



Kristal Artropatiler, Hiperürisemi

H. Esra Ataoğlu



12.01.2023

Platonun mağara alegorisi

Büyük İskender, Da Vinci, Newton hepsi guttan muzdarıptı: Tarihin akışında rol oynayan hastalığın ilginç öyküsü

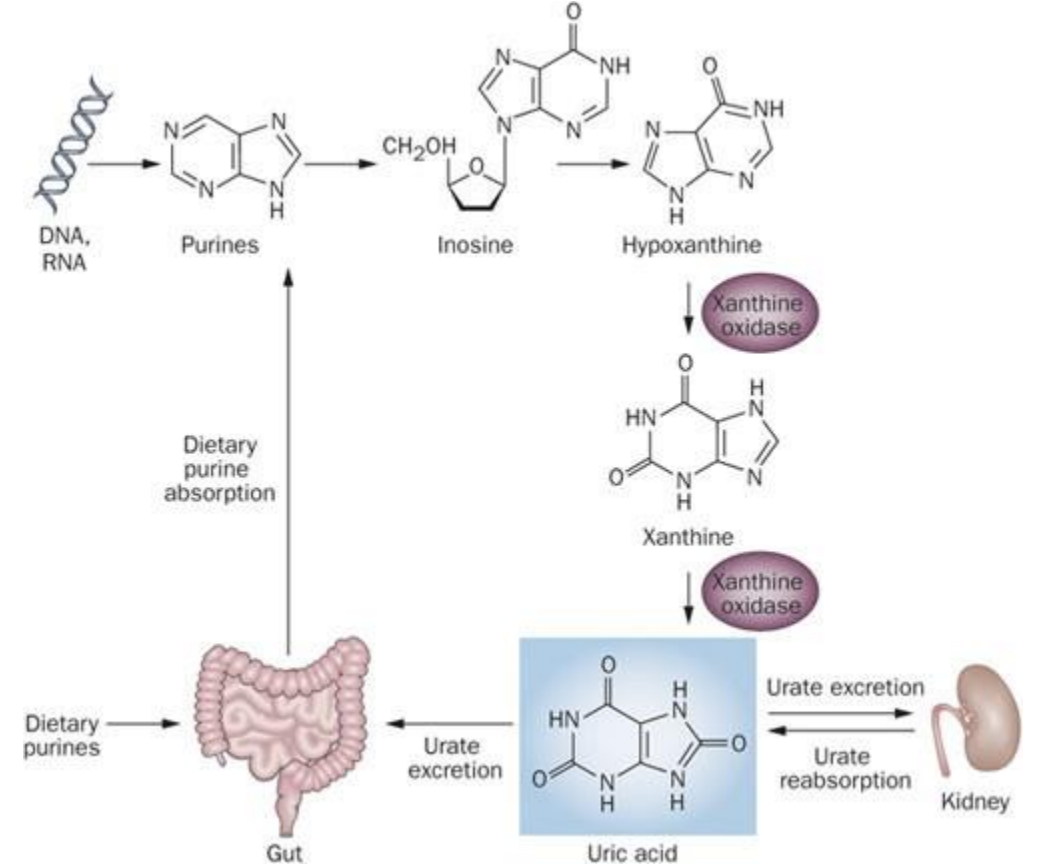
Artık hastalık bütün dünyada yaygın

Perşembe 19 Kasım 2020 22:34



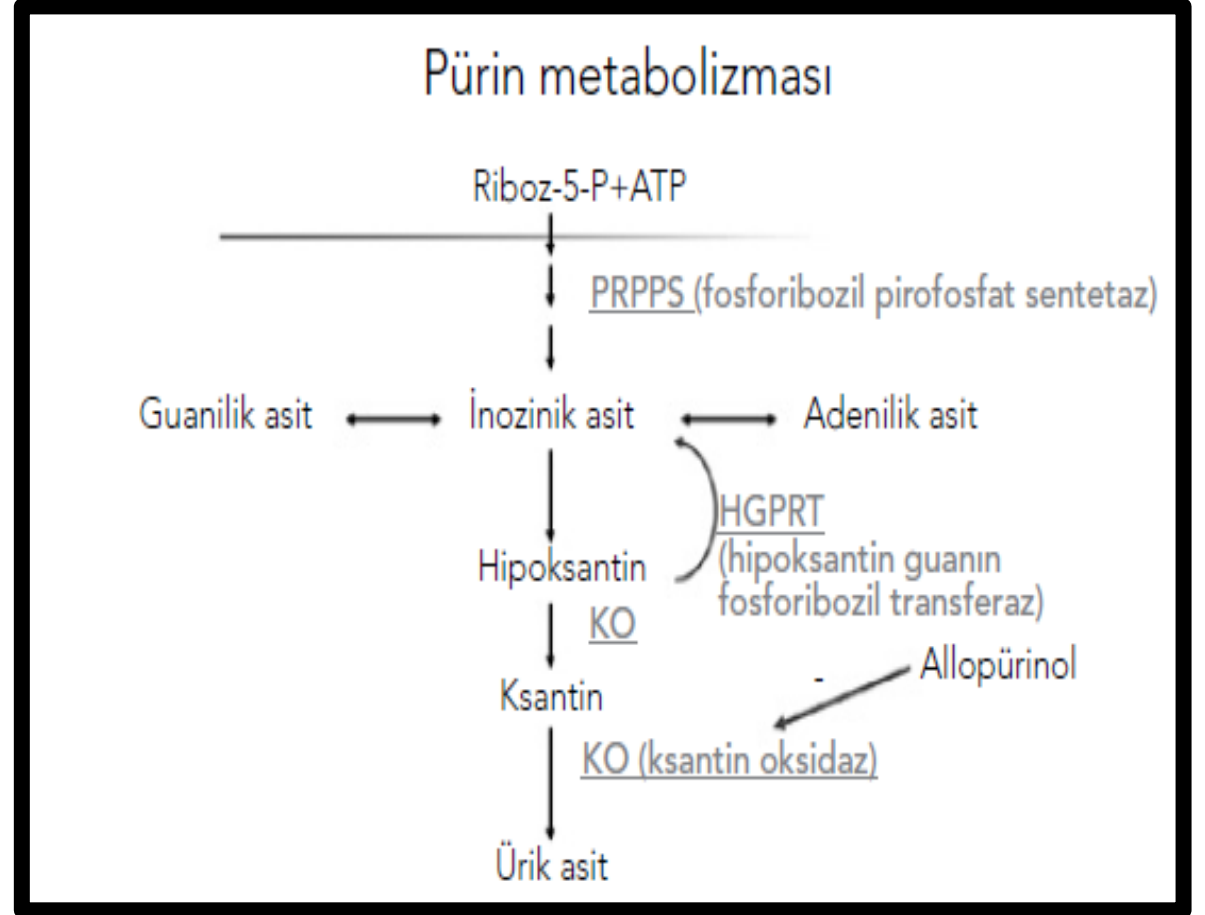
Pürin Metabolizması ve ürik asit oluşumu

- Ürik asit, pürin bileşiklerinin metabolizmasının son ürünüdür.
- Urat, karaciğerde diyet veya endojen olarak sentezlenmiş pürin bileşiklerinin parçalanmasıyla üretilir.
- Ürat ın 1/3 bağırsak , 2/3 böbreklerden elimine edilir
- Ürik asit \leftrightarrow urat + H^+ normal arter pH'ı 7.40'ta sağa kayar. Sonuç olarak ürik asit, urat anyonu olarak dolaşır.



Ürik asit


- Ürik asit, ksantin oksidazın oksipürinleri (ksantin, hipoksantin gibi) oksitlemesi ile oluşur.
- İnsan ve gelişmiş primatlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür.
- Diğer pek çok memelide ürikaz enzimi ürik asiti allantoin oksitler



Ürik asit

- Ürik asit düzeyi 3 – 7 mg/dl  Ürik asit

Neden: Ürikaz

- Ürik asit düzeyi 1 – 2 mg/dl  Allantoin

- Farelerde ürik asit seviyeleri 1-2 mg/dl, Urikaz knock-out farelerde ürik asit seviyesi 10 mg/dl yükselmiş.

- İnsanlar/yüksek primatlar evrim sırasında urikaz enzimini kaybettiler



Hiperürisemi

Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels?

G. DESIDERI¹, G. CASTALDO^{2,3}, A. LOMBARDI⁴, M. MUSSAP⁵, A. TESTA⁶,
R. PONTREMOLI⁷, L. PUNZI⁸, C. BORGHI⁹

- Hiperürisemi: Serum ürik asit düzeyinin 7.0 mg/dl nin üzerinde olması (Ürat konsantrasyonunun çözünebilirliği aşması (>6.8 mg/dl))
- Kadın daha düşük
- Beslenmede protein düşük olan toplumlarda 6.0mg/dl nin üzerinde olması
- Hiperürisemi:
 - Azalmış renal atılım >%90
 - Artmış üretim <%10



Carl Wilhelm Scheele

1776 Lytic acid

Hiperürisemi Etyolojisi

Ürik asit yapım artışı (%10)

- Primer hiperürisemi
 - İdiyopatik
 - HGPRT (hipoksantin guanin fosforibozil transferaz) eksikliği
 - PRPP (fosforibozil pirofosfat) sentetaz hiperaktivitesi
- Sekonder hiperürisemi
 - Diyetle fazla ürik asit alımı
 - Hücre yıkımı (hematolojik hast)
 - Artmış ATP yıkımı
 - Glikojen depo hastalıkları
 - Fruktoz alımı
 - Doku hipoperfüzyonu
 - Ağır egzersiz
 - Alkol

Ürik asit atılım azlığı (%90)

- Primer hiperürisemi
 - İdiyopatik
 - Urate anion transporter 1 (URAT1 mut?)
- Sekonder hiperürisemi
 - Azalmış renal fonksiyon
 - Tubuler urat sekresyon inhibisyonu (örn: Laktik asidoz)
 - Artmış tubuler urat reabsorpsiyonu (dehidratasyon, diüretik)
 - Mekanizması tam bilinmeyen
 - Hipertansiyon
 - Hiperparatiroidi
 - İlaç (siklosporin, pirazinamid, etambutol, düşük doz aspirin)
 - Kurşun zehirlenmesi

Ürik asit klirensinin azalmasına bağlı hiperürisemi nedenleri

Kronik böbrek yetmezliği
Kurşun nefropatisi (satürn gut)
Etkili hacim azalması (örneğin sıvı kayıpları, kalp yetmezliği)
Diyabetik veya açlık ketoasidoz
Laktik asidoz
Preeklampsi
Obezite
Hiperparatiroidizm
Hipotiroidizm
Sarkoidoz
Kronik berilyum hastalığı

İlaç veya diyet kaynaklı
Diüretikler (tiyazidler ve loop diüretikleri)
Siklosporin ve takrolimus
Düşük doz salisilatlar
Etambutol
Pirazinamid
Etanol
Levodopa
Metoksifluran
Müşhil kötüye kullanımı (alkaloz)
Tuz kısıtlaması
Nikotinik asit

Yapım fazlalığı? Atılım azlığı?

- İdrarda fraksiyone ürik asit atılımı
- Pürinden düşük diyet altında idrarda fraksiyone ürik asit atılımının %10 unun üzerinde olması yapım fazlalığını, %6 nın altında olması atılım azlığını gösterir
- Fraksiyone ürik asit= $(\text{idrar ürik asit} * \text{plazma kreatinin düzeyi}) / (\text{idrar kreatinin düzeyi} * \text{plazma ürik asit düzeyi})$
- İdrar da 800 mg/gün veya 12 mg/kg/gün yapım fazlalığı

Asemptomatik hiperürisemi

- Tanım: Serum ürik asit düzeyinin kristal depolanma hastalığı bulguları olmadan > 7 mg/dl olması
- **Gut prevalansı % 4**
- **Asemptomatik hiperürisemi % 20**



Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic?

Kevin Yip^{a,b,}, Rebecca E. Cohen^{a,*}, and Michael H. Pillinger^{a,b}*

Ülkemizde Gut ve Hiperürisemi Prevalansı

Beyana Dayalı Gut Prevalansı

Erkeklerde % 1.2

Kadınlarda % 0.3

Ortalama Ürik Asit Düzeyleri

Genel ortalama 4.6 mg/dl

Erkeklerde 5.1 mg/dl

Kadınlarda 4.1 mg/dl

Hiperürisemi Prevalansı

Erkeklerde (>7.6) %3.3

Kadınlarda (>6.6) %2.6

Yaş Gruplarına Göre Hiperürisemi Prevalansı

Yaş grubu

Erkek (%)

Kadın(%)

12-18

1.2

0.1

19-30

1.2

0.4

31-50

4.2

1.3

51-64

5.6

7.4

65-74

7.3

9.5

≥75

14.5

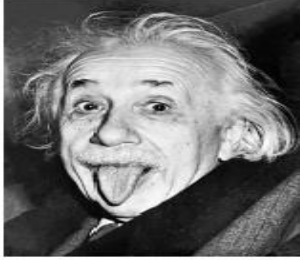
13.1

Mesaj

- 30 yaş altı erkeklerde ve premenopozal kadınlarda çok yüksek ürik asit düzeyleri ile karşılaşırsa özellikle myeloproliferatif veya lenfoproliferatif hastalıklar, malignite ve kalıtsal enzim defektleri açısından değerlendirilmesi gerekir.

Ürik asit yararlı mı? Zararlı mı?

iyi



Zeka



Alzheimer



Parkinson Hastalığı

kötü



Tafii



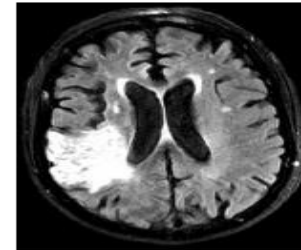
Gut



Taş

<http://medtips.in/wp-content/uploads/2011/03/Gout-Disease.jpg>

Çirkin



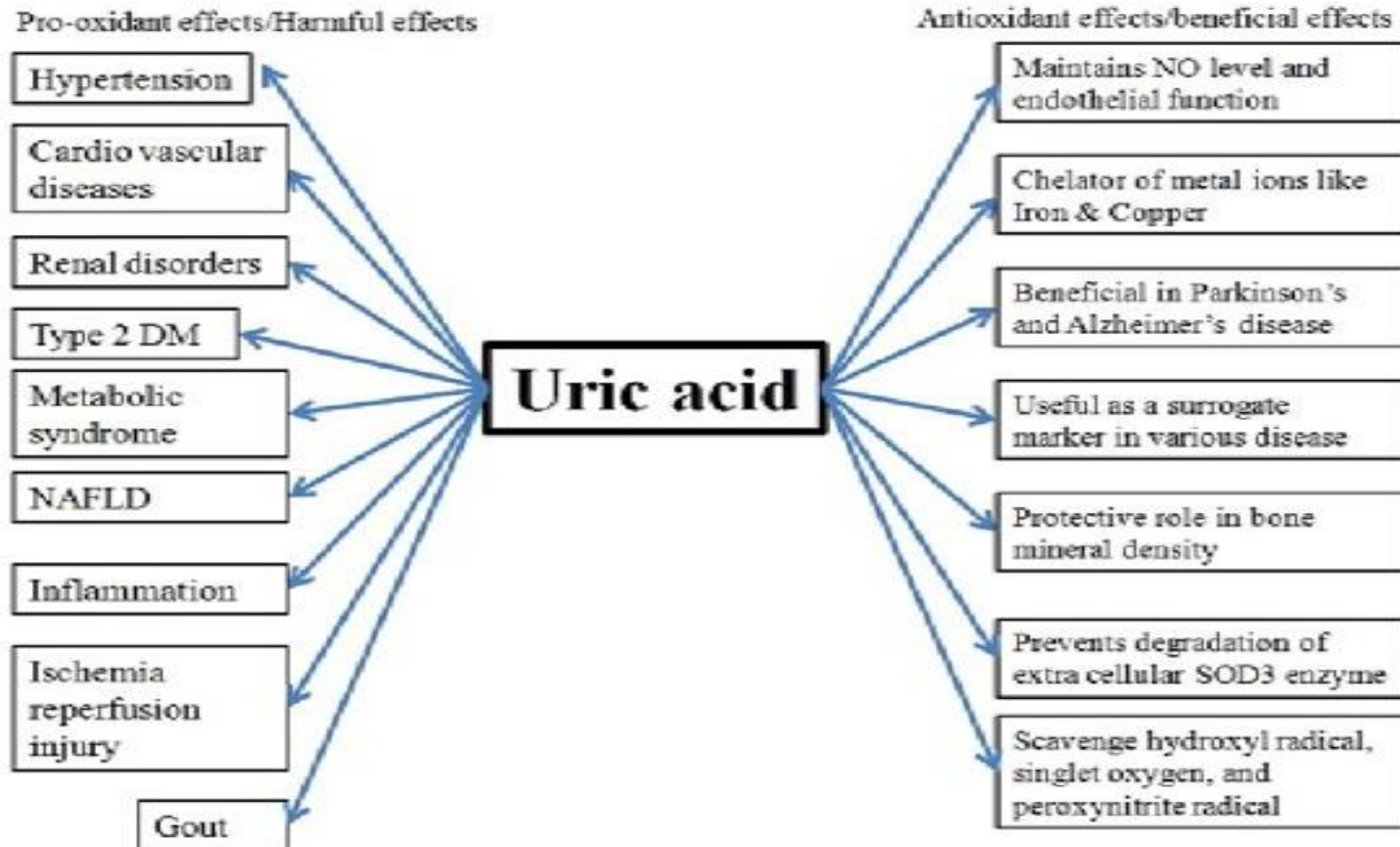
SVO



KAH



Ürik asit – Prooksidan & Antioksidan



Asemptomatik hiperürisemi

- Ürik asit düzeyi yüksek
- Gut,
- Tofüs,
- Böbrek taşı
- Ürat nefropatisi

Klinik bulgu yok



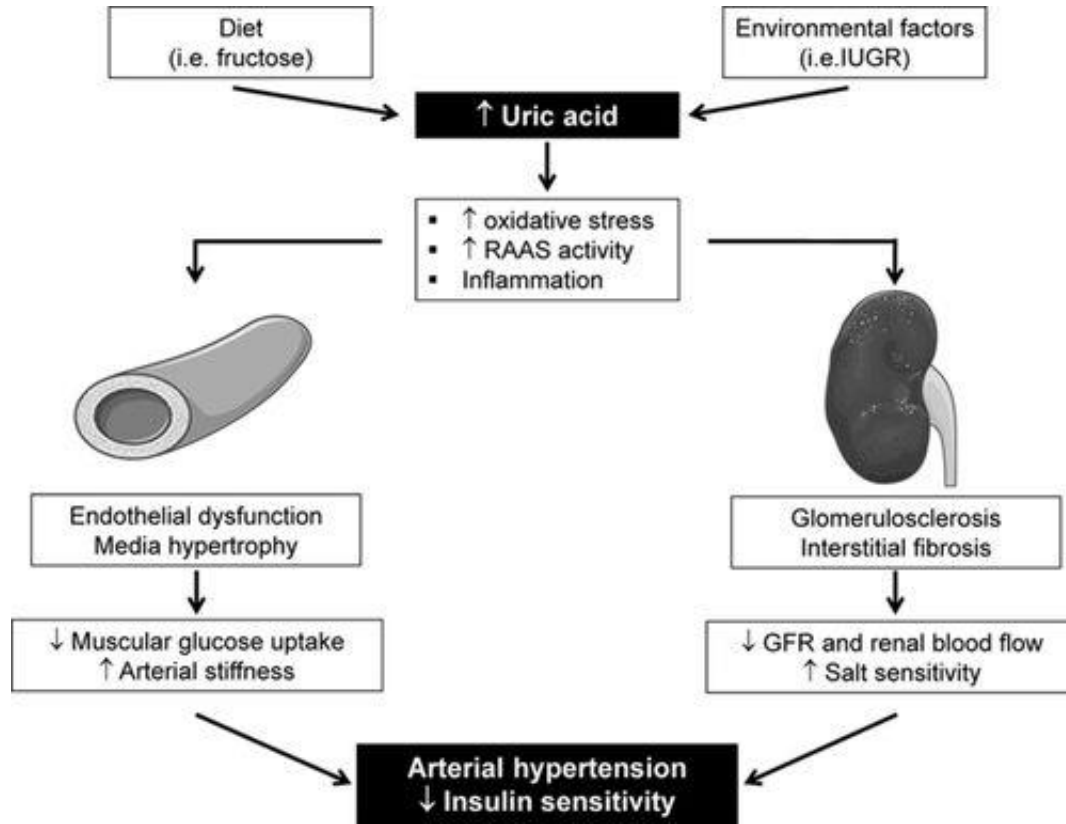
Asemptomatik hiperürisemi

- USG – DECT çalışmaları: Asemptomatik hiperürisemi döneminde dokuda depolanma oluyor
- Bu kristaller klinik bulgu olmasa da inflamasyona yol açıyor
- Akut koroner sendromlu hastalarda USG ile eklemlerinde monosodyum urat saptananlarda koroner kalsifikasyon fazla
- Ürik asit yüksekliği ve tofus varlığı gutlu hastalarda artmış KV mortalite ile ilişkili

Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach

Fernando Perez-Ruiz, Estibaliz Marimon and Sandra P. Chinchilla

Hiperürisemi ve hipertansiyon



Ürik asitin kan basıncı üzerindeki etkisi

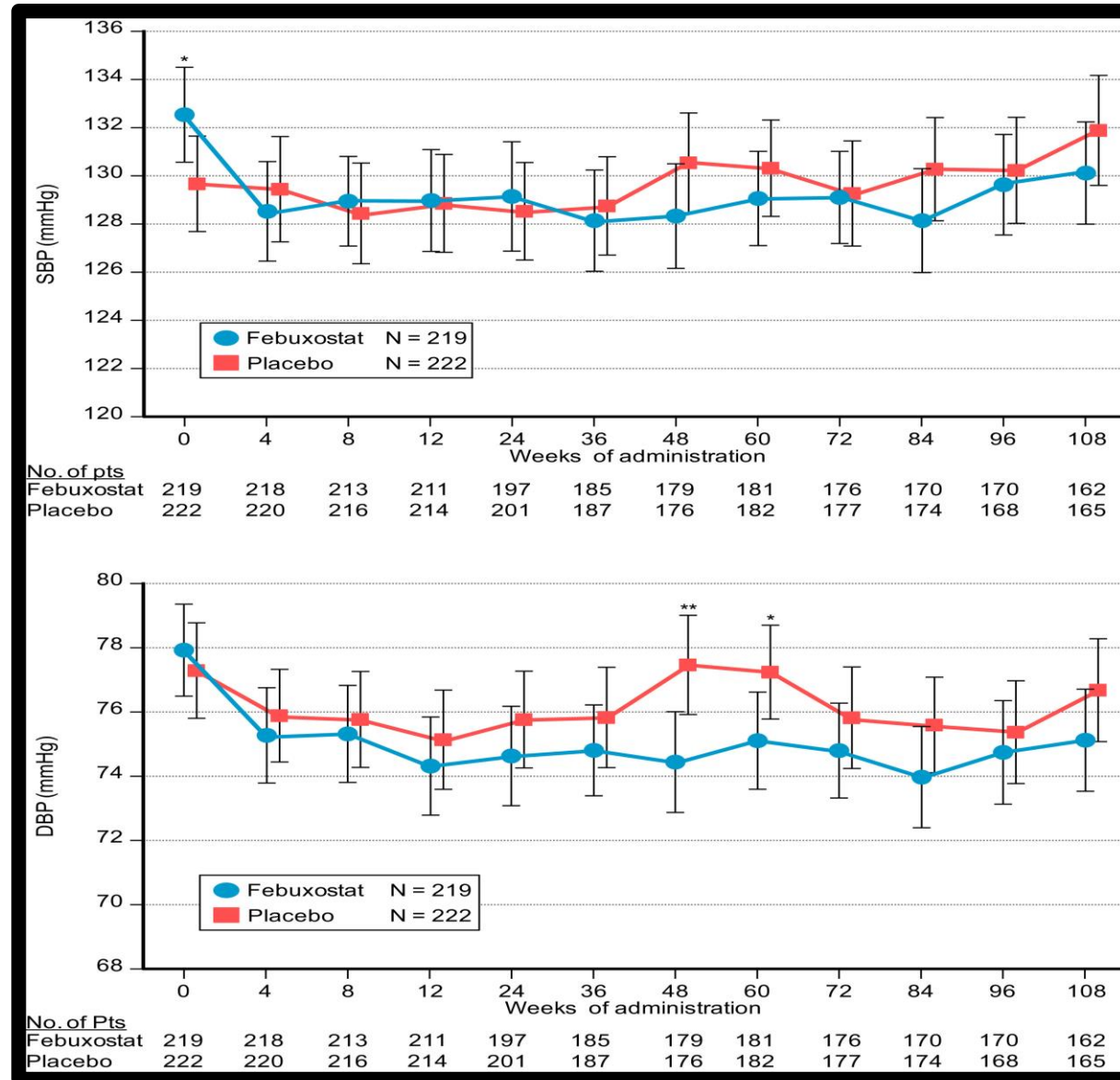
•Deneysel modeller göstermiştir ki;

- Nitrik oksit üretimi azalır
- RAAS aktivasyonu
- Vasküler düz kas proliferasyonu
- Renal arterioller hipertrofi ile renal perfüzyon azalır

•Mazzali M, et al. Hypertension, 2001

•Sanchez-Lozada LG, et al. Am J Physiol Renal Physiol, 2008

•Corry DB, et al. J Hypertens, 2008



Ürat düşürücü tedavi HT gelişimini önler mi?

- Allopurinolün kan basıncı üzerindeki etkisini değerlendiren 10 randomize-kontrollü çalışmanın sonuçları:
Hiperürisemi tedavisi küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir kan basıncı düşüşü sağlar (sistolik KB 3,3 mmHg)
- Şimdiye kadar yapılan çalışmalar asemptomatik hiperürisemide tedavi önermek için yeterli değildir,
- Geniş, randomize-kontrollü çalışmalar önerilir

Sonuç: Kanıtların bugün geldiği noktada HT gelişimini önlemek veya kan basıncı kontrolü sağlamak için hiperürisemi tedavisi önerilmez

Asemptomatik hiperürisemi ve KVS Hastalığı

- Hiperürisemi, kardiyovasküler hastalık riskini arttırır
 - KAH
 - İskemik SVO
 - Periferik arter hastalığı
 - Kalp yetmezliği
- Ürik asit düzeyindeki 1mg/dl artışla KV hastalık mortalite riskini %15 arttırır

Fang J, et al. JAMA, 2000

Niskanen LK, et al. Arch Intern Med, 2004

Choi HK, et al. Circulation, 2007

Kuo CF, et al. Rheumatology (Oxford), 2013

Ürat düşürücü tedavi kardiyovasküler prognozu iyileştirir mi?

- Asemptomatik hiperürisemide ürat düşürücü tedavinin kardiyovasküler prognoz üzerindeki etkisini değerlendiren plasebo kontrollü klinik çalışma yoktur

Sonuç: Kanıt olmadığından kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla asemptomatik hiperürisemi tedavisi önerilmez

Asemptomatik hiperürisemi ve KBH

- Hiperürisemi yavaş ilerleyici KBH na yol açar
 - Ürik asit renal interstisyumda birikir
 - İnflamasyon
 - Progresif tübülointerstisyel hasar
 - Renal patolojik değişiklikler « renal tofus»

Asemptomatik hiperürisemi ve KBH

- Ancak son zamanlarda KBH da serum ürik asit düzeyi
 - Erkek hastada > 13 mg/dl
 - Kadın hastada > 10 mg/dl nefrotoksik
- Kronik hiperüriseminin kristal birikimi dışında KBH patogenezinde etkileri olduğu (endotel disfonksiyonu)

Asemptomatik hiperürisemi ve KBH

- Deneysel modeller göstermiştir ki;
 - GFR azaldıkça ürik asit atılımı azalır
 - Hiperürisemi afferent arteriolde vasküler düz kas proliferasyonuna yol açar
 - Renal perfüzyon azalır
 - KBH progresyonu artar
- Geniş epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki;
- KBH gelişimini kolaylaştırır
- Sağlıklı bireylerde ürik asit düzeyleri KBH gelişimi ile ilişkili
- KBH olan bireylerde hastalık progresyonunu arttırıyor

Sanches-Lozada, et al. *Kidney Int*, 2005

Obermayr RP, et al. *J Am Soc Nephrol*, 2008

Bellomo G, et al. *Am J Kidney Dis*, 2010

Madero M, et al. *Am J Kidney Dis*, 2009

Ürat düşürücü tedavi KBH ilerlemesini yavaşlatabilir mi?

- Allopurinol tedavisinin KBH ilerlemesini yavaşlattır

- Tek-kör, randomize-kontrollü
- 2 yıl takip, 113 hasta
- Allopurinol tedavisi eGFR düşüşünü azaltır, kardiyovasküler olay sıklığını azaltır
- Aynı hasta grubunun 5 yıllık verisi de benzer
- Renal ve kardiyovasküler olay gelişen hasta sayısı allopurinol grubunda yarıdan az

Goicoechea M, et al. Clin J Am Soc Nephrol, 2010

Goicoechea M, et al. Am J Kidney Dis, 2015

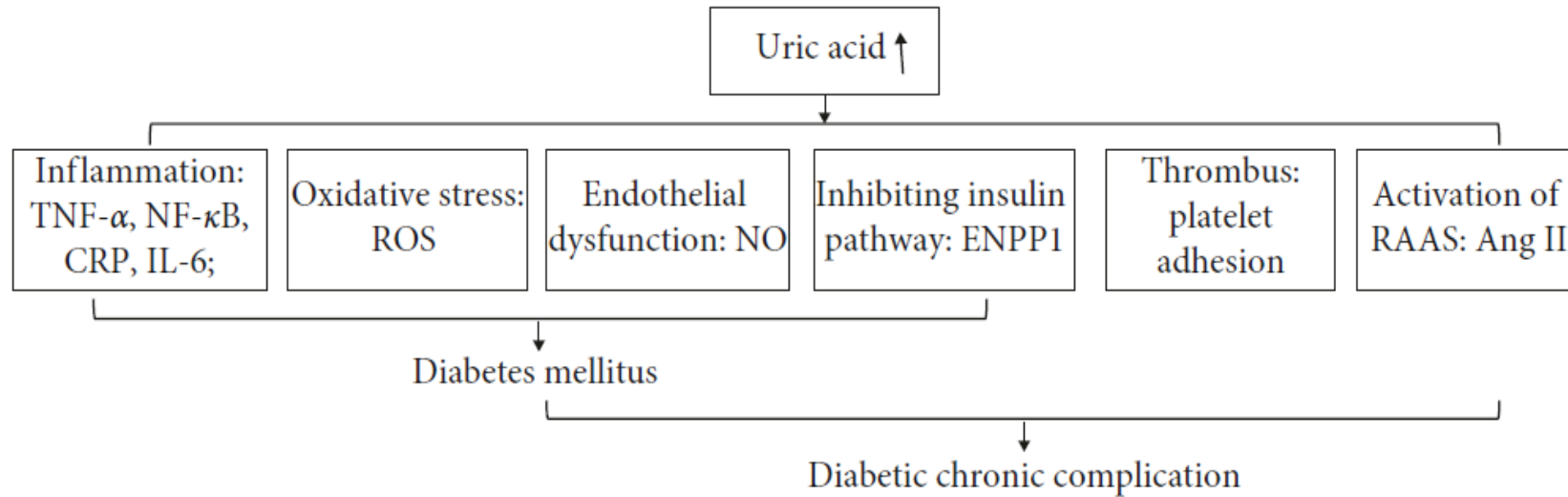
Ürat düşürücü ajanların böbrek fonksiyonu üzerindeki etkilerini araştıran klinik çalışmaların özeti

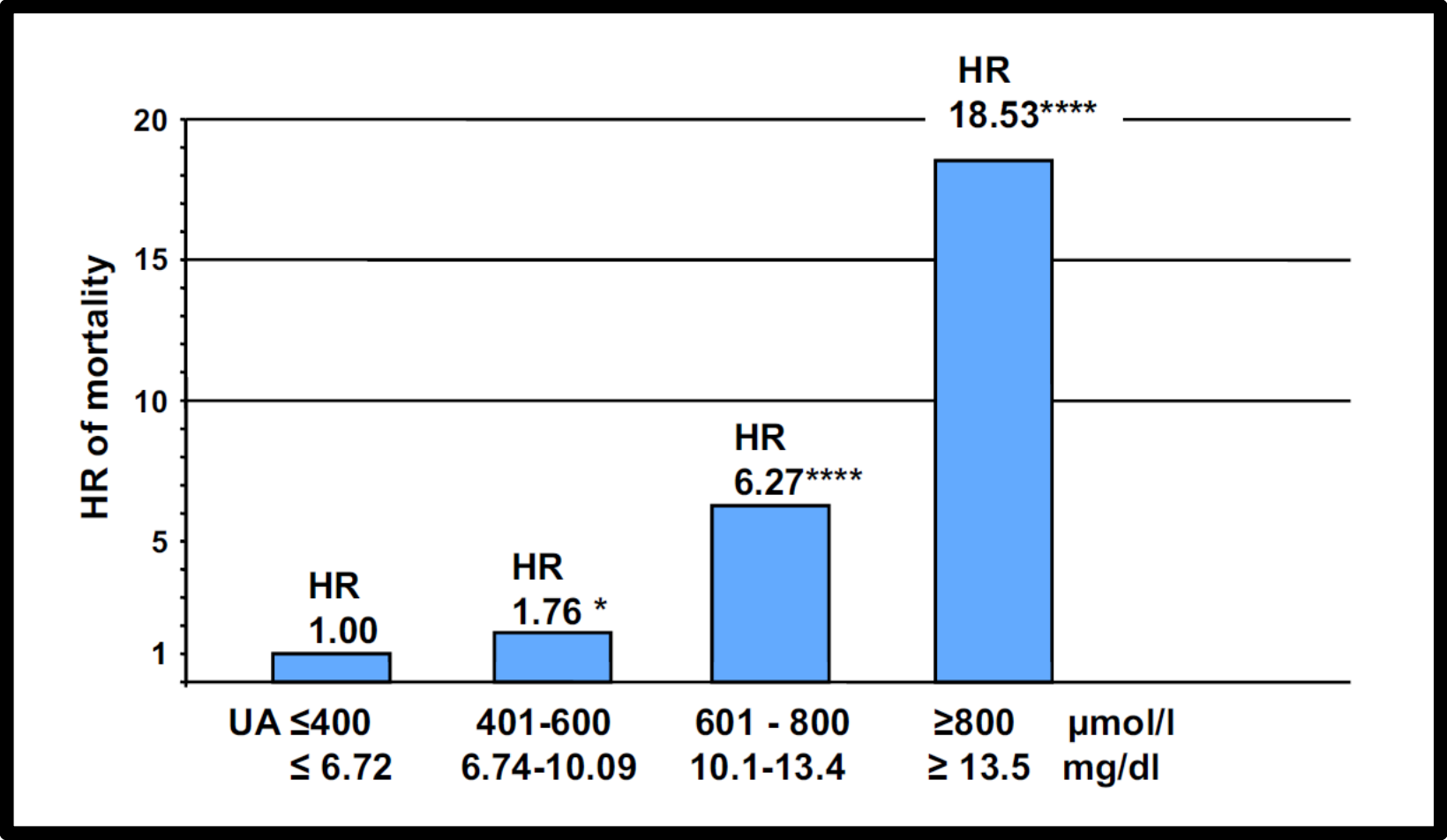
Reference	Study design and duration	Urate-lowering therapy	Inclusion criteria	Number of patients	Renal outcomes
Kimura et al [9]	Placebo-controlled randomized double-blind parallel-group study Duration: 108 weeks	Febuxostat 10 mg to 40 mg vs. placebo	Age \geq 20 years Serum urate level $>$ 7 mg/dL No history of gout eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m ²	443	No significant slope difference in eGFR between groups
Kojima et al [5]	Randomized open parallel controlled study Duration: 3 years	Febuxostat 10 mg to 40 mg vs. allopurinol 100 mg	Age \geq 65 years Serum urate level $>$ 7 mg/dL Hypertension and/or type 2 diabetes and/or cerebrocardiovascular disease and/or eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m ²	1,070	Febuxostat prevented renal failure ^a
Levy et al [6]	Retrospective epidemiologic study Duration: $>$ 8 years	Allopurinol, febuxostat, or probenecid vs. no urate-lowering therapy	Age \geq 18 years Serum urate level $>$ 7 mg/dL eGFR 15 to 89 mL/min/1.73 m ²	12,751	Patients with eGFR 30 to 89 mL/min/1.73 m ² in receiving urate-lowering therapy had 30% improvement in eGFR

Ürat düşürücü tedavi KBH ilerlemesini yavaşlatabilir mi?

- Sonuç: Böbrek yetmezliği olan gut – Kreatinin klerensi (CrCl) <60 mL/dakika/1.73 m² olan hastalar (evre 3 veya daha yüksek kronik böbrek hastalığında tedavi önerilir

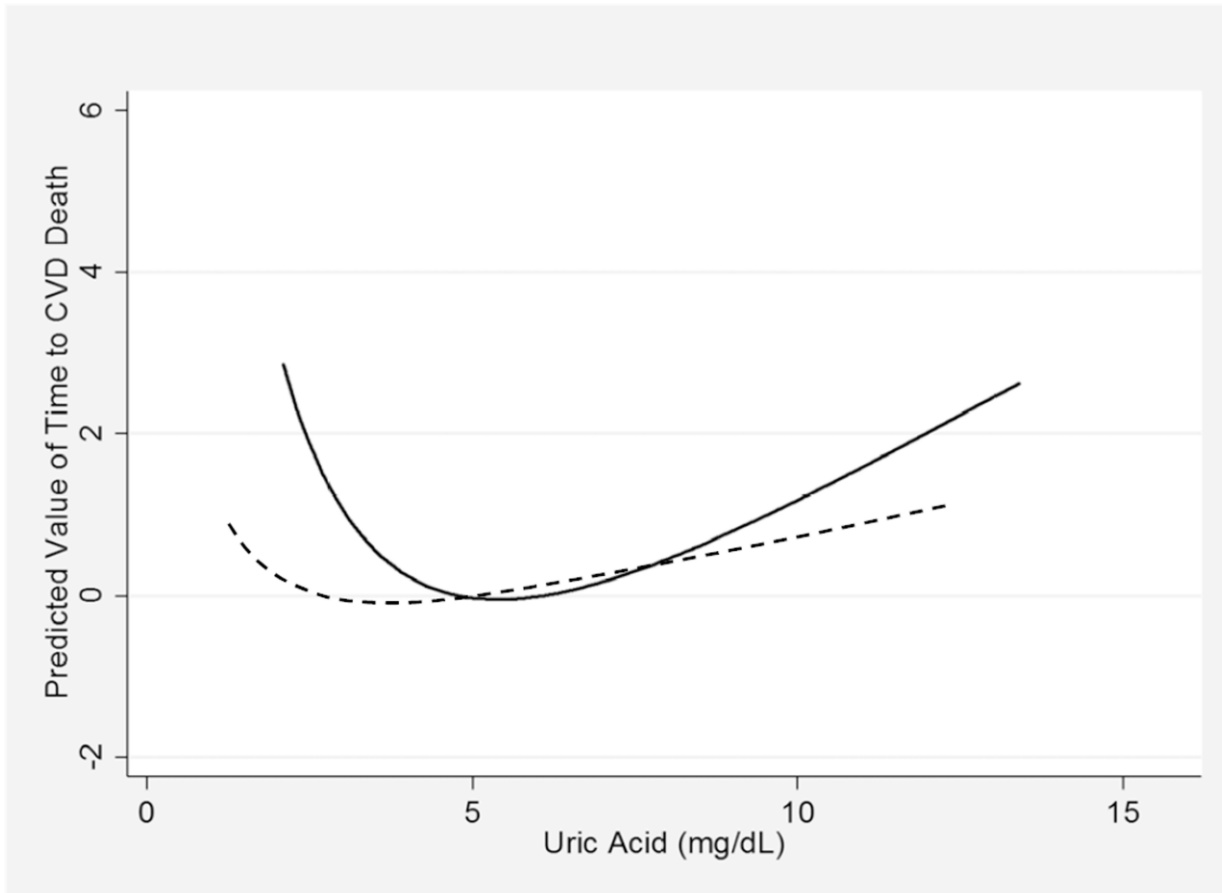
Hiperürisemi veya Diyabet





Asemptomatik hiperürisemi tedavi edilmeli mi!

- Gut artriti gelişimi!
- Böbrek taşı ve tofus gelişimini engellemek
- Kardiyovasküler yarar
- Böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatmak.



Am j kidney dis. 2014 october : 64(4); 550-557

Sonuç: Asemptomatik hiperürisemi

- Hiperürisemi, halen bir hastalık olarak kabul edilmiyor
- Çok sık rastlanan bir lab anormalliği
- Klinik bulguları kolaylaştıran predispozan bir faktör
- Asemptomatik durumda farmakolojik tedavinin faydası ???
- Kanıtlar henüz yetersiz
- **Tedavi edilebilir sekonder nedenler dışlanmalıdır**
- **Gut artriti/Tofüs/ürük asit taşı açısından riskli hastalar tedavi edilmelidir**
- **Tüm hastalara öncelikle ilaç-dışı tedaviler önerilmelidir**

Asemptomatik hiperürisemi yönetimi

- Yaşam tarzı değişikliği
 - Diyetteki pürin miktarı
 - Alkol
 - Egzersiz
 - Kilo kontrolü
 - Hidrasyon
 - Hiperürisemiye tetikleyen veya ürik asit atılımını azaltan ilaçlar kesilmeli (diüretikler, Anti-tbc ilaçlar)
 - Yaşam tarzı değişikliği yeterli olmayan hastada asemptomatik durumun farmakolojik tedavisinin potansiyel fayda ve riskleri değerlendirilerek tedavi bireyselleştirilmeli
 - Hipersensitivite riski
 - Yaşam beklentisi yüksek olan hastalara tedavi önerilir
- (kanıt düzeyi: grade 2c)

Gut

- Bilinen en eski hastalıklardan
- Tanım:
 - Mono sodyum urat monohidrat (MSU) kristallerinin eklemlerde ve diğer dokularda birikimi ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır.
 - Yaşam süresinin uzaması, obezitenin artışı, ko-morbid durumlar,iyatrojenik nedenlere bağılı olarak sıklığı artmaktadır



Hiperürisemi ve Gut la ilişkili ilaçlar

Ürik asiti yükselten ilaçlar

- ACE inhibitörleri /ARB (losartan hariç)
- Aspirin düşük doz
- Beta blokerler
- Diüretikler

Ürik asiti azaltan ilaçlar

- Kalsiyum kanal blokerleri
- Losartan
- Fenofibrat

Epidemiyoloji

- Serum ürat yüksekliği ile gut gelişimi arasında korelasyon var.
- Serum Ürik asit >9 mg/dl ise gut insidansı: %4.9 iken 7-9 mg/dl olunca gut insidansı %0.5 kadar düşüyor.
- Amerika Birleşik Devletlerinde 8.3 milyon gut hastası var ve prevalans %3.9 ve %73 erkek popülasyonu.

Table 2. Incidence rate of gout in relation to serum uric acid levels

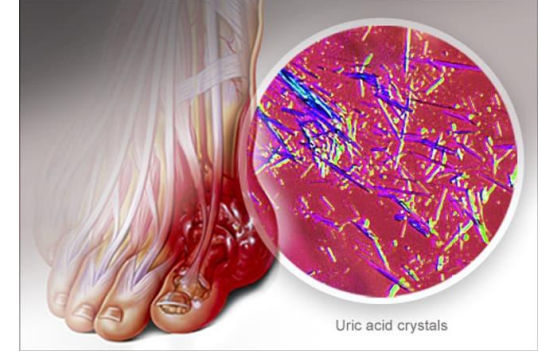
Serum uric acid level (mg/dl)	Incidence rate of gout per 1,000 person-years		
	Normative Aging Study (men) [33]	Framingham Heart Study (men) [29]	Framingham Heart Study (women) [29]
<5.0		0.8	0.8
5.0 to 5.9	0.8 ^a	3.4	2.5
6.0 to 6.9	0.9	8.0	4.2
7.0 to 7.9	4.1	17.8	13.1
8.0 to 8.9	8.4	32.9 ^b	27.3 ^b
9.0 to 9.9	43.2		
≥10.0	70.2		

^aIncidence rate for serum uric acid <6.0 mg/dl. ^bIncidence rate for serum uric acid ≥8.0 mg/dl.

Roddy and Doherty *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:223

Gut

- Klinik - Laboratuvar:
 - Hiperürisemi
 - Tekrarlayan artrit atakları
 - İntrasinoviyal kristal birikimi
 - İnflamasyon
 - Dektrüksiyon
 - Tofüs
 - Gut nefropatisi
 - Ürik asit taşı



Gut hastalığının dört evresi

- Asemptomatik hiperürisemi : Serum ürat yüksek
- Akut gut atağı : Akut inflamasyon
 - Ani başlar hızla şiddetlenir. Semptomlar 8-12 saatte tepe yoğunluğa ulaşır, sıklıkla gece sabaha karşı başlar, ilk atak sıklıkla monoartiküler, % 50 ayak baş parmak, topuk, ayak bileği, diz, el bileği, el parmakları, trokanter ve olekronon bursaları, tedavisiz birkaç gün ila birkaç haftada geçer.
- Tekrarlayan ataklar
- İlerlemiş gut :
 - Destüriktif artrit, tofuslar
 - Nefropati



ACR/EULAR Gut sınıflama kriterleri

- Ana kriter : En azından 1 periferik eklem ya da bursa da ağrı, şişlik ya da hassasiyet olması
- Tamamlayıcı kriter: Semptomatik eklemde ya da bursada ya da tofüste MSU kristallerinin görülmesi
- Tamamlayıcı kriter yoksa klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleriyle tanıya gidilir.
- Klinik Puanlama
 - Eklem tutulumunun yeri: (Ayak bileği (1)- 1. MTF (2)
 - Atağın özelliği (her özellik 1 puan)
 - Atağın seyri
 - Tofüs varlığı
- Laboratuvar Puanlama
 - Serum ürik asit : İdeal olarak ataktan 4 hafta sonra ve UDT almadan
 - Sinovyal sıvıda MSU yok (-2)
- Görüntüleme
 - US ya da DECT (Dual-Energy Computed Tomography) ile urat kristali
 - Konvansiyonel grafide guta bağlı hasar
- Tanı için: 8 puan

Hiperürisemi ve gut için risk faktörleri

Değiştirilemeyen

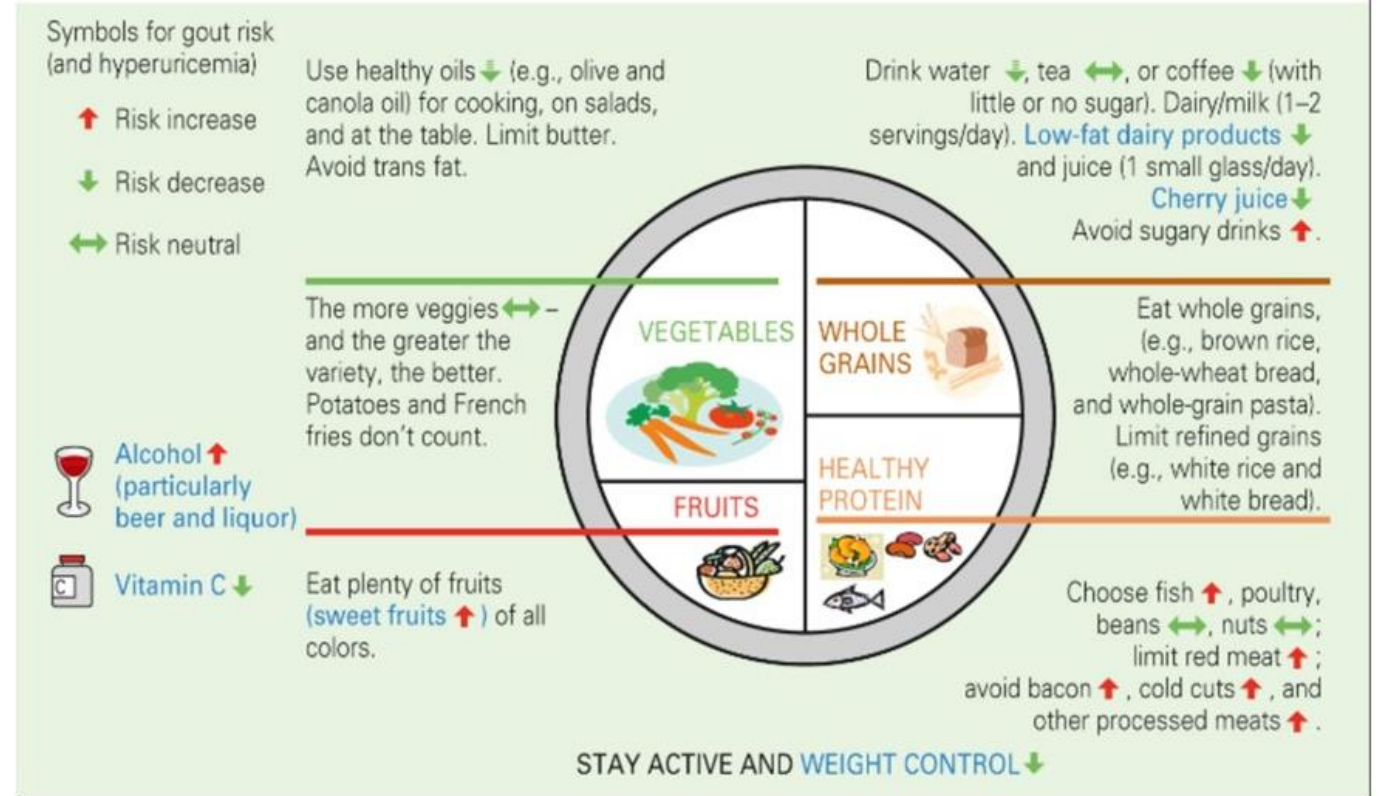
- Yaş
- Cinsiyet
- Etnik köken
- Genetik varyantlar

Değiştirilebilir

- Obezite
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Metabolik sendrom
- DM
- Kronik böbrek hastalığı
- Diyet faktörleri
- Alkol
- Ürat dengesini değiştiren ilaçlar

Gut ve Hiperürisemi yönetimi

- Non farmakolojik tedavi
- Farmakolojik tedavi



Hiperürisemi ve gut için risk faktörleri

Değiştirilemeyen

- Yaş
- Cinsiyet
- Etnik köken
- Genetik varyantlar

Değiştirilebilir

- Obezite
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Metabolik sendrom
- DM
- Kronik böbrek hastalığı
- Diyet faktörleri
- Alkol
- Ürat dengesini değiştiren ilaçlar

Gut tedavisi ilkeler

- Akut gut alevlenmeleri mümkün olduğunca erken tedavi edilmelidir.
- Tam olarak bilgilendirilmiş hastalar, ilk uyarı semptomlarında kendi kendileri ilaç alma konusunda eğitilmelidir.
- İlacın/ilaçların seçimi,
 - kontrendikasyonların varlığına,
 - hastanın önceki tedavi deneyimlerine,
 - alevlenme başlangıcından sonraki başlama zamanına ve
 - tutulan eklem(ler)in sayısı ve tipine bağlıdır.

Gut tedavisi (ACR 2020 Gut Tedavi önerileri)

- Akut gut atağında kolşisin, NSAID ya da kortizon (oral, İM ya da intraartiküler) kuvvetli öneri
- Kolşisin yüksek doz yerine düşük doz (max 2 mg/gün) verilmesi kuvvetli öneri
- Antihiperürisemik tedavi başlarken ek olarak antienflamatuvar tedavi (kolşisin, NSAID veya prednisolone) verilmesi kuvvetli öneri
- Antienflamatuvar tedavinin 3-6 ay sürdürülmesi kuvvetli öneri

Gut tedavisi ilkeler

- Sık alevlenmeleri olan ve kolşisin, NSAİİ'ler ve kortikosteroid (oral ve enjekte edilebilir) için kontrendikasyonları olan hastalarda alevlenmelerin tedavisi için IL-1 blokerleri düşünülmelidir. Mevcut enfeksiyon, IL-1 blokerlerinin kullanımına bir kontrendikedir.
- Alevlenme için bir IL-1 bloker tedavisini takiben hedef serum ürik asit düzeyine ulaşmak için Urat düşürücü tedavi ayarlanmalıdır.

Gut –Proflaksi (antienflamatuvar)

Düşük doz olmak üzere

- Kolşisin
- NSAİİ
- Kortizon
- Normal ürik asit düzeyi sağlanana kadar
- En az 3-6 ay

Uzun dönem tedavinin amacı ürik asit düzeyini düşürmek

- Hiperürisemi yapan ilaçlar mümkünse kesilmeli
- Yaşam tarzı değişiklikleri
- Diyet
- Hedef SÜA <6 mg/dl
- Kronik tofüslü gut SÜA <5 mg/dl

Ürik asit düşürücü tedavi endikasyonları

- Gut hastası yılda en az 2 kez atak geçiriyor ise
- Tofüs var ise
- Hasta 40 yaş altı ise?
Komorbidite var ise: Böbrek yetmezliği, böbrek taşı, HT, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği varlığı
- Ürik asit düzeyinde belirgin yükseklik
 - (>9 mg/dL)

EULAR

- 1. ataktan sonra ÜA > 8 mg/dl ise başla
- 40 yaş altı gutta başla
- 6-8 mg/dl arası hasta ile değerlendir

ACR

- İlk atakta başlamak için:
- ÜA > 9 mg/dl,
- KBY evre 3,
- Ürolitiazis

- Ürik asit düşürücü başlanması planlandıysa atak sırasında başlanabilir
- Hedefe ulaşmak (< 6mg/dl) amacıyla tedavi edilmeli
- Düşük doz başlanarak artırılmalı
- Profilaksi en az 3-6 ay
- Tedavi ömür boyu doz titre edilerek sürmeli

Hiperürisemi tedavisinde kullanılan ajanlar

- Ürik asit yapımını azaltan ilaçlar: Allopürinol, Febuxostat
- Ürikolitik ilaçlar: Pegile ürikaz, Rasburikaz
- Ürikozürik ilaçlar: Probenesid, Sülfipirazon, Benzbromaron, Lesinurad
- Yardımcı ilaçlar: Losartan, fenofibrat, Askorbik asid, Kalsiyum kanal blokerleri

Allopürinol

- Günlük 100 mg başlanır, maks 800 mg alerji riskini azaltmak ürik asit düzeyini kontrollü düşürmek
- Esasen böbreklerden atılır Evre 4-5 KBYde 50 mg başla, maks 300 mg
- %5-10 kadar hasta tolere edememekte
- Hipersensivite reaksiyonu :Ateş, döküntü, eozinofili, hepatit, progresif böbrek yetmezliği, ölüm. İlk 8 hafta içinde olur
- Risk faktörleri : Yüksek başlangıç dozu, HLA B*5801, Böbrek yetmezliği, diüretik kullanımı

Febuksostat

- Daha az alerjik
- Türkiye'de mevcut ve geri ödemedede
- KC'de metabolize, hafif orta şiddette KBYde kullanılabilir
- Başlangıç dozu 40 mg/gün, maks 120 mg/gün

Allopürinol - Febuksostat

- Allopürinol daha ekonomik
- Yeni önerilerde birinci basamak ilaç Böbrek yetmezliği olan hastalar da dahi
- Allopürinol yetersiz ise, intolerans varsa, febüksostat
- ilaç etkileşimleri: azatioprin ve merkaptopürin

Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout

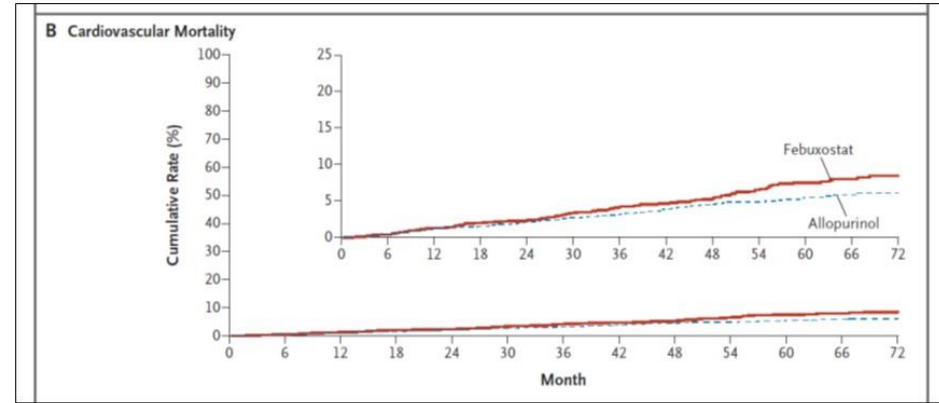
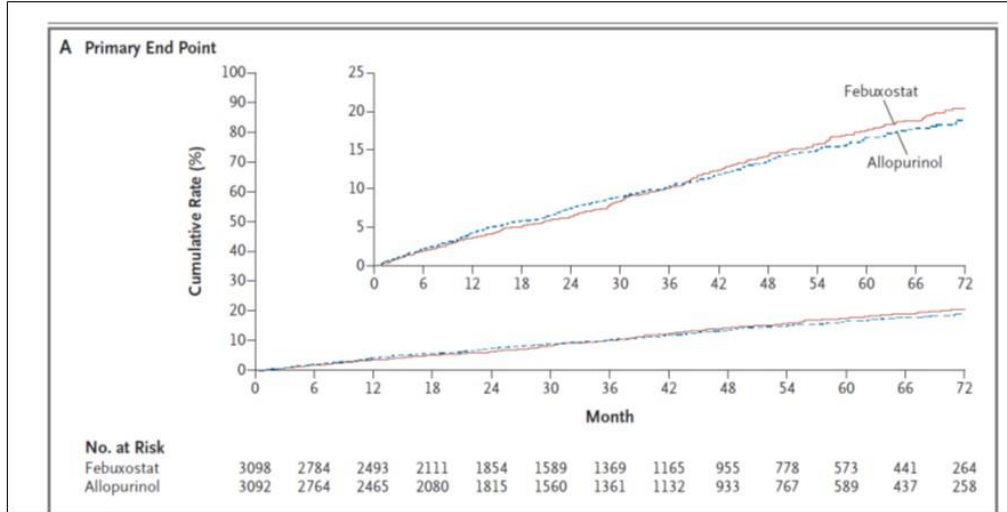
William B. White, M.D., Kenneth G. Saag, M.D., Michael A. Becker, M.D.,
Jeffrey S. Borer, M.D., Philip B. Gorelick, M.D., Andrew Whelton, M.D.,
Barbara Hunt, M.S., Majin Castillo, M.D., and Lhanoo Gunawardhana, M.D., Ph.D.,
for the CARES Investigators*

- Gut tanılı 6198 hasta, SUA > 7 mg/dl
- Allopürinol 200-400 mg, Febuxostat 40-80 mg
- Majör KVS hastalık var:
 - MI,
 - USAP veya TIA için hospitalizasyon,
 - İnme,
 - Mikro/makro vasküler komplikasyonlu DM
- Primer son nokta: Kompozit KV indeks (ölüm, ölümcül olmayan MI/inme, acil cerrahi gerektiren USAP)

12 March 2018

Table 2. Major Safety End Points (Modified Intention-to-Treat Analysis).*

End Point	Febuxostat (N = 3098)	Allopurinol (N = 3092)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
<i>no. of patients (%)</i>				
Primary end point: composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or urgent revascularization due to unstable angina	335 (10.8)	321 (10.4)	1.03 (0.87–1.23)‡	0.66 (0.002)
Secondary end points				
Cardiovascular death	134 (4.3)	100 (3.2)	1.34 (1.03–1.73)	0.03
Nonfatal myocardial infarction	111 (3.6)	118 (3.8)	0.93 (0.72–1.21)	0.61
Nonfatal stroke	71 (2.3)	70 (2.3)	1.01 (0.73–1.41)	0.94
Urgent revascularization for unstable angina	49 (1.6)	56 (1.8)	0.86 (0.59–1.26)	0.44
Composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	296 (9.6)	271 (8.8)	1.09 (0.92–1.28)	0.33
Death from any cause	243 (7.8)	199 (6.4)	1.22 (1.01–1.47)	0.04



Primer son noktada fark yok % 10.8 vs % 10.4, HR:1.03

54. aydan sonra ani ölümler Febuxostat grubunda fazla

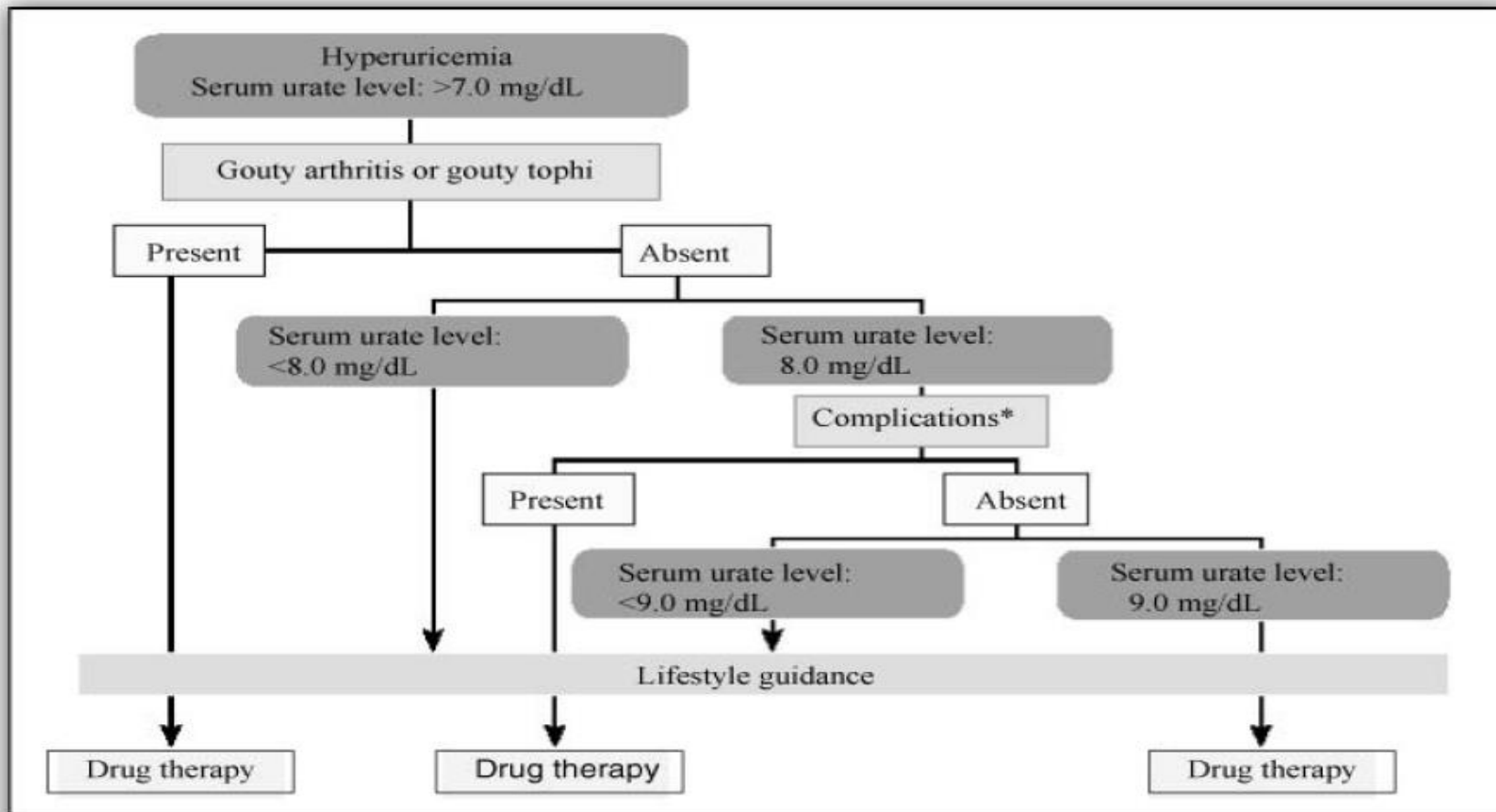
Gut tedavi planı

- Tedavi hedefi gözetilmeli
- İlaç başladıktan sonra 2-4 haftada bir serum ürik asit düzeyi ölçülmeli
- Ürik asit düzeyinde dalgalanma atağı tetikleyebilir, kötüleşebilir, uzatabilir. İlaç atak bittikten 2 hafta sonra başlanmalı?
- Hiperürisemiği kontrol etmeden verilen antiinflamatuvar ilaçlar tofus ve kronik destrüktif artrit gelişimini engellemez



*Just as cholesterol levels are regularly monitored, so should sUA levels be to ensure maintenance of sUA below 0.30 or 0.36 mmol/L (5 or 6 mg/dL).

1. Borstad GC, et al. J Rheumatol. 2004; 31(12):2428-2432.



*Renal disorder, urinary calculus, hypertension, ischemic heart disease, diabetes, metabolic syndrome, etc. (No intervention studies were performed to consider decreasing events by lowering the serum uric acid level, except for renal disease and urinary calculus.)

**Hisashi Yamanaka (2011): Japanese Guideline
Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 30:12, 1018-29**

Psödogut

- Kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri birikirse “psödogut” olarak adlandırılır.
- Kondrokalsinozis; Psödogutlu hastaların büyük bir çoğunluğunda radyografik incelemede kalsifiye kartilaj görülür
- Semptomatik her 2 gutlu hastaya karşı 1 psödogut vakasına rastlanır.
- Altmış yaşını geçenlerin % 5’ inde radyografik olarak kondrokalsinoz tesbit edilebilir.
- 9. Dekattaki şahıslarda bu oran % 50’lere ulaşır. Hastalıkta erkek / kadın oranı : 1,4/1



Kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri

Sınıflama

- Herediter : Otozomal dominant geçen familyal bir hastalıktır.
- Sporadik (idiopatik)
- Metabolik hastalıklarla birlikte : Gerçek birliktelik :Hiperparatiroidi, hemokromatoz, hemosideroz, hipotiroidi, gut, hipomagnezemi, hipofosfatazia, amiloidoz, familyal hipokalsiürik hiperkalsemi. Muhtemel birliktelik : Okronoz, akromegali, Wilson hastalığı.
- Eklem travması ve cerrahisi.

İlişkili durumlar

- Yaş
- Cerrahi müdahale, Travma
- Gut
- Hiperparatiroidizm
- Osteoartrit
- Hemokromatozus, Hipofosfatasia, Hipomagnezemi, Hipotiroidizm
- Diğer potansiyel ilişkili durumlar : Akromegali, Okronozis, Wilson hastalığı, Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi

Tedavi

- Dekompresyon
- Antiinflamatuvar tedavi

Eve Götüreliecek mesajlar

- 30 yaş altı erkeklerde ve premenopozal kadınlarda çok yüksek ürik asit düzeyleri ile karşılaşırsa özellikle myeloproliferatif veya lenfoproliferatif hastalıklar, malignite ve kalıtsal enzim defektleri açısından değerlendirilmesi gerekir.
- Asemptomatik hiperürisemide proflaksi
- Gut atakta antiinflamatuvar tedavi ve süresi
- Ürat düşürücü tedavinin (yaşam tarzı değişikliği veya ilaç tedavisi) devamı



“Eğer daha uzağı görebiliyorsam bu, benden önceki devlerin omuzlarında durduğum içindir...”

Isaac Newton

Teşekkürler