentezinin irreversibl ilk reaksiyonudur. Sentez edilen nukleotidik maddeler feed-back mekanizmasının kontrolü ile ayarlanır.
 - Dolaşımdaki GUANİLİK ve ADENİLİK asid oranlarına göre AMİDOTRANSFERAZ hassas bastırıcı etki gösterir.

AKUT GUT KRİZİNİN PATOGENEZİ

- Akut krizin, ürat kristallerinin lokal depolanması veya presipitasyonu ile husule geldiğini göstermektedir. Bu kristaller sinoviyal sıvıda, dokuda bulunur.
- Deneysel olarak amorf veya erimiş haldeki sodyum üratın deri altı ve eklem içi zerkleri, hemen hemen hiçbir reaksiyona sebep olmaz.
- Buna karşılık, mikrokristal halinde mono-sodium-ürat-mono-hydrate'ın zerkleri gerek normal, gerekse GUT'lu şahıslarda lokal iltihabi reaksiyon meydana getirir.
- Bu iltihabi cevapla beraber kristaller fagosite edilir. Bu fagositik faaliyetle birlikte lokal asidite artarak, ortamın pH'sını düşürür ve yeniden ürik asidin kristalleşmesine neden olur ve hadise böylece tekrarlanmış olur.

TOFÜS OLUŞUMU:

- Yüzeysel dokularda, üratın gözle görülebilen depolanmasına TOFÜS denilmektedir.
- Tofüs, etrafında dev hücreleri olan ve iltihabi yabancı cisim reaksiyonu gösteren nodüler bir depozisyonudur. Uzun sürmüş hiperürisemilerde geç belirti olarak ortaya çıkar. Biyolojik sıvılardaki ürik asidin SOLUBULİTE DEĞİŞMELERİ, DOKUNUN VASKÜLARİTESİ, ISI ve pH faktörleri tofüs teşekkülünde rol oynar.
- Ürat birikmesi, bilhassa sinoviyada, eklem kapsülünde, subkondral kemikte ve eklem bitişik tendon ve bursalarda, keza eklem kıkırdağında meydana gelerek normal eklem yapısını bozar ve KRONİK GUT ARTRİTİNE sebebiyet verir.
- Kronik GUT'un tedavisi ile çökmüş ürat reabsorb olur, yani kanın iyonik asid seviyesi düşürüldükçe, çökmüş ürat erir.

ÜRATIN ÇÖKÜŞ MEKANİZMASI İÇİN,

- Allerjik etiyoloji,
- Purin metabolizması ara ürünlerinin

TOKSİK etkisi,

- Dokuların özel affiniteleri,

gibi çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür.

AKUT GUT ARTRİTİNİN PATOGENEZİ

Ürata yüksek affinite gösteren PROTEOGLİKANLARA mono-sodyum-ürat monohidratın akümülyasyonu ile sinoviyal çizgideki hücrelerde mikrotofüslerin geliştiği üzerinde durulmaktadır.

Mikrotofüslerin gelişiminde 1-Travma, 2-Kıkırdak proteoglikanlarının artmış turnoveri, 3-Sinoviyal sıvıda ürat kristallerinin episodik salgılanması üzerinde durulmaktadır. Ürat presipitasyonunu aksellere etmesi muhtemel başka faktörler üzerinde durulmaktadır:

- a) Lökositlerden kemotaksik proteinlerin çabuk salgılanması ile lökositlerde KRİS-TALLERİN fagositozu.
- b) Kallikrein sisteminin aktivasyonu
- c) Kemotaksik kompleman komponentlerinin sonradan formasyonu ile KOMPLE-MANLARIN AKTİVASYONU.
- d) Sinoviyal sıvıda LİZOZOM ürünlerinin salgılanması. Beyaz kan hücrelerinin engeline yol açan lökositlerdeki lizozomların ürat vasıtası ile engellenmesi.

William N.Kelley / Thomas D.Palella

1991

Principles of Internal Medicine (Harrison's)

- Ürat kristallerinin yaptığı harabiyete testosteron içeren membranlar daha duyarlı, östradiol içerenlerin ise daha dirençli olduğu ileri sürülmektedir (Orhan,Y: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, 2001, Sayfa: 471).

- Gutlu hastalarda plazma glutamat düzeyleri hafifçe yükselmiştir. İntraselluler adenil nükleotid yıkımının artması sonucunda hiperürisemi oluşur (Erbaş,T: Purin Metabolizması Bozuklukları. Endokrinoloji – Temel ve Klinik. Editör: Prof.Dr.Selahattin Koloğlu. Medical Network. Birinci baskı, 1996, Sayfa: 769-774).
- LTB₄ (Lökotrien B₄) seviyeleri Gutlu hastalarda sinoviyal sıvıda yükselen ve de polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonu ile ilgili bir kemotaktik uyarıdır (Halushka,P.V: Prostaglandins and Related Compounds. Cecil Textbook of Medicine. Edited by Professor Lee Goldman. MD – J.Claude Bennett, MD, Professor. 21'st edition. W.B.Saunders Company. 2000, Page: 1189-1194).

- Kristallerin değişik dokulardaki fagositozu sırasında lizozomal proteolitik ve hormonal enzimlerin serbestlenmesi, ayrıca laktik asidin ortaya çıkması inflamatuvar cevabı uzatır. Purin metabolizmasındaki bozukluk nedeni ile kanda ürik asid düzeyinin yükselmesi sonucu ürat tuzları dokularda çökebilmektedir. Çökme genellikle kan dolaşımının zayıf olduğu dokularda, örneğin eklem kıkırdağı, kulak kepçesi, olekranon, bursa ve tendonlarda olmaktadır. Önemli bir birikim yeri de böbrek parankimidir (Onel,D: Metabolik Hastalıklar. Romatizmal Hastalıklar. Yazan: Prof.Dr.Dilek Onel, Üçüncü baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994, Sayfa: 408-434).

Robert L. Wortmann
Gout and other disorders of purine metabolism
14'th edition. Harrison's Principles of Internal Medicine
Volume: 2 – International edition
Page: 2158-2166

Akut gut artritinin patogenezi:

Akut GUT ürat kristalleri ile polimorfonükleer lökositler arasındaki interaksiyonlardan meydana gelir. Akut GUT ürat kristalleri ile polimorfonükleer lökositler ve selluler inflamatuvar mekanizma arasındaki interaksiyonlardan meydana gelir. Ürat kristalleri komplemanları klasik ve alternatif yollarla aktive etmektedir. Faktör XII (Hageman faktörü) ve koagülasyonun kontakt sistemi aynı zamanda aktive olur ve BRADİKİNİN, KALLİKREİN ve PLAZMİN generasyonu ile sonuçlanır. Ürat kristallerinin nötrofillerle interaksiyonundan lizozomal enzimler, oksijenden derive serbest radikaller, lökotriene ve prostaglandin metabolitleri, kollagenaz, proteaz salgılanır. Ürat kristallerinin nötrofillerle fagositozu sonucunda kristale bağlı kemotaksik faktörlerin salgılanması söz konusu olur. Kemotaksik faktör, lökotriene B₄ ve aktive kompleman komponent C5a'nın hepsi kemotaksik olup akut artrit inisiyal safhasında polimorfonükleer lökosit cevaplarına katkıda bulunurlar. Zamanla fagositik mononükleer hücreler polimorfonükleer hücreleri replase ederler. Ürat kristalleri bu hücrelerden prostaglandin (PGE₂) lisosomal enzimler, tümör nekrozis faktör-a, interlökin 1 (IL), IL-6 salınımına neden olurlar. Sinoviyal astar hücreleri IL-8 gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı ile inflamasyonda katkıda bulunurlar.

Absorbe proteinlerin varlığı ile ürat kristallerinin inflamatuvar etkinliği söz konusu olmaktadır. Absorbe olmuş purifiye IgG polimorfonükleer lökositlerden aşırı kristale bağlı platelet sekresyonu, artmış superoksit yapımı, artmış lisosomal enzim salınımı gündeme gelmektedir.

Apoprotein B, çok düşük dansiteli, düşük dansiteli, intermediate dansiteli lipoproteinler nötrofillerin kristale bağlı stimülasyonunu inhibe etmektedir. Sinovitis geliştiğinde lipoprotein gibi büyük moleküller eklem mesafesine girmekte, ürat kristallerine bağlanmakta ve belki atağın sonlanmasına etkili olabilmektedir.

Tofüs monosodyum monohidrat kristallerinin agregasyonu olup umumiyetle dev hücreleri, yabancı gövdeli mononükleer hücreli iltihabi reaksiyon ile çevrilidir. Ekstraartiküler ve artiküler strüktürler ve yumuşak ve sert dokularda destrüksiyon ve deformatelere neden olabilirler. Eklemlerde kartilajın destrüksiyonuna yol açar ve kemiklerde de destrüksiyona yol açabilmektedir ve sekonder degenerasyona tetik çekicidir.

İstanbul Adli Tıp Kurumu, İ.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi Hulusi Behçet, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Marmara Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kütüphaneleri, İkinci Profesörlük Jürisi ve İstanbul Üniversitesi Rektörlüğünde bulunmaktadır.

124 – Şişmanlarda normal ağırlıklı kişilere göre gelişen ürik asid yüksekliği ve bu arada şişmanlık derecesi ile artan ürik asid sebeplerini şöyle değerlendirebiliriz:

a – Şişmanlarda adiposit sayı ve hacim artışı nedeni ile ürik asid yapımına iştirak eden kitlenin artışı:

b – Şişmanlardaki normal ağırlıklı kişilere göre laktik asid yüksekliğinin ürik asidin tubuler sekresyonu üzerindeki inhibisyon etkisi:

c – Şişmanlardaki normal ağırlıklı kişilere göre keton maddeleri yüksekliğinin ürik asidin tubuler sekresyonu üzerindeki inhibisyon etkisi:

ç – Şişmanlarda periferik adale ve yağ dokusundaki hipoksi yanında böbreklerde de hipoksi var ise renal orijinli hiperürisemi görülebilir:

d – Şişmanlarda normal ağırlıklı kişilere göre bulunan hiperinsulinemi ürik asid yüksekliğine sebep olabilir:

e – Şişmanlarda parathormon aktivitesinin normallere göre yüksek olması renal orijinli hiperürisemi yaratabilir:

f – Şişmanlardaki hiperinsulinemik yapı, glukokortikoid ve bazan mineralokortikoid aktivite artışı ile su ve elektrolit metabolizması bozukluğu üzerinden hiperürisemiye neden teşkil edebilir.

g – Şişmanların nükleo-proteinli maddelerden zengin beslenmesi hiperürisemi yapabilmektedir. Kanda FFA yüksekliği de hiperürisemi nedenleri arasındadır. Prebetalipoproteinlerin yüksek olduğu obezlerde, lipoprotein yüksekliklerinin de hiperürisemide önemi büyük gibi görünmektedir:

h – Diabetik obezlerde var olan hepatik glukoz overprodüksüyonu, hepatik glukoz output artışı, portal hiperglisemi yanında periferik hiperglisemi; non-diabetik obezitede portal hiperglisemi anaerobik metabolizma ve hipoksiyi teşvik ederekten hiperürisemiye olanak yaratabilmektedir: Non-diabetik obezitede olduğu gibi diabetik obezitede de var olan anaerobik metabolizma artışı ve laktat yüksekliği purin katabolizmasını ve ürik asid sekresyonunu olumsuz etkileyebilmektedir.

B

- i – Obezlerdeki adrenerjik ve noradrenerjik hiperaktiviteler purin katabolizmasını hızlandırmaktadır:
- j – Obezlerde var olan hiperglukagonemi gene purin katabolizmasını kuvvetlendirmektedir:
- k – Obezlerde var olduğunu bildiğimiz hiperöstrojenizm de purin katabolizmasının artmasına olanak vermektedir:
- l – Obezlerde var olduğunu bildiğimiz Vazopressin yüksekliği de purin turnoverini kuvvetlendirmektedir.
- m – Obezlerde var olduğunu bildiğimiz Triiyodotironin overproduksiyonu da purin turnoverini arttırmaktadır.
- n – Obezlerdeki (erkek obezlerdeki) hiperprolaktinemi de purin turnoverini kuvvetlendirmektedir:
- o – Kadının obezlerdeki androjenik overaktivite ve sekresyonun da ATP yapımı üzerinden nükleoprotein metabolizmasını kuvvetlendirebilmektedir:
- p – Obezlerde yüksek olan somatomedinler (IGF/SM) DNA ve RNA sentezini arttırarak nükleoprotein, purin metabolizmasına katkıda bulunabilmektedirler.

Sonuçta Papova ve Balabanski'nin yazdıkları gibi biz de “şişmanlarda hiperürisemi nedenlerinin farklı beslenme ve metabolik faktörler yanında, renal, genetik ve hormonal faktörler” olduğu üzerinde durmaktayız:

Kalkan,G: Şişmanlarda açlık ürik asid yüksekliği yapması muhtemel faktörler. 1993. Doç.Dr.Gökmen Kalkan. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kütüphaneleri, birinci ve ikinci Profesörlük Jürileri, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü, bazı meslektaşlarda bulunmaktadır.

Kalkan,G: Şişmanlarda açlık ürik asid yüksekliği yapması muhtemel faktörler. Non-diabetik ve diabetik obezlerde bazı önemli hormon, metabolizma ve biyokimya davranışları ile ilgili görüşler. Doç.Dr.Gökmen Kalkan. 1994. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul Adli Tıp Kurumu, İ.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi Hulusi Behçet, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Marmara Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kütüphaneleri, ikinci Profesörlük Jürisi, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü, bazı meslektaşlarda bulunmaktadır.

Kalkan,G: Nükleik asid metabolizması ve Hastalıkları. Doç.Dr.Gökmen Kalkan. 1995. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi Hulusi Behçet Kütüphaneleri, birinci ve ikinci Profesörlük Jürileri, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü, bazı meslektaşlarda bulunmaktadır.

Kalkan,G: Obezlerde Ürik asid Prodüksüyonu. Doç.Dr.Gökmen Kalkan. Cerrahpaşa Tıp Fak. 1997. İkinci Profesörlük Jürisi, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğünde bulunmaktadır.

Kalkan,G: Obezlerde Ürik asid prodüksüyonu. Gut Hastalığı ve Obezitede Hiperürisemi. Doç.Dr.Gökmen Kalkan. 2000. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Sayfa: 186-284. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi Hulusi Behçet, Marmara Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kütüphanelerinde ve bazı meslektaşlarda bulunmaktadır.

125 – Yaptığımız bir araştırmaya göre diabetik obez vakalarda da, non-diabetik obez vakalar gibi açlık ürik asid seviyesi şişmanlık derecesi arttıkça artış göstermektedir. Diabetes mellitusta hiperürisemi bir refakat belirtisi olarak kabul edilmektedir. Elimize ulaşan kaynaklara göre “karbonhidrat metabolizması bozukluğunda aynı zamanda ürik asid retansiyona uğrayabilmektedir. Elimize ulaşan bilgilere göre hipergliseminin hiperürisemi yaptığı, hiperüriseminin de hiperglisemi yaptığı ortaya çıkmaktadır. Non-diabetik obeziteye göre diabetik obezitede ürik asid neden daha yüksek seyretmektedir. Bu konuyu izahta aşağıdaki faktörler major ve minör olarak etkili olabilmektedir:

1 – Diabetik obezlerde hepatik glukoz output artışı, portal hiperglisemi, periferik doku damarlarında da umumiyetle hiperglisemi bulunmaktadır. hiperglisemi ile seyreden diabetik obezlerde karaciğer içerisinde ve karaciğer dışarısında zaten var olması muhtemel doku hipoksisi, hiperglisemi nedeni ile daha da artabilmekte ve bunun karaciğer içinde ve dışında gerek nükleoprotein katabolizma artışı üzerinden, gerekse ürik asid atılım kusuru üzerinden hiperürisemi yapabileceği göz önüne alınması gereken bir neden gibi gözüküyor:

2 – Diabetik obezlerde değişik nedenlere bağlı olarak bulunan laktat overprodüksüyonu ve hiperlaktasidemi ürik asidin itrahını zorlaştırmakta, reabsorpsiyonunu ise kamçılmaktadır.

- 3 – Diabetik obezitedeki hipertrigliserideminin hiperürisemiyan etkisini bilmekteyiz:
- 4 – Obezlerde enerji ihtiyacını karşılamak için ATP teşekkül ettirici zemin: Diabetik obezlerde de benzer durum:
- 5 – Diabetik obezlerde purin turnoverini arttırması muhtemel C-AMP ile etkisini gösteren hormonal davranışlar: Glukagon overprodüksiyonu, Vazopressin overprodüksiyonu, katekolamin overprodüksiyonu, Growth hormon yükselme ihtimali, beta endorfin overprodüksiyonu, v.s hormonal davranış kusurları:
- 6 – Diabetik şişmanlarda insülin rezistansı, hiperinsulinemiye rağmen var olan kontrinsuler hormonal yapı (yukarıda görülüyor) belirginliği ile birlikte olan ketojenik overprodüksiyon ve bunun ürik asid sekresyonuna olan olumsuz etkisi:
- 7 – İnsülin rezistansı, hiperinsulinemi bulunan diabetik obezlerde mevcut insülin ürik asid prodüksiyonunu arttırabilmektedir.
- 8 – Diabetik obezlerde var olan hiperinsulinemi, vs su tutucu nedenlerle meydana gelmesi muhtemel ödem anaerobik metabolizmayı ve bu arada ürik asid overprodüksiyonunu kamçulamaktadır.
- 9 – Diabetik şişmanların protein, yağ, karbonhidrat gibi gıda unsurlarını fazla almış olmaları da bu grupta ürik asid overprodüksiyonunu teşvik edebilmektedir.
- 10 – Non-diabetik şişmanlarda olduğu gibi diabetik şişmanlarda da ürik asid yapımına iştirak eden saha büyümüştür.

Kalkan,G: Obezlerde ürik asid prodüksiyonu. Doç.Dr.Gökmen Kalkan. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1997. İkinci Profesörlük Jürisi, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğünde bulunmaktadır.

Kalkan,G: Obezlerde Ürik asid prodüksiyonu. Gut Hastalığı ve Obezitede Hiperürisemi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Doç.Dr.Gökmen Kalkan. 2000, Sayfa: 186-284. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi Hulusi Behçet, Marmara Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kütüphanelerinde ve bazı meslektaşlarda bulunmaktadır.

**ŞİŞMANLARDA
AÇLIK ÜRİK ASİD YÜKSEKLİĞİ
YAPMASI MUHTEMEL FAKTÖRLER**

Şişmanlarda hiperürisemi nedenlerinin farklı beslenme ve metabolik faktörler yanında renal, genetik ve hormonal faktörler olduğu üzerinde durulmaktadır:

a – Şişmanlarda adiposit sayı ve hacim artışı nedeni ile ürik asid yapımına iştirak eden kitlenin artışı:

b – Şişmanlardaki normal ağırlıklı kişilere göre laktik asid yüksekliğinin ürik asidin tubuler sekresyonu üzerindeki inhibisyon etkisi:

c – Şişmanlardaki, normal ağırlıklı kişilere göre keton maddeleri yüksekliğinin ürik asidin tubuler sekresyonu üzerindeki inhibisyon etkisi:

d – Şişmanlarda periferik adale ve yağ dokusundaki hipoksi yanında böbreklerde de hipoksi var ise renal orijinli hiperürisemi görülebilir:

e – Şişmanlarda normal ağırlıklı kişilere göre bulunan hiperinsulinemi ürik asid yüksekliğine sebep olabilir:

f – şişmanlarda parathormon aktivitesinin normallere göre yüksek olması renal orijinli hiperürisemi yaratabilir:

g – Şişmanlardaki hiperinsulinemik yapı, glikokortikoid ve bazan mineralo – kortikoid aktivite artışı ile su ve elektrolit metabolizması bozukluğu üzerinden hiperürisemiye neden teşkil edebilir:

h – Şişmanların nukleo-proteinli maddelerden zengin beslenmesi hiperürisemi yapabilmektedir. Kanda FFA yüksekliği:

Dr.Gökmen Kalkan

Şişmanlarda açlık ürik asid yüksekliği yapması muhtemel faktörler:

- Obezlerde hipokside ATP'den ADP ve AMP teşekkülü artarak purin maddeleri teşekül ettiği gibi NADH/NAD oranı artarak piruvik asidin laktik aside redüklenmesi (indirgenmesi) hızlanmaktadır. NADH piruvik asidi laktik aside redükleyen madde oluyor. NAD de laktik asidi piruvik aside oksidleyen kofaktör olmaktadır. Bu arada hipoksantin, ksantinden de ürik asid teşekkülü için yeterli oksijene gereksinim vardır. Çünkü hipoksantin, ksantine, ksantin de ürik aside dönüşümü için ksantin oksidaz ve O₂'e (yeterli oksijene) ihtiyaç vardır. Obezlerde hipoksi olmasına rağmen bir takım oksidasyonlar sonunda oksijen sarfı ile meydana gelebilen ürik asid obezlerde neden yüksektir? Çünkü ATP'den ADP ve AMP teşekkülü artmakta, NADH ve NAD gibi kofaktörlerin oranı (miktarı) yükselmekte ve purin maddeleri prodüksyonu ile birlikte turnover artmaktadır. Bu arada obezlerde ATP teşekkülünde azalma olduğunu da bu konuda yapılmış araştırmalardan bilmekteyiz. Bunun sonucunda purin maddelerinin katabolizmasında artış kaçınılmazdır. Bu arada bizim 1993 yılında yaptığımız bir araştırmada obezite derecesi artışı ile birlikte böbreklerde hipoksi olması durumunda renal orijinli (yani ürik asid klirens azalması) ürik asid yüksekliği de diğer bir önemli konudur (Doç.Dr.Gökmen Kalkan).

Monosodyum ürat monohidratın dokulara çökmesi ile etrafında iltihabi ve yabancı cisim reaksiyonu meydana gelir. Üratın depozisyonu lokal nekrotik bir zemin üzerindedir. Mikroskopik olarak santral ürat deposu çevresinde lenfosit, polinükleer lökosit, plazma hücreleri, eozinofiller ve yabancı cisim dev hücrelerinden mürekkep granülasyon dokusu görülür(3). Damar değişikliklerle orantılı olmaksızın bazofili artışı ve dejeneratif değişiklikler gösterir(2).

GUT KLASİFİKASYONU: Gut hastalığı PRİMER GUT ve SEKONDER GUT olmak üzere ikiye ayrılmaktadır(2,3,9).

Primer Gut'ta purin metabolizmasının ve dolayısı ile ürik asid yapımının familiyal bozukluğu vardır. Yetişkin primer gutu ve çocukluk primer gutu olmak üzere iki çeşit GUT vardır. Yetişkin primer Gut'un fazla görülen "ürik asidin normal itrahlı tipinde" poligenik otozomal dominant formlar üzerinde durulmaktadır. Yetişkin primer GUT'un az görülen "ürik asidin fazla itrahlı tipinde" ürik asidin aşırı yapımı bahis konusu olup Hipoksantin guanin fosforibosil transferaz (HGPRT) düşük aktiviteli bulunmuş. Aynı formda glutamin – PRPP amidotransferaza feedback rezistansı saptanmış(2,9).

Primer Gut hastalığının çocuklukta görülen bir tipinde glikoz-6-fosfatazda azalma ve kayıp saptanmış. Von Gierke hastalığı ile birlikte görülen bu çocukluk primer Gut'unda otozomal resessif geçiş üzerinde durulmaktadır(2,9).

Diğer bir çocukluk Primer Gut'u self mutilasyonlarla, mental gerilik ve serebral felçle seyretmekte olup Hx-g fosforibosil transferazda bozukluk ve kayıp söz konusudur. Burada ürik asidin aşırı yapımı bahis konusudur(2,9). Halbuki Von-Gierke ile beraber seyreden çocukluk primer Gut'unda ürik asidin aşırı yapımı ile ürik asidin azalmış itrahlı söz konusudur(2,9).

Bilindiği üzere yetişkin primer Gut'un normal ürik asid itrahlı ve fazla ürik asid itrahlı iki tipi bulunmaktadır. Yetişkin primer Gut'un normal itrahlı tipinde ürik asidin aşırı yapımı ve ürik asidin azalmış itrahlı söz konusudur. bu tip primer GUT tüm Gut Hastalarının %75-80'ini oluşturmaktadır(2,9).

Yetişkin Primer Gut'un fazla ürik asid itrahlı tipinde ürik asid aşırı olarak yapılmaktadır. Bu tip yetişkin primer GUT'un mevcut primer GUT'lular arasındaki oranı %20-25'tir(2,9).

SEKONDER GUT değişik hastalıklara bağlı olarak oluşmaktadır(2,9):

- Hematolojik bozukluklarda oluşabilir: Miyeloproliferatif hastalıklar ve kronik hemolitik anemi durumlarında ürik asidin aşırı yapımı söz konusudur. Nükleik asidlerin dönüşünde şiddetlenme vardır(2,9).
- Kronik böbrek hastalıklarında görülebilir: Glomerulonefrit, piyelonefrit, polikistik böbrek hastalığı durumlarında ürik asid itrahında azalma vardır. Böbrek fonksiyonel kitlesinde azalma bulunmaktadır(2,9).
- Kurşun ansefalopatisi durumlarında ürik asid itrahında azalma saptanmış(2,9).
- Hipertansif kardiyovaskuler hastalıkta ürik asid itrahında azalma vardır. Üratın tubuler salgılanmasının azalmasında hiperlaktikasidemini rolü üzerinde durulmaktadır(2,9).
- Hiperürikasidomogenik ilaçların ürik asid itrahında azalma yaptıkları belirtiliyor. İlaç veya metabolitlerle üratın tubuler sekresyonunda azalma olabileceği belirtiliyor(2,9).
- İleri açlık, özellikle şişmanlık tedavisinde ürik asid itrahında azalma olabileceği belirtiliyor. Beta hidroksi butirik asid ve diğer keton cisimciklerle üratın böbrek tubuler salgılanmasında azalma olabileceği belirtiliyor(2,9).

1991 yılında elimize ulaşan bir yayına göre HİPERÜRİSEMİ ve GUT birlikte değerlendirilmekte ve METABOLİK ve RENAL olmak üzere ikiye ayrılmaktadır(10). Metabolik orijinli hiperürisemili hastalarda ürik asidin artan produksüyonu söz konusudur. Renal orijinli hiperürisemide ise ürik asidin azalmış ekskresyonu hiperüriseminin nedenidir. Gut olduğu kesin olan kişilerde metabolik ve renal mekanizmalar devreye girmektedir. Böyle vakalarda dominant komponent metabolik veya renal klasifikasyonu yönlendirir(10).

Primer Gut'un genetik orijinli bazı vakaları tanımlanırken, diğerlerinde böyle bir özellik yoktur. Sekonder hiperürisemi veya GUT, başka bir hastalığın seyrinde veya ilaç kullanımı neticesinde görülmektedir(10).

GUT'TAKİ ANATOMOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- Monosodyum ürat monohidratın dokulara çökmesi ile, etrafında iltihabi ve yabancı cisim reaksiyonu meydana gelir. Üratın depozisyonu lokal nekrotik bir zemin üzerindedir.

Mikroskopik olarak:

Santral ürat deposu çevresinde lenfosit, polinükleer lökosit, plazma hücreleri, eozinofiller ve yabancı cisim dev hücrelerinden müteşekkil granülasyon dokusu görülür.

Üratın subkondral kemikte depolanması ile jeotlar ve radiolojik olarak şeffaf, kiste benzer görünüm meydana gelir.

- Böbreklerde üratın interstisyel dokuya çökmesi ile küçük, sklerotrofik, sathi granüllü, medullasında ürat depoları bulunan böbrek husule gelebilir. Buna TODD BÖBREĞİ denir.
- Piyelonefrit ve nefroskleroz Gut'ta sık görülebilir. Keza kanalikül içerisinde ürat depolanması ile ürat taşları ve tıkanmalar husule gelir.
- İnfekte tofusler sebebi ile amiloidoz gelişebilir.
- Kardiyovaskuler sistemde: Ekseriya yaygın arteriyoskleroz görülür. Arterlerde ürat depolanması ve tofusler olabilir. Mitral kapaklarda bile tofus görülmüştür. Tromboflebitler oldukça sıktır.
- Buralardan başka aritenoid kıkırdakta, epiglottiste, dilde, sklerada, keza penisin Corpus cavernosumunda da ürat depozisyonları tespit edilmiştir.

G.K.

GUT HASTALIĞININ KLİNİĞİ

- 1- Aseptomatik hiperürisemi safhası
- 2- Akut Gut Artriti safhası
- 3- İnterkritik Gut safhası
- 4- Kronik artrit ve toföslü Gut devresi

Yararlanılan kaynak:

Kelley,W.N, Palella,T.D: Gout and other disorders of Purine metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. Volume: 2. International edition. 12'th edition. 1991, P:1834.

Gut Hastalığının Kliniği

Gut Hastalığında nöbet tarzında husule gelen ve şiddetli ağrılarla mutassıf olan eklem yangıları vardır (Arthritis urica). Bu en çok ayak başparmağında olur(1). Gut Hastalığı başka mafsallarda lokalizasyon gösterdiği gibi alt taraf mafsallarında da lokalize olabilir. Hastalığın egü akseleri ekseriya ayak baş parmağı üzerinde şiddetli ağrılarla kendini baş gösterir. Tipik vakalarda gece yarısından sonra ayak başparmağı mafsallında kızarma, şişme ve sıcaklıkla müterafik çok şiddetli bir ağrı peyda olur ve ağrı saatlerce devam eder(2). Daha sonraları artritise beraber ağrılar el eklemlerinde de husule gelir. Parmak mosmordur, şiştir, pek şiddetli ağrılıdır. Nöbetten sonra eklem kıkırdaklarında idrar asiti (ürik asit) birikintileri kalır (tofüs)(1). Kronik Gut muhtelif mafsallarda ezcümle el bilek mafsalları ile beraber diz mafsallarında da tegayyüurat husule getirir. Mafsallar hizasında ürik asid billurlarının tevazzuatından dolayı tofüs denilen çıkıntılar teşekkül eder. Mafsalların pasif olarak hareket ettirilmesi ile ağrı ve kıtırdı vardır. Bilhassa purini çok yemeklerden sonra ağrılarda artma görülür(2). Tofüsler kulak kıkırdaklarında ve deride de olur. Sık nöbetlerden sonra eklemlerde şekil bozuklukları olur. Gutlularda ürik asid birikintileri Rontgen resimlerinde zımba gibi delinmiş boşluklar gibi görülür. Kanda purinsiz perhizde dahi ürik asid miktarı artmıştır. Gutlularda ekseriyetle böbrek yangısı olur (Gut Böbreği). Bağırlarda da yangısal afetler husule gelir (Bağırsal Gut)(1).

Umumiyetle artritisin iştiraki dolayısı ile birçok hekimler Gut'u yalnız artrit terimi ile hatırlarlar, fakat unutulmamalı ki ürik asid metabolizmasındaki değişiklikler artritik nöbetlerden evvel mevcuttur ve sonra da onu takip eder ve aynı değişiklikler vücudun başka mafsallarından gayrı yerlerde, bölümlerinde de yer alır. Böylece Gutlu olan bazı hastalar böbrek koliği anamnezi verebilirler(3). Vücudun herhangi bir kısmında üratların birikmesi ile tofüsler husule gelebilir, bunların en çok oturdukları yerler kulak ve olekranon bursasıdır(3). Gut artritinin ilk nöbeti umumiyetle aktiftir ve çoklukla geceleyin ve sabaha karşı başlar; hafif travma, rejimde aşırı gidiş veya Cerrahi ameliyatları takip edebilir. Vakaların büyük bir kısmında ayak baş parmağı tutulur. Diğerlerinde ayağın sırtı hastalanabilir. Birçok mafsalların afetlenmesi mutat'dır. Orta derecede ateş mutad dışı olmayıp mafsallarda kızarma, hassasiyet ve şişme aşıkardır. Tedavi edilmese

bile artrit nadiren on günden fazla sürer ve sonra yavaş yavaş geçer, mafsalın üstündeki deri gevşek ve ince kalır. Derinin deskuamasyonu sık görülür ve bunu diğer artrit şekillerinden ayırt etmeye yardım eder(3). İlk nöbeti müteakip mafsalın normal fonksiyonu tekrar geri döner. Zaman geçtikçe nöbetlerin tekrarlaması sıklaşır. Neticede kronik safhaya ulaşılır ki bunda mafsal deformasyonları ve cilt altında tofusler önde gelen özelliklerdir(3).

Pronostik: Hayatın erken safhasında meydana gelen Gut artritisi olan kişilerde Gut nefriti, kardiyovasküler hastalık nedeni ile 50 yaşından evvel bu hastalıklardan ölebilirler. Hayatın ileri yaşlarında meydana gelen vakalar daha ümit vericidir(3).

Yararlanılan Kaynaklar:

- 1- Sağlam,T: Metabolizma Hastalıklarının Tanısı. İç Hastalıklarında Klinik Tanı. Yazan: Ord.Prof.Dr.Tevfik Sağlam. 10.bası, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, 1960, Sayfa: 557-590.
- 2- Barlas,O: Kollar ve Bacakların Muayenesi. Klinik Teşhis ve Semiyoloji. Yazan: Prof.Dr.Osman Barlas. İstanbul Tıp Fakültesi Cerrahpaşa İç Hastalıkları Kürsüsü Profesörü. İstanbul, Filiz Kitabevi, 1965, Sayfa: 627-663.
- 3- McCombs,R.P: Romatizmal Hastalıklar. Robert Pratt McCombs,B.S., M.D., F.A.C.P., Professor. Çevirenler: Ord.Prof.Dr.Sedat Tavat ve Dr.B.Söylemezoğlu. Mazlum Kitabevi, İstanbul, 1949, Sayfa: 527-569.

GUT HASTALIĞININ KLİNİĞİ

-Hastalığın devreleri ve belirtileri ayrı ayrı tetkik edilir. Gut hastalığının devreleri Őunlardan ibarettir:

- 1- Latent ürisemi veya Larval GUT.
- 2- Akut Gut Artriti devresi.
- 3- İnterval GUT.
- 4- Kronik GUT ARTROPATİSİ devresi.
- 5- Parankimal GUT devresi.
- 6- Tofüslü GUT devresi.

LATENT ÜRİSEMİ veya LARVAL GUT DERVESİ

- Preartritik sessiz devredir.
- Bu devrede semptom görülmez.
- Bu devrede yalnız hiperürisemi söz konusudur.
- Genellikle kan ürik asid seviyesi 100 ml'de 7 mg % üzerindedir.
- Aşırı beslenen, çok yiyip içen obez kişilerdir.

- AKUT GUT ARTRİTİ DEVRESİ - A

- Tipik kriz halinde hastalığı meydana çıkarır.
- Krizden hemen evvel prodromal belirtileri bulunmaktadır. Bunlar baş ağrısı, sinirlilik, uykusuzluk, mental depresyon, öfori, poliüri, bulantı, hazımsızlık ve flatülans, kabızlık veya diyare belirtileridir.
- Nöbet sebepsiz meydana çıkabildiği gibi, alkol, bol purin ve proteinli yemekler, yorgunluk, travma, infeksiyon ve ameliyatlar kolaylaştırıcı sebep olurlar.
- Hasta ekseriya gece yarısından sonra hemen daima ayak baş parmağının metatarsofalanjiyen eklemindeki çok şiddetli ağrı ile uyanır. %90'ında ayak baş parmağı hastalığa işaret eder.
- Hasta eklem şiş, kırmızı ve sıcak olup çok hassastır.
- Ağrı bölgesindeki şişlik çevresine yayılır ve bir sellülit görünümü verir.
- Deri gergin, kuru ve morumtırak kırmızı renktedir.
- Civar venler iyice dolgundur.
- Ağrı 2 ile 4 gün sürer.
- Krizin sonuna doğru iltihabi belirtiler hafifler. Ağrı, ödem ve kırmızılık azalır, deri desquame olur ve aynı bölgede şiddetli bir kaşıntı belirir. Kriz geçtikten sonra eklem bir müddet uyuşuk kalır.

AKUT GUT ARTRİTİ DEVRESİ – B

- Akut kriz sırasında genel belirti olarak: Ateş yükselmesi, baş ağrısı, ürperme, kırıklık ve adale ağrıları olabilir. Taşikardi, lökositoz ve sedimentasyon süratlenmesi görülür.
- Nöbetin başlangıcında ve seyirinde serum ürik asid seviyesi genellikle yüksektir. Nadiren normal olabilir.
- Nöbetin şiddeti bakımından psödo-flegmonöz seyir gösterenleri yanında gayet sinsi geçmeler olabilir.
- Lokalizasyon bakımından ayak baş parmaklarının dışında en fazla yakalanan eklemler tars, bilek, diz, parmak ekleri, el bileği ve dirsektir.
- Gut krizi genellikle MONO-ARTİKÜLERDİR. Nadiren poliartiküler olabilir.
- Eklemlerden başka bursa, tendon ve tendon kılıfları da yakalanabilir.
- Bilhassa Achille tendonunu, olekron arkası ve prepatellar bursaları seçerek akut bursitislere sebep olur.
- Akut GUT'un ekstraartiküler belirtileri arasında, flebit, farenjit, konjonktivit, iridosiklit, episklerotik tipleri nadiren görülür.
- Kriz 6 ile 10 gün sürdükten sonra doğal gelişmesi içinde sona erer.
- Kriz sırasında sinoviyal sıvıda sodyum urat kristallerinin bulunması karakteristiktir. Kolşisine akut krizin başlangıcından 36 saat sonra hafifleme yönündeki cevap karakteristiktir.

AKUT GUT ARTRİTİ DEVRESİ – C

AKUT GUT KRİZİNİ PROVOKE EDEN FAKTÖRLER:

- 1- Fazla purinli gıdalar ve alkol
- 2- Stres, travma, cerrahi müdahaleler, aşırı fiziki yorgunluk
- 3- Akut infeksiyonlar
- 4- Mevsimler, barometrik değişiklikler, transfüzyonlar, purgesyonlar
- 5- Lokal röntgen ışınları
- 6- İlaçlar
 - a) Penisilin
 - b) Klorotiazid ve civalı diüretikler
 - c) Pyrazinamid
 - d) B1, B12 vitaminleri, karaciğer ekstreleri
 - e) Sulfatiazol
 - f) Ergotamin tartarat
 - g) İV yol ile früktoz perfüzyonu
- 7- Uzun süreli total starvasyonda ketozis, laktik asidozis, hiperürisemi, GUT hastalığı, karaciğer fonksiyon bozuklukları görülebilir (Lawlor and Wells: Cubberley et al) (Edwin L. Bierman-John A.Glomset —Williams Textbook of Endocrinology, Fifth edition, 1974, Page: 914).
- 8- Paget Hastalığının birçok komplikasyonu arasında Gut Hastalığı, ürolitiaz da gösteriliyor (Shobock,D, Marcus,R, Bikle,D: Basic – Clinical Endocrinology, 2004, Sayfa: 356).
- 9- Ürat birikimi düşük ısı ve pH'da artar (Ölmez,Ü: Kristal Artropatileri. İç Hastalıkları. İkinci baskı, İliçin – Biberoglu – Süleymanlar – Ünal. Cilt: 2, Güneş Kitabevi, 2003, Sayfa: 2817-2823).

- Nikotink asid hiperürisemi yapabilmektedir (Sükyasyan,A: Hiperlipoproteinemiler ve diabet. Diabetes mellitus – Tanı, Klinik ve Tedavi. Editör: Prof.Dr.Hüsrev Hatemi, 1988, Sayfa: 140-166.
- Hipotiroidide serum ürik asid seviyeleri erkekte ve postmenapozal kadında renal kanlanmanın azalmasına bağlı olarak yüksek bulunur (Güllü,S: Hipotiroidi. İç Hastalıkları. İliçin – Biberöğlü – Süleymanlar – Ünal. İkinci baskı, Cilt: 2, 2003, Güneş Kitabevi, Sayfa: 2183-2193).
- Hiperürisemi ve Gut, ağır Paget vakalarında özellikle erkeklerde rapor edilmiştir. Paget lezyonlarında nükleik asitin yüksek döngü hızı, urat havuzunun artmasından olabilir (Bayraktar,M: Paget Hastalığı. İç Hastalıkları, II.Cilt, İkinci baskı, Yazarlar: Prof.Dr.Gürler İliçin – Prof.Dr.Kadir Biberöğlü – Prof.Dr.Gültekin Süleymanlar – Prof.Dr.Serhat Ünal. Güneş Kitabevi, Ankara, 2003, Sayfa: 2503-2508).
- Non-tofuslü kişilere göre tofuslü Gut'lularda daha az oranda “akut Gut artriti”nin olduğu üzerinde duruluyor (Kelley,T.D: Gout and other disorders of Purine Metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol.2, International edition. 12'th edition, 1991, Page: 1834-1843).

İNTERVAL GUT DEVRESİ

Akut krizler arasındaki devredir. Bu devre sessiz seyreder. Bilhassa tedavi görmeyen vakalarda bu devre gittikçe kısalır.

KRONİK GUT ARTROPATİSİ DEVRESİ

- Bilhassa uygun bir tedavi görmeyen veya tedavisiz vakalarda gelişir.
- Seneler zarfında mafsalları belirtileri devamlı olarak yerleşir ve kronik artrit şekli meydana gelir.
- Kronik GUT artritinde ağrı, şişme ve eklem fonksiyonlarının azaldığı ve dejeneratif artropatilerin yerleştiği bildiriliyor.

Bazı eklemlerinde kronik GUT artritini yerleşmiş olan hastaların diğer eklemlerinde akut artrit krizleri de devam edebilir.

PARANKİMAL GUT DEVRESİ

Burada ürat tuzlarının böbreklerde ve damar duvarlarında depolanması ile meydana gelen klinik tablolar anlaşılır.

Piyelonefrit, nefroskleroz, idrar yolları ürat taşları, obstrüktif nefropatiler, koroner ve serebral arter hastalıkları gibi.

GUT HASTALIĞININ TOFÜSLÜ DEVRESİ

- Deri altında gözle görülebilen ürat depolarından ibarettir. Bilhassa tedavi görmeyen vakalarda geç belirti olarak sık görülür.
- Ortalama olarak 10 senede ortaya çıkar.
- Tofüsün en sık görüldüğü yerler kulak kıkırdağı, dirseklerdir.
- Deri altı dokularında ve kemikte de yerleşebilir.
- Büyüklükleri değişiktir. Kulaktakiler ufak, dirsektekiler ise büyüktür.
- Boyun tofüsü yumuşar, ülser olur ve ürat muhteviyatını dışarı atar. İnfekte olabilir.
- Böbrek parankiminde teşekkül ettiği zaman albüminüri ile kendini belli eder ve hastalığın prognozunu kötüleştirir.
- Tofüs tendonlarda bilhassa Achillesde görülebilir.

GUT HASTALIĞININ TEŞHİSİ: A

- Komplikasyon olmayan GUT vakalarında yalnız ürik asid yüksekliği söz konusudur.
- Ürik asid genellikle krizlerden hemen önce kanda yüksektir, idrarda azdır. Kriz sonunda ise kanda azalır, idrarda deşarj halinde yükselir.
- Sedimantasyon sadece akut kriz sırasında yüksektir. Bu devrede lökositoz vardır.
- Börek komplikasyonu halinde, albüminüri ve ciddi vakalarda böbrek fonksiyonlarında bozukluk tespit edilir. Nihayete doğru üre yükselir.
- Gut böbreği yerleşince idrar sedimentinde eritrosit, lökosit, silendir görülür.
- Gut seyrinde sinoviyal sıvıda, polimorf lökositler artar, musin pıhtısı teşekkülü bozulur. Relatif vizkozite azalır.
- Eklem sıvısının tetkikinde: İğne şeklinde urat kristallerinin görülmesi teşhiste çok değerlidir. Bunlar polarize mikroskopta kuvvetli negatif birenfrenjan görüntü verirler ve ürikaz enzimi (insanda bulunmaz) ile erirler.
- Kesif nitrik asid ve klor suyu ile ısıtılarak kuruyuncaya kadar buharlaştırılırsa, geri kalan madde amonyakla pembe kırmızı bir renk verir. Buna MÜREKSİD deneyi denir.
- Gut hastalığında sinoviyal sıvı sarı-süt renginde olup, viskozitesi düşüktür. Musin pıhtısı orta-zayıf olup hücre sayısı 10000-30000 kadardır. Ürat kristalleri görülür (Bole,G.G: Romatizmal Hastalıklar. Sodeman's Fizyopatoloji. 1'inci baskı, 1991, sayfa: 535-568).

GUT HASTALIĞININ TEŞHİSİ: B

- Hiperürisemiden başka hiperkolesterolemi, hiperlipidemi ve elektroforezde beta globulinlerde artış saptanır.
- Akut GUT krizinde globulinlerde artış olur.
- Kronik artiküler GUT'ta gamma globulinlerde artış görülür.
- Karbonhidrat metabolizması bozukluğu %25 oranında görülür.
- Radyolojik teşhiste ise:
- Eskimiş kronik GUT'ta kemiklerde lokalize osteoporoz ve kiste benzeyen lakünler görülür. Ayrıca mafsallıklarının incelenmesi, destrüktif belirtiler ve profil klişelerinde vertikal osteofitler müşahade edilir.
- Kemik değişiklikleri ekseriya ilk olarak ayak başparmağının metatarso-falanjiyen ekleminde tezahür eder.
- Ürat depoları kalsifiye olduğu zaman, radyolojik olarak kesif sahalar görülür.
- Hasta eklem uzun zaman kullanılmazsa o ekstremitede jeneralize osteoporoz görülür.
- Yumuşak dokulardaki tofuslar, hafif opak kitleler halinde görülür.
- Akut GUT atağının teşhisinde dört kriter bulunmaktadır: Bunlar sırası ile akut monoartrit krizi, serum ürik asid seviyesinde yükselme, kolşisine terapötik cevap, sinoviyal sıvıda ürik asid kristalleri. Sinoviyal biyopsi teşhiste yardımcı önemli bir faktördür.

GUT HASTALIĞININ TEŞHİSİ: C

- İmkan varsa kanda laktat aranmalıdır.
- Hiperürisemide platelet agregasyonu ve adhezyonunun yüksek olduğu bildiriliyor. Bu nedenle Gut hastalarında trombosit fonksiyonları, kanama ve pıhtılaşmaya yönelik araştırmalar yapılmalıdır.
- Akut Gut krizi esnasında salgılanan kortikosteroidin ürikozürik etkisi olduğu bildiriliyor. Gutta 24 saatlik ürik asid ekskresyonunun ya normal veya yüksek olabileceği bildiriliyor. İdrarda ürik asid ekskresyonunun 300 ile 600 mg arasında değerler gösterebileceği bildiriliyor.
- Gut hastalığı ile beraber hiperparatiroidi, hipoparatiroidi, miksödem görülebileceği için, hipoadrenal konstitüsyon olabileceği için bu açılardan da tetkik düşünülmelidir.
- Apoprotein B, VLDL, LDL, intermediate dansiteli lipoproteinler nötrofillerin kristalle bağlı stimülasyonunu inhibe etmektedir. Bu nedenle Apoprotein B, VLDL, LDL, intermediate dansiteli lipoproteinler araştırılmalıdır.
- Değişik dokulara ait fosforibosil transferaz aktivite tayinleri vs tetkikler purin metabolizma bozukluğunun yerleşim safhasına göre değerlendirilebilir.
- Üriner organ, vs organlarda meydana gelebilecek ürat taşları nedeni ile Üriner US ve diğer organ US'leri düşünülmelidir.
- Rontgenolojik tetkikler.
- GUT hastalığı ve asidozda inorganik fosforun idrarla itrahi artmaktadır (Titiz,İ, Oktay,S, Aktan,H: Yüz ve vücut görünümündeki değişiklikler. İç Hastalıkları – Semptomatoloji ve Tedavi. İkinci cilt üçüncü bası, 1974, Ankara, Sayfa: 961-999).
- Gutlu hastalarda tutulan eklem sayısı ile CRP arasında bir korrelasyon vardır (Çakır,N: Romatizmal Hastalıklarda Laboratuvar. İç Hastalıkları. İliçin – Biberoglu – Süleymanlar – Ünal. İkinci baskı, Cilt: 2, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003, Sayfa: 2691-2696).
- Ürat taşları ürik asit ve sodyum ürattan mürekkeptir. Kum halinde, yahut mercimek, fındık büyüklüğünde, yahut daha büyük düz veya partikülü gayet serttir. Ürat taşları sincabi sarıdan sincabi kırmızıya bir renk gösterir. Pekçok görülmektedir. Röntgen ışınına saydamdır. Büyük taşlar kesitlerinde ekseriya konsantrik ve muhtelif renkte tabakalar gösterir. Hemen hiç artık bırakmaksızın yanarlar. Müreksit reaksiyonu ve-

rirler (Sağlam,T: İdrar Muayenesi. İ Hastalıklarında Klinik Tanı. Yazan: Ord.Prof.Dr.Tevfik Sağlam. 10.bası, İsmail Akgün Matbaası, 1960, Sayfa: 465-556).

- Akut Gut'ta hipofosfatemi görülebilmektedir (Bringham,F.R, Demay,M.B, Kronenberg,H.M: Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. Williams Textbook of Endocrinology. Tenth edition. 2003, Larsen-Kronenberg-Melmed-Polonsky. Page: 1303-1371).

Carlos A. Agudelo, MD

GOUT

Medicine for the Practicing Physician

Editor in Chief: J. Willis Hurst., MD

Fourth edition, 1996

Page: 223-226

Gut veya monosodyum ürat depozisyon hastalığı; kronik hiperürisemi, alt ekstremitelerde eklemlerinde “eklem içi veya çevresinde monosodyum ürat depozisyonu”, akut artrit atakları ile karakterizedir. Ekseri inisiyal atak monoartikülerdir. Alt ekstremitelerde özellikle %60 olarak metatarsofalangeal eklemlerde inisiyal atak görülür. %25-30 kadar hastada Gut atağı sırasında “normal serum ürati” olabilir:

- Gut Hastalığının Diyagnostik Belirtileri
- Akut artritisin birden fazla atağı
- Maksimum inflamasyonun bir günde gelişmesi
- Monoartiküler atak
- Eklemlerde kızarıklık
- Unilateral metatarsofalangeal ilk atağı
- İlk olarak metatarsofalangeal eklem ağrısı ve şişlik
- Unilateral tarsal eklem atağı
- Hiperürisemi
- Röntgenogram ile eklemlerde asimetric şişlik
- Röntgenogram ile erozyonsuz subkortikal kist
- Suspekt tofuslar
- Atak sırasında eklem sıvısında negatif kültür

SEKONDER GUT HASTALIĞININ TEŞHİSİ

- İlk önce sebep teşkil eden esas hastalıkların tespiti gerekir.
- Sekonder GUT hastalığı kadınlarda daha sık olup, ürisemi daha yüksektir ve ürik asid taşları insidansı daha fazladır.

GUT HASTALIĞININ AYIRICI TANISI: A

Gutun benzeri mafsalsal hastalıklarından ayırma gelince:

- AKUT MAFSALSAL ROMATİZMASI: Gutun aksine genellikle çocukluk çağında görülür. Poliartikülerdir. Beta hemolitik streptokokların tespiti, antistreptolizin titrajı, kardit mevcudiyeti ile GUT'tan ayırt edilebilir.
- ROMATOİD ARTRİT: Gutun aksine kadınlarda daha sıktır. Genellikle multiple ve bilateraldir. Kemik değişimleri daha ziyade karp ve metakarp kemiklerindedir. Osteoporoz belirlidir ve lateks fiksasyon testi ile GUT'tan ayrılır.
- OSTEOPOROZ; OSTEOARTROZ: Yaşlı GUT'lularda beraberce bulunabilir.
- Osteoartrozdaki Heberden nodülleri, Tofüs ile karıştırılmamalıdır.
- Tofüs daha ziyade mafsalsal çevresindeki yumuşak kısımda bulunduğu halde, Heberden nodülü interfalangeal eklem kenarlarını ilgilendiren hipertrofik bir süreçtir. Gelişim ekseriya sinsidir ve GUT'un aksine kadınlarda 10 misli sıktır.

AKUT GONOKOKSİK ve DİĞER İNFEKSİYÖZ ARTRİTLER

Genital organlarda ve bazan hasta eklem sıvısı kültüründe gonokok'un ve diğer infeksiyöz ajanın tespiti ile GUT'tan ayrılır.

TRAVMATİK ARTRİT

Travmadan hemen sonra belirmesi, eklem sıvısında eritrosit bulunması ve gün geçtikçe ksanto-kromik görünüm alması ile GUT'tan ayrılır.

AKUT SELLÜLİT

Deride mikropların giriş odağı ve lenfanjit söz konusudur. Antibiyotiklere cevap vardır.

GUT HASTALIĞININ AYIRICI TANISI VE PROGNOZU: B

PSÖDOGUT sendromunda, akut artrit krizi olmakla beraber, ürisemi ekseriya normaldir.

- Eklem ve kıkırdağında urat depolanması yerine, anormal bir kalsifikasyon mevcuttur. Travma ve cerrahi müdahalelerde ve civalı diüretik zerklerinde bu sendromun meydana gelebileceği ileri sürölmektedir.

GUT HASTALIĞININ PROGNOZU NEDİR:

Geç başlayan ve iyi bir prevantif tedaviye tabi tutulan hastalarda hayat bakımından prognoz iyidir.

- Buna karşılık genç yaşta başlayan, uygun tedavi görmeyen ve sık sık nöbet geçiren şahıslarda böbrek ve damar komplikasyonları kolaylıkla yerleşeceğinden prognoz kötüleşir. Koroner ve serebral dolaşım bozuklukları ve böbrek yetersizliği ile hasta kaybedilir.
- Az sayıda vakalar ise tedaviye rezistans göstererek süratle ilerleyebilir. Bunlara MALİGN GUT adı verilir.

GUT HASTALIĞININ AYIRICI TANISI VE PROGNOZU: C

Gut artriti aşağıdaki hastalıklardan ayırt edilmelidir:

- Akut eklem romatizması
- Romatoid artrit
- Osteoartrit
- Travma
- Piyojen artrit
- Yabancı cisim
- Bursit
- Tendovajinit
- Tromboflebit
- Sellulit
- Erizipel
- Sarkoidoz artriti
- Psödogut
- Behçet Sendromu
- Erkek Reiter Sendromu
- Kadında poliandromik artrit

Yararlanılan Kaynak:

Seyahi,V: Gut. Romatoloji (İç Hastalıkları Kitabı). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. Yazarlar: Prof.Dr.Asuman Müftüoğlu, Prof.Dr.Vensan Seyahi, Doç.Dr.Hasan Yazıcı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kürsüsü Öğretim üyeleri. İstanbul, 1981, Sayfa: 107-114.

Gut hastalığının komplikasyonları

- Kronik artropati, eklem deformasyonu
- Vücudun değişik bölgelerinde subkutan tofusler
- Arteriyoskleroz
- Serebral arteriyoskleroz, iskemik kalp hastalığı, Aort arteriyoskleroza
- Vasküler hastalık, venöz tromboz, tromboflebitler
- Apopleksi
- Hiperlipemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi
- Tip IV hiperlipoproteinemi
- Hipertansiyon
- Obezite (Genetik konstitüsyona bağlı olarak)
- Diabetes mellitus
- Gut nefropatisi, ürolitiazis
- Barsak kolikleri, diyare, şiddetli tenezm
- Terminal perikardit
- İnfekte tofusler ve amiloidoz: İnfeksiyonlara meyil
- Gut'un ileri safhasında tofus ülserasyonu ve parmak amputasyonu
- Hiperparatiroidi
- Hipoparatiroidi
- Miksödem
- Hipoadrenal state
- Hiperürisemide idiyopatik hiperkalsiüri olasılığı
- Psoriasis
- Gutta platelet aktivite artışı yanında platelet agregasyon ve adhezyonunda artış
- Genital akıntıya tandans
- Gut'a bağlı ekzema (dermatit yamaları)
- Osteoartritis – dejeneratif eklem hastalığı
- Göz komplikasyonları

GUT'TA TEDAVİ AMAÇLARI

- 1- Akut GUT atađını mümkün olduđu kadar sűratle sona erdirmek
- 2- Akut GUT artritinin tekrarlanmasını önlemek
- 3- Eklemlerde ve böbrekte sodyum űrat depolanması sonucu geliŐen hastalık komplikasyonlarını önlemek veya geri çevirmek
- 4- űrik asid böbrek taŐlarının yapısını önlemek. Tedavi hastanın bulunduğu safhaya göre yapılır.

AKUT GUT KRİZİ TEDAVİSİ

- Tam yatak istirahati ve hasta eklem hareketlerini muhafazasını sağlamak.
- Soğuk kompres tatbikatı hastaya rahatlık yönünden gereklidir.
- Ürik asit itrahını arttırmak için ağızdan veya parenteral bol likid verilmesi uygundur.
- Hastanın diyetine dikkat edilmelidir.
- Bu tedbirlerle beraber AKUT GUT KRİZİNDE kullanılan ilaçları şöylece sıralayabiliriz:
 - 1- COLCHİCİNE: Kriz için en etkili ilaçtır. Etkisi ağrıyadır. Kan ürik asit seviyesi üzerine etkisi yoktur. Nöbetle beraber ½-1 saatte 0.5 mg ağızdan verilir. Ağrı geçene kadar devam edilir. Kusma ishal durumunda bırakılır. 8-24 saatte semptomlar kaybolur. İV verilen 1-3 mg'lık doz ağrıyı 1-4 saatte geçirebilir. Terapötik test olarak 2 mg IV verilir. Ürikozürük etkisi de olduğu bildiriliyor.
 - 2- PHENYLBUTAZONE (BUTAZOLİDİNE): Urikozürük bir ilaçtır. 1-2 gün 500-800 mg günde dört defalı doz halinde, sonraki günlerde 200-400 mg verilir.
 - 3- INDOMETHACİNE: İlk 50 mg oral olarak bilahare iyileşinceye kadar 4 saatte bir 25 mg verilir. Ürikozürüktür. Ağızdan alınır.
 - 4- Salicylatlar: Kriz tedavisinde 6-9 gr verilir. Büyük dozlarda ürikozürüktirler. 4-5 gr verilince ürik asit seviyesini yükseltebilirler. Diğer ürikozürükleri antagonize edebilirler.
 - 5- ACTH ve CORTİZON: Diğer tedavi yöntemlerinden sonuç alınmazsa 20-40 mg prednisolon, 100 mg kortizon, hidrokortizon eklem içerisine uygulanabilir.

KRİZLERARASI GUT DEVRESİ VE TEDAVİSİ

- 1- %9 mg üstünde hiperürisemi
- 2- Üç ayda bir tekrarlayan krizler
- 3- Böbrek lezyonlarının ve tofuslerin bulunması devamlı tedavi endikasyonu koydurur.

İNTERVAL DEVREDE KULLANILAN ÜRİKOZÜRİK AJANLAR

- 1- Probenecid: 0.50 gr'lık tabletler tarzındadır. 0.50-1 gr'la tedaviye başlanır. Sonra 2-3 gr'a çıkılır. Ürisemi normale dönünce 0.50-1 gr ile idame tedavisine geçilir.
- 2- Sulfinpyrazon-Anturan-Fenilbutazonun bir metabolitidir. 100 mg'lık tabletleri vardır. Tedaviye 200 mg ile başlanır. Dozlar dörde bölünerek günde 400-800 mg'a çıkarılır. İdame dozu 200 mg'dır.
- 3- Zoxazolamine adale relaksanı olmakla beraber iyi bir ürikoürük ajandır. Hepatotoksittir.
- Ürikozürük ilaçlar, ürik asidin renal tubuler reabsorbsiyonuna mani olurlar. Ürisemiye bu yoldan düşürürler. İdrar yollarında taş teşekkülüne sebep olabilirler. Bu sebepten birlikte bol likid verilir. İdrar alkalileştirilir. Böbreklerin ağır bozukluklarında ürikozürük tesirleri kaybolur.
- 4- Ürik asid teşekkülünü azaltan ilaçlar GUT tedavisinde kullanılmaktadır. ALLOPURINOL ksantin – oksidaz enzimini inhibe ederek ürik asid teşekkülüne mani olur. Yan tesirleri çok azdır. Günde 200-600 mg'la iyi neticeler alınmıştır. Colchicinle birlikte verilebilir.
- 5- Yerine göre İbuprofen tedaviye ilave edilebilir:

Akut Gut Krizi Tedavisine Devam:

- Kolşisinin laktik asid prodüksiyonunu engelleyici etkisi yanında ürik asid depolanmasını önleyici ve inflamatuvar cevabı azaltıcı etkisi üzerinde duruluyor (Crossland,J, Analgesics. Lewis's Pharmacology. Fourth edition. 1970, E-S Livingstone. Tam sayfa: 647, Page: 589-655).
- Kolşisin eriyikleri ile muamele edilmiş dokularda kromozomlarda değişiklik saptanmış – Mutasyon (Akdik,S: Mutasyon. Genel Botanik. 1964. İkinci basım. Şirketi Mürtebiye Basımevi. Prof.Dr.Sara Akdik, Sayfa: 236-248 (Tam Sayfa: 245).
- Kolşisin muhtemelen intraselluler degranülasyona (Nötrofillerde) inhibisyon etkisi göstermektedir. Kolşisin muhtemelen intraselluler mikrotubuller üzerine (Nötrofillerde) etki ederek adhezyonu inhibe etmektedir (Marsh,J.C, Boggs,D.R: Lökositler ve hematopoetik kök hücreler (Tercüme: Dr.Semra Dünder). Sodeman's Fiziopatoloji. William A. Sodeman – Thomas M.Sodeman. Türkçe ikinci cilt. Birinci baskı. 1992, Sayfa: 639-709).
- Kolşisin Megaloblastik anemi yapabilmektedir (Moya,C.E, Shah,S, Sodeman,T.M: Eritrosit. Sodemans Fiziopatoloji. Birinci baskı, Türkçe ikinci cilt, 1992. Ankara. Türkiye Klinikleri Yayınevi, S:751).
- Allopurinol vaskülite neden olur (Bick,R.L: Hemostaz ve Tromboz Patofizyolojisi. Sodeman's Fiziopatoloji. Birinci baskı, Türkçe 2.cilt, 1992, Ankara, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Sayfa: 787).
- Allopurinol, probenesid, fenil butazon, salisilat, sülfonamid Sülfonilüre ve metabolitlerinin böbrekten atılımını azaltarak hipoglisemiye neden olabilirler (Bayraktar,M: Oral hipoglisemikler. Türkiye Tıp Dergisi, 2001, 8(Ek 1):35-44).
- Allopurinol hipoksantine benzer. Vücuda uygulandıktan sonra hücrede Alloksantine dönüşür. Alloksantin de ksantin oksidazı inhibe eder. Bundan başka Allopurinol Amidofosforibosil transferazı inhibe ederek de purin sentezinin azalmasına yol açmaktadır. Allopurinolün diğer bir fonksiyonu da Purin nükleotidleri biyosentezinin prekürsörü olan Phosphoribosyl Pyrophosphate (PRPP) konsantrasyonunu azaltmasıdır. Bu yolla da purin sentezi inhibe olmaktadır (Kocabey,Z: Nükleik Asitler. Hacettepe Biyokimya Ders Notları. METAY, 1994, Dr.Zafer Kocabey, Sayfa: 237-.....).
- Kolşisin insulin salınımını olumsuz etkilemektedir (İNHİBE etmektedir: İmamoğlu,Ş: Beta hücre fonksiyonu. Endokrinoloji El Kitabı. İkinci basım, 2001, Prof.Dr.T.Kabalak, Prof.Dr.C.Yılmaz, Prof.Dr.Mehmet Tüzün. İzmir Güven Matbaası, Nobel Tıp Kitapevleri, Sayfa: 561-565 (Tam sayfa: 565).

Gut Krizi Tedavisine Devam

- Birçok Gut'lu hastada çabuk kilo vermenin akut Gut atağını presipite edebileceği belirtiliyor. Bilindiği gibi birçok Gut'lu hasta şişman olup, tedrici kilo verme tavsiye edilmektedir. İnterval safhada ekseri hafif protein diyeti yanında hafif yağ tavsiye edilmektedir. Günde 2000 ml sıvı tavsiye edilmektedir. Bu safhada günde 0.6-1.8 mg Colchicine verilmesi akut Gut ataklarının sayısını ve epizodlarının frekansını azaltabilir (Wyngaarden,J.B: Gout and other disorders of uric acid metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. Sixth edition. 1971, Page: 597-606).
- Kolşisin uygunsuz antidiürez sendromuna (SIAD) neden olabilen droglar arasındadır (Usman,A: Nörohipofiz. Endokrinoloji (Temel ve Klinik). Editör: Prof.Dr.Selahattin Koloğlu. Medical Network. Birinci baskı, 1996, Sayfa: 43-69).
- Kolşisinle gastrointestinal yan etkiler, deri döküntüleri, baş ağrısı %5-20 oranında görülür. Kolşisinin nadir yan etkileri arasında Alopesi, ateş, lenfadenopati, kemik iliği süpresyonu, hepatik toksisite, böbrek yetmezliği, hipersensitivite vaskülitii olabileceği bildirilmektedir (Erbaş,T: Purin Metabolizması Bozuklukları. Endokrinoloji – Temel ve Klinik. Editör: Prof.Dr.Selahattin Koloğlu. Medical Network. Birinci baskı, 1996, Sayfa: 769-774).
- Kolşisin nefrojenik diabetes insipidusa neden olabilmektedir (Aron,D.C, Finding,J.W, Tyrrell,B: Hypothalamus – Pituitary. Basic – Clinical Endocrinology. Francis S. Greenspan – Gordon J. Strewler. Prentice Hall International Inc. – 1997, Page: 95-156).
- Sülfonilürelerle tedavi edilen diabetik hastalarda allopurinol, probenecid, vs ilaç kullanımları ile hipoglisemi meydana gelebilmektedir (Lefebvre,P.J: Diabetiklerde Hipoglisemi. Türk Diabet Yıllığı (Türk Diabet Cemiyeti). Sayı: 5, Cilt: 13, Sayfa: 169-175).
- Kolşisin ile B₁₂ vitamininin emilimi etkilenir (Aksoy,M: Vitaminler. Beslenme Biyokimyası. Yazan: Prof.Dr.Meral Aksoy. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Hatiboğlu Yayınevi, 2000, Sayfa: 315-462).

Gut Krizi Tedavisine Devam:

- Kolşisin mikrotubuler fonksiyonu bozan, hipokalsemi yapan ve paratiroid hormonun ekstraselluler sıvıdaki kalsiyum seviyesinin idamesini antagonize eden bir drogtur. Kolşisin böbreğin hücre transport sistemlerini olumsuz etkilemektedir. Kolşisin invitro olarak osteoklastlarda mikrotübül kümelerini tahrip etmekte, osteoklast sınırlarını buruşturmaktadır ve kemikte PTH hormonuna bağlı rezorpsiyonu engellemektedir (korumaktadır) (Aurbach,G.D, Marx,S.J, Spiegel,A.M: Williams Textbook of Endocrinology. 1992, Page: 1397-1476).
- Glukokortikoidler, ASKORBİK ASİD ve yüksek dozda (Günde 2 gm üzerinde) salisilatların üratın tubuler ekskresyonunu arttırdıkları bildiriliyor (Sayfa: 2270). Allopurinolün de ürik asidin tubuler ekskresyonunu arttırdığı bildiriliyor (Wortman,R.L: Disorders of purine and pyrimidine metabolism. Harrisons Principles of Internal Medicine. International edition. Braunwald – Kasper – Hauser – Longo – Jameson. 15'th edition. 2001, Vol.2, Page: 2268-2273).
- Kolşisin metafazda mitotik duraklamaya neden olmaktadır (Ganong,W.F: Gonadlar: Üreme Sisteminin Gelişmesi ve Fonksiyonu (Tercüme: Gülay Loğoğlu). Ganong Tıbbi Fizyoloji. Editör: William F.Ganong., MD (Professor). a Lange Medical Books. Çeviri editörü: Dr.Ayşe Doğan. Barış Kitabevi, Onaltıncı baskı, 1995. Prentice Hall International. Page: 449-495).
- Şokta İBUPROFEN “oksijen konsumpsiyonunu” ve “laktik asidozu” azaltır (Halushka,P.V: Prostaglandins and Related Compounds. Cecil Textbook of Medicine. Edited by Lee Goldman., MD (Professor) – J.Claude Bennett, MD (Professor). 21'st edition. W.B.Saunders Company, 2000. Page: 1189-1194).
- Kolşisin granüositlerin inflame bölgelere migrasyonunu engellediği gibi granüositlerin metabolik ve fagositik aktivitelerini azaltır. Bu laktik asid salınımının azalmasına yol açar, bu arada fagositoz sırasında görülen proinflamatuvar enzimlerin azalmasına yol açar ve inflamasyonun gelişmesi bloke olur (Robert,L.J, Morrow,J.D: Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs employed in the treatment of Gout. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tenth edition. McGraw Hill. Joel G.Hardman, Ph.D-Lee E. Limbird, Ph.D – Alfred Goodman Gilman, MD, Ph.D., DSc (Hon). 2001, Page: 687-731).

GUT HASTALIĞININ DİYETİ

Diyette yüksek purinli gıdalar olmamalı, yağ tahdit edilmeli, protein yeterli fakat fazla alınmamalıdır.

- 1- Verilmemesi gereken gıdalar: Karaciğer, böbrek, sardalya, av etleri, iç organlar, karides, havyar. PANKREAS (Uykuluk – H.Hatemi – 1984), ançues.
- 2- Tavsiye edilen gıdalar: Süt, yumurta, taze meyva, sebzeler, komposto, patates, pilav, makarna, tatlılar, peynir, beyaz ekmek ve tereyağıdır.
- 3- Fasulye, bezelye, patlıcan, ıspanak, mantar az miktarda verilir.
- 4- Haftada iki defa 60-100 gr et, balık, tavuk eklenebilir.
- 5- Alkol: Kandaki laktik asidi arttırarak ürik asid klirensini azalttığından yasaklanır.
- 6- Çay ve kahveye sınırlı izin verilir.
- 7- Obez hastalar ideal kiloya indirilir.
- 8- Ürik asid itrahını arttırmak için bol su içilir.
- 9- Tedaviye mukavim büyük tofuslerde, ürikozürük ilaçlarla tedavi esnasında cerrahi müdahale yapılabilir. Kronik devredeki eklem sakatlıklarında fizik tedavi ve rehabilitasyon uygundur.

DİYETE DEVAM

- Aşırı Molibden Gut hastalığına yol açar (Baysal,A: Beslenme, 1999, Sayfa: 105-149).
- Her çeşit etler, karaciğer, legümler, ıspanak gibi sebzeler, kahve, çay, kolalı içkiler, çeşitli fıstıklar purin yönünden zengindirler (Bingöl,G: Biyokimya, 1983, S:213-230).
- Çok düşük kalorili diyet diğer bazı rahatsızlıklar dışında Akut Gut Hastalığı veya Gut Hastalığı Anamnezi durumunda, Porfirilerde uygulanmaz (Orhan,Y, Özbey,N: Obezitede Diyet Tedavisi. Obezite ve Tedavisi. Editör: Doç.Dr.Alp Bozbora, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, Sayfa: 141-176).

Prof.Dr.Wolfgang Müller

Prof.Dr.Fritz Schilling

Prof.Dr.Klaus Schmidt

Uygulamada Romatizma Tedavisi (ROCHE – 150 sayfalık eser):

Akut GUT nöbetlerinde tedavi:

- 1- İlgili eklemleri hareketsizlendirme ve lokal kriyoterapi
- 2- Yüksek dozlarda non-steroid antiromatizmal (indometasin, fenilbutazon, oksikamlar) ilaçlar
- 3- Nonsteroid antiromatizmal ilaçların yetersiz kalması halinde oral yoldan, gerekirse intraartiküler kortikosteroidler
- 4- Non-steroid antiromatizmal ilaçların yeterli etki göstermemeleri halinde kristallerin fagositozunu inhibe eden kolşisin uygulanmalıdır.
- 5- Doz yükseltmemeli, ürik asid düzeyini düşüren ilaçlara yeniden başlanmalıdır.

Tekrarlayan GUT nöbetlerinde profilaksi:

- 1- Uygun diyet uygulanmalıdır (Purin oranı düşük, alkolsüz, bol miktarda sıvı alımı)
- 2- Hiperürisemiye neden olan ilaçlardan, maddelerden kaçınılmalıdır
- 3- Ürik asid deposu tükeninceye kadar, sınırlı bir süre için düşük dozda (Günde 0.5-1 mg) kolşisin tedavisi uygulanmalıdır
- 4- Ürik asid düzeyini düşüren ilaçlar: Benzbromaron, probenesid, sülfipirazon ürikozürik, allopurinol ürikostatiktirler. Allopurinol günde 100-300 mg kadar uygulanabilir. Böbrek yetersizliğinde dozlara dikkat edilmelidir:

Kronik-Tofüs-Gut

Yukarıda belirtildiği gibi ürikostatikler ve ürikozürikler kullanılır. Eklemlerdeki şikayetleri gidermek için non-steroid anti romatizmal ilaçlar verilir. Organlardaki değişiklikler ve komplikasyonlarla uğraşılır: