

# KRİSTAL ARTROPATİLERİ

Dr. M. İlkin Naharcı

Gata İç Hastalıkları ABD

## Özet

Kristaller (monosodyum ürat monohidrat, kalsiyum pirofosfat dihidrat, temel kalsiyum fosfatlar) eklem içinde akut, kronik inflamasyona ve eklem hasarına yol açarlar. Gut orta yaşlı erkeklerde sıklıkla karşılaşılan bir problem olup yaşlı hastalarda özellikle bayanlarda artan bir prevalansı vardır. Kalsiyum pirofosfat dihidrat (KPDH) depo hastalığı ise tam olarak yeni tanımlanmış, yaşlılarda görülen bir hastalıktır. Teşhiste anahtar adım polarize ışık mikroskobu ile kristallerin identifikasyonudur. Fakat günümüzde daha gelişmiş ve güvenilir sinovyal sıvı incelemelerine ihtiyaç vardır. Akut atağın tedavisinde genelde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılmakla beraber lokal veya sistemik kortikosteroidler de tercih edilebilir. Artrite neden olan kristal tespit edilir ve tanı kesinleştirilirse uzun dönem tedavi planı yapılmalı ve rekürrenslerin önlenmesi amaçlanmalıdır. Kristallerin depolanması eklem destruksiyonu ile beraber şiddetli ağrıya neden olur. Bu nedenle tedavi iki ana başlıkta toplanır; akut atağa bağlı ağrıyı hafifletmek, böylece işgücünü yeniden sağlamak ve dejeneratif eklem hastalığına yol açabilecek kristal birikimini önlemektir.

## Summary

Intra-articular crystals (monosodium urate monohydrate, calcium pyrophosphate dihydrate, basic calcium phosphates) can cause acute and chronic inflammation and joint damage. Gout is a common problem in middle-aged males but has an increasing prevalence in older patients, particularly women. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease is now a well-recognized problem in older patients. Identification of the crystals by polarized microscopy is the key step in diagnosis but today more reliable and improved synovial examination are required. The acute pain and swelling of attacks, regardless of etiology, generally respond to treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and local or occasionally systemic corticosteroids. Once a causative crystal has been identified and a diagnosis established, a plan for long-term management and prevention of recurrences may be devised. Crystal deposits in joints can be destructive as well as painful. Treatment, therefore, has two objectives: To relieve the pain of the acute attack, thus restoring normal function and to prevent the accumulation of crystals that can lead to degenerative disease.

## Giriş

Yapıları birbirinden farklı birçok kristal eklem dokularında ve sinovyal sıvılarda birikerek romatizmal hastalıklara neden olur. Bunlar içinde en iyi bilinen iki örnek monosodyum ürat monohidrat (MSÜ) ve kalsiyum pirofosfat dihidrat (KPDH) kristalleridir. Diğerleri tabloda görülmektedir.

## PATOGENEZ

Gut ataklarının ya kristallerin sinovyal membrandaki depolarından saçılmalarına yol açan bir travmaya ya da kristallerin de-novo sentezini presipite etmelerine bağlı olduğu düşünülmektedir. KPDH kristalleri ise, atağı kartilajda kristal birikimi sonucu oluşan depolarının rüptüre olup sinovyal sıvıya karışmaları ile başlatılır. Ani başlangıç, ödem, eklem yüzeyi boyunca eritem, nötrofil akışı, sistemik belirtiler gut atağındaki eklem inflamasyonunun temel özellikleridir. Bu özellikler MSÜ kristallerinin atak esnasında hü-moral ve selüler inflamatuvar medyatör sistemlerini aktive ettiğini gösterir. Gut inflamasyonunun patogenezinde ana olaylar hücrelerin MSÜ kristalleri tarafından uyandırılması, kristallerce sitokin salınımının in-

düklenmesi ile kompleman ve koagülasyon sisteminin aktivasyonudur.

## Kompleman ve Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu

MSÜ kristalleri klasik kompleman yolunu aktive eder. Kompleman aktivasyonu sinovyal sıvıda gerçekleşir. İmmünglobülin yokluğunda, C1 makromolekülünün bağlanması ve indüklenmesini sağlayabilirler. Ek olarak, klasik yol aktivasyonu IgG ve CRP'nin bağlanmasıyla aktive edilir. C5'in C5a ve C5b'ye direkt ayrılması kristal yüzeyinde bulunan C5 konvertaz sayesinde olur. MSÜ kristalleri Hageman faktörünü aktive eder ve koagülasyon sistemiyle ilişki kurar. Sonuçta kallikrein, bradikinin, kinin, plazmin ve diğer inflamatuvar medyatörlerin oluşumu görülür.

## MSÜ Kristallerinin İndüklediği Hücrelerden Medyatörlerin Salınımı

MSÜ kristalleri gut eklemde membran hücreleri ve mononükleer fagositlerle etkileşir. Kristaller monosit ve sinovisitlerden sitokinlerin (IL-1, TNF-a, IL-6, IL-8) salınımını stimüle eder. Ek olarak, kristallerin aktive PLA2 ve PLAP, vazoaaktif pros-

### *Tablo-1: Eklem dokusu ve sinovyal sıvıda biriken bazı kristaller*

- Monosodyum ürat monohidrat kristalleri
- Kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri
- Temel kalsiyum fosfat kristalleri
- Kalsiyum okzalit kristalleri
- Lipid kristalleri
  - Kolesterol kristalleri
  - Sıvı lipid kristalleri
  - Lipid sferulitleri
- Protein kristalleri
  - Kriyoglobulinler
  - Charcot Leyden kristalleri
  - Hemoglobin ve Hematoidin kristalleri
- Sistin kristalleri
- Ksantin kristalleri
- Yabancı cisim sinovitleri

taglandinler, monositlerden proteaz, fibroblastlardan kollajenaz salınımını indüklediği bilinir.

MSÜ kristalleri nötrofilleri uyarak lizozomal proteaz, süperoksit, aktive PLA2 ve PLAP, LTB-4 (araşidonik asidin lipojenaz kaynaklı ürünleri) oluşumunu gerçekleştirir. Ek olarak, IL-1 ve IL-1b'nin nötrofillerde yapım ve salınımını sağlar.

Kesin olarak düşük moleküler ağırlıklı polipeptitler (nötrofil kemotaktik aktivitesi ile beraber) MSÜ ve diğer partikülata- rın fagositozundan sonra nötrofillerden salınır. Bunlar kristal ilişkili kemotaktik faktörlerdir. Kemotaktik sitokin olarak tanımlanırlar.

Akut gutta inflamasyonda sinovyal mast hücreleri ve trombositler de rol oynarlar. Muhtemelen trombositler inflamatuvar cevaba erken fazda aracılık eden hücreler arasındadır. Mast hücreleri de sinovyumda bulunur. Bu hücrelerin stimülasyonuyla histamin, C3a, C5a, IL-1 salınımı olur.

## 1. GUT

Hiperürisemi (ürik asit>0.42 mmol/lit), akut ve kronik artrit, eklemde, deride ve çevrelerinde ürik asit birikimi (tofüs), böbrek taşları ile karakterize bir hastalıktır.

## Epidemiyoloji

İlkel olarak bir erkek hastalığıdır ve daha nadir olarak postmenapozal kadınlarda görülür. Prevalansı doğrudan ürisemin derecesiyle bağlantılıdır. Çocuklukta düşük olan ürik asit düzeyleri, ergenlikte artmaya başlar. Bu artış erkeklerde kadınlardaki artışın iki katıdır. Kadınlarda ve erkeklerde düzeyler yaşla birlikte artarken, kadın-erkek farklılığı benzer oranlarda kalmaktadır. 40-65 yaş arası, hastalığın en sık ortaya çıktığı yaşlardır. Kadınlarda genelde 20-30 yaş arası görülür.

## Ürik asit metabolizması

Ürik asit pürin bazları olan adenin ve guaninin bir yıkım ürünüdür. Pürin metabolizması DNA ve RNA sentezi açısından önemlidir. Toplam vücut ürik asit deposu yaklaşık 1800 mg'dır. Bir günde bu miktarın üçte biri devretmektedir (turnover). Günlük girdinin üçte ikisi de novo pürin sentezinden, üçte biri de diyetten gelmektedir. Atılımın ise üçte ikisi böbrekten olmakta ve gastrointestinal sistemdeki sindirimiyle dengelenmektedir.

Hiperürisemi için temel olarak iki mekanizma söz konusudur. (1) Ürik asit sentezinde artma, (2) Ürik asit atılımında azalma.

### 1. Ürik asit sentezinde artma

Pürinli gıdaların fazla alınması, malignite gibi durumlarda nükleoprotein yıkımının artışı ve seyrek olarak da enzim anomallerine bağlı olarak görülür.

### 2. Ürik asit atılımında azalma

Ürik asitin esas atılım yeri böbreklerdir. Glomerüller gelen üratın hemen hepsini filtre eder. Glomerül filtratına geçen üratların %98'i proksimal tübüllerden geri emilir. Bunu daha aşağı bölümlerde tübüller sekresyonla üratın aktif olarak atılımı izler. İdrarda bulunan üratı bu son kısım oluşturur. Renal kan akımının azalması ürat atılımını azaltır. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda hiperürisemi ortaya çıkar ancak bu olguların çok az kısmında gut gelişir.

Bazı ilaçlar ürik asitin tübüller sekresyonunu azaltarak hiperürisemiye yol açarlar. Diüretikler ekstrasellüler sıvı hacmini azaltarak ve tübüllüslere etki ederek hiperürisemiye neden olabilirler. Yaşlı hastalarda diüretik kullanım hikayesi olabilir. Aspirin ve diğer salisilatlar analjezik dozlarda (günde 2-3 g) eksresyonu azaltırken, antiinflamatuvar dozlarda (günde 4 g'ın üs-

tünde) eksresyonu artırır. Laktik asidoz ve ketoasidoz gibi olaylar üratin tübüler eksresyonunu süprese eder. Açlık da aynı etkiye sahiptir.

### **Klinik Tablo**

Klinik 4 evrede incelenir.

#### **1. Asemptomatik Hiperürisemi Dönemi:**

Bu dönemde hiçbir klinik bulgu yoktur ve hiperürisemi tek bulgu olarak karşımıza çıkar. Bu dönem hayat boyunca bir sorun olmadan devam edebilir, nefrolitiazise yol açabilir ve akut gut artriti tablosu ile sonuçlanabilir.

#### **2. Akut Gut Artriti Dönemi:**

Kriterleri;

1. Metatarsofalegeal (%60) veya tarsal eklemin akut monoartritinin (podagra) maksimal inflamasyonla beraber tekrarlayıcı atakları (%30 kadar ayak bileği, diz ve nadiren spinalar tutulabilir).
2. Etkilenen eklem kızamık, sıcak, şişmiş ve hassastır (Sydenham'ın 1880'lerde tanımladığı gibi, hasta çarşafın ağırlığına dayanamaz, çorabını giyemez ve ayağına çarşafı örtemez).
3. Bir gün içinde gelişimi, genelde gece veya sabaha karşı başlar.
4. Ağrı hareketle çok artar, ancak istirahatte de vardır.
5. Halsizlik, üşüme, ateş gibi genel belirtilere yol açabilir.
6. Artrit kendi kendini sınırlar ve 2-3 ile 10-15 gün arasında geçer. Hastalarda bu sınıflama kriterlerinden en sık Podagra görülür. En önemli ayırıcı tanısı enfeksiyonlardır.

#### **3. İnterkritik Dönem:**

Bu dönem akut gut nöbetleri arasındaki intervallerden oluşur ve yıllarca sürebilir ancak olguların ortalama %60'ı ilk bir yıl içinde ikinci bir atak geçirir. Atakların araları düzensizdir. Artritlerin süreleri de farklıdır. Genelde hastalık eskidikçe akut

artrit ataklarının arası kısalmaya başlar. Daha sonra olay kronikleşmeye gider ve poliartiküler bulgular yerleşir.

#### **4. Tofüslü Kronik Gut Dönemi:**

Tofüs bu dönemin en önemli bulgusudur. İlk gut artritinden sonra tofüsün oluşması için ortalama on yıl kadar bir sürenin geçmesi gerekir. 10 yıllık olgularda %50 oranında tofüse rastlanır. Tofüsler en çok 1. MTF eklem olmak üzere, her iki dirsekten olekranon bursalarında, kulak kepçelerinde ve parmakların dorsal yüzünde yerleşir.

#### **Laboratuvar Bulguları**

Lökositoz, sedimentasyon artışı, plazma viskozitesi artışı, CRP konsantrasyonu artışı inflamasyonun nonspesifik göstergeleridir ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişebilirler. Kan ürat konsantrasyonları doğrulama ve ekarte etmek için güvenilir değildirlir. Vakaların küçük bir kısmında ataklar esnasında normaldir, diğer zamanlar artmıştır.

#### **Kristalin Tanımlanması**

Teşhisin doğrulanmasında altın standart yöntem biriken ürat kristallerinin saptanmasıdır. Birçok akut gut vakasında ürat kristalleri sinovyal sıvıda polarize ışık mikroskopu kullanılarak ayırt edilir, fakat bazen analizlerin tekrarlanması gerekebilir. Klinik bulgu olmaksızın da hastalarda ürat kristalleri eklemlerde saptanabilir. Hiperürisemik vakaların (ürük asit>0.42 mmol/l) sadece %20'sinde gut gelişir. Gut gelişmemesi iki nedenle açıklanabilir. Bunlar; ürat kristallerinin oluşumunun olmaması ve kristaller ile inflamatuvar sistem arasında etkileşimin yokluğudur. Non-gut hiperürisemik vakalarda ürat kristallerinin identifikasyonunun azlığı, hiperürisemi ve ürat kristal formasyonu arasındaki geçişin gerçekleşmemesine bağlıdır. Eğer kristal oluşumu gerçekleşirse sonunda kli-

nik olarak gut atağı ortaya çıkar. Tofüs teşhisinin doğrulanması iğne aspirasyonu ile sağlanır ve basittir. Klinik değerlendirmede saptanamayan tofüs varlığında identifikasyon ve lokalizasyon için Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılabilir.

Sinovyal sıvı incelemesinin güvenilirliği; Gut'un teşhisine yönelik yapılan tetkiklerin basit ve güvenilir olması gerektiği ile ri sürülür. Pratikte sinovyal sıvı değerlendirilmesini üç neden faydasız kılar.

a-Sıvı alımı güç olabilir (her ne kadar %90'ın üzerinde başarılı 1. metatarsofalengeal aspirasyon oranları bildirilse de romatolojik pratikte farklıdır).

b-Küçük miktarda sinovyal sıvı alımı kristal identifikasyonu için yeterlidir; fakat değerlendirmede başarılı olabilmek için hızlı davranılması lazımdır. Gecikme potansiyel aspirat mayisi olmasına rağmen teşhisi güçleştirebilir. Sinovyal sıvı ideal olarak artrosentezden sonraki 6 saat içinde değerlendirilmelidir, böylece artefakt görülme oranı azalır. İnceleme süresi gecikirse sıvı dondurulmalıdır.

c-Klinik pratikte sinovyal sıvı incelemesinin yüksek güvenilirliği yoktur. Açık olan bu testin sensitivite ve spesifitesinin çok fazla olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda sinovyal sıvının farklı kristalleri içermesi durumunda, testi yapan laboratuvarlar arasında yanlış sonuçlar ortaya çıktığı görülmüştür. Bu da teşhiste öncelikle hastanın klinik özelliklerine dikkat etmemizi, sonra bu teste başvurabileceğimizi göstermektedir.

Sensivitenin düşme nedeni olarak çok küçük ve çok düşük konsantrasyondaki kristaller görülür. Gordon, kristallerin 10-100 ugr/ml arasında bir konsantrasyonda olması gerektiğini, diğer otörler ise en

azından 2-3 ugr/ml konsantrasyonun gerekli olduğunu belirtiyorlar. Sensivite problemi için; analitik elektron mikroskopisi ve sinovyal sıvıdan kristal ekstraksiyonu düşünülür; fakat bunlar pratik yöntemler değildir. Bu nedenle negatif alınan sonuçtan sonra MSÜ ve KPDH kristalleri çok küçük miktar ve boyutta olsalar dahi değerlendirilmelidir. Spesifitenin düşme nedeni partiküllerin yanlış klasifikasyonudur. Bu da tecrübe ve beceri eksikliğine bağlıdır. İyi mikroskop, iyi eğitilmiş ve deneyimli, alanında pratiği fazla elemanların kullanımında bu problem azaltılır.

Sonuç olarak; ürat kristallerinin identifikasyonunda yanlışlar siktir.

### *Serum ürik asit düzeylerinin diagnostik değeri:*

Sodyum ürat süpersatürasyonu olmaksızın ürat kristal formasyonu gerçekleşmez. Bu nedenle serum ürik asit düzeylerinin 0.42 mmol/l'tnin üzerinde olması gereklidir. Ürat kristal formasyonunun hızı yavaşdır, aylardan yıllara kadar sürebilir. Ayrıca akut ataktan önce daha belirgin olabilir. Yapılan çalışmalarda serum ürik asit düzeyleri ile gut prevalansı ve insidansı arasında korelasyon gösterilmiştir. Fakat yüksek ürik asit düzeyleri olan ve beş senelik periyotta izlenen vakaların çoğunda gut gelişmemiştir.

Hastaların %40'ında atak esnasında normal serum ürik asit düzeyleri görülmüştür. Serum ürik asit düzeyinde düşme ise siktir ve muhtemelen proinflatuar sitokin salınımının sonucudur. Ürik asit düzeyinde ani azalma akut gut riskini artırır. Sonuç olarak; serum ürik asit düzeyleri ile gut riski arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu bilmemize rağmen, akut artritli hastalarda gördüğümüz serum ürik asit düzeylerinin teşhiste bir önemi yoktur.

## Radyolojik Görünüm

Akut gut atağında başlangıçta radyografi fazla yardımcı değildir. Radyolojik görünüm ilk ataktan 6-12 yıl sonra görülür. Eklem erezyonlarının görülmesi hastaya şimdiye kadar yetersiz tedavi yapıldığını düşündürür. Bu radyolojik görünüm gut-tan etkilenen hastaların %50'sinde vardır.

### 1- Yumuşak Dokular

A- Kalsifik birikimler: Tofüs gutlu hastaların %50'sinde bulunur (sodyum urat kristalleri radyopak değildir sadece üzerinde kalsiyum birikimleri sonucu görülürler).

B- Eklem kenarında ekzantrik yerleşimli lobuler yumuşak doku kitleleri (el, ayak, ayak bileği, dirsek ve diz) olabilir.

C- Olekranon bursanın bilateral effüzyonu.

D- Kulak sayvanında kalsifikasyon

### 2- Eklem Bulguları

A- Eklem aralığı ilk başta korunmuştur.

B- Periartriküler demineralizasyon olmaması

C- Eklem sınırlarının erezyonu

D- Kıkırdak harabiyeti (ileri dönemde)

E- Periartriküler şişlik (akut monoartiküler gutta görülür)

F- Kondrokalsinozis sekonder osteoartrite yol açar.

G- Yuvarlak oval boyutlu 3 cm'ye varan kistik oluşumlar

### 3- Kemikteki Görüntüler

A- Kenarları sklerotik olan zımba ile delinmiş litik kemik lezyonları. Bu görüntü yumuşak doku tofuslerinin uzun süre kalması sonucu ortaya erezyonlar çıkması ile oluşur.

B- Overhanging magrin: Tofüs bölgesinde komşu kemik erezyonu ile ilişkili olarak görülen %40 kemiksi çıkıntılar (bu görünüm gut için belirleyici bir bulgudur).

C- Femur ve humerus başının iskemik nekrozu

D-Vasküler bazal membrandaki birikimler nedeniyle kemik infarktı.

MRG gut değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaz. Nadiren gut tofusleri enfeksiyöz ya da neoplastik olayı taklit edebilir. Bu durumda MRG ile değerlendirme ayırıcı tanıda gereklidir. Özellikle komşu kemikte eroziv değişiklikleri olan ya da diğer eklem tutulumu olanlarda heterojen şekilde sinyal intensitesi düşük veya orta şekilde görünüm veren kitleler gut tofusü olarak düşünülmelidir.

## TEDAVİ

### 1. Akut Atak Tedavisi

a-NSAİ'ler: İndometazin, naproksen, ketoprofen, piroksikan, diklofenak arasında yapılan çalışmalarda etkinlik açısından belirli bir fark gösterilememiştir. Tavsiye edilen yüksek dozlarda kullanılmalıdır. Oral kullanılırlar, ayrıca rektal ve intramüsküler kullanımları da vardır. Naproksen (1500 mg) ve indometazin (150 mg) yüksek doz ile başlanır, sonra doz 2-8 gün içinde azaltılır. İndometazin 50 mg oral 6 saatte bir, iki gün, takiben 50 mg oral 8 saatte bir, üç gün ve sonra 25 mg oral 8 saatte bir, 2-3 gün şeklinde verilebilir. Yan etkiler ise: peptik ülserasyon, sıvı retansiyonu, renal fonksiyonlarda bozulmadır. Aktif peptik ülserasyonda kullanılmazlar. Eğer kullanımı gerekli ise misoprostol veya proton pompa inhibitörü ile beraber kullanılmalıdır.

b-Kolşisin: İnflamasyon için klasik tedavidir. Oral başlangıç dozu 0.5-1.2 mg'dır. Sonra 0.5-0.6 mg (1-2 saatte bir) veya 1-1.2 mg (2 saatte bir) olarak hasta rahatlayana kadar veya GIS etkileri ortaya çıkana kadar devam edilir. Maksimum total doz 8 mg/gün'dür. İnflamasyon kontrol altına alınırsa 0.6 mg (2x1) doza inilir. Di-

yare sık bir komplikasyondur.

İntravenöz kullanımında ise; 1-3 mg'la başlanır. 6 saatte bir 0.5 mg cevap alana kadar uygulanır. Günlük maksimum doz 4 mg'dır. 7 günden fazla kullanılmaz, sonra orale geçilir. Tedavi henüz denenmemiş, fakat ciddi toksisite rapor edilmiştir.

**c-Kortikosteroidler:** Etkili bir alternatiftir. NSAİİ'lerin kullanılmadığı durumlarda (aktif ülser, hipertansiyon, renal yetmezlik) kullanılabilirler. Triamsinolon acetonidin intraartiküler enjeksiyonu etkili bir tedavidir. Diz ve ayak bileği enjeksiyonlarında 20 mg, üst ekstremitte enjeksiyonlarında 40 mg, daha küçük eklemlerde 8 mg'lık dozlar kullanılabilir. Sistemik etkileri yoktur, fakat eklem enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa kullanılmamalıdır. Sistemik tedavide oral prednizolon 30 mg/gün ile başlanır. 1-2 gün sonra doz azaltılır ve 7 ila 10 gün devam edilir. ACTH intramüsküler formu mevcuttur. 40-80 Ü ile 2 gün (2x1) uygulanır, sonra doz (1x1)'e düşülür.

## 2. Profilaktik Tedavi

Gut ataklarının sıklığını azaltır. Ayrıca antihiperürisemik ilaç kullananlarda artmış gut atağı riskini indirir.

Oral kolşisinin 0.6 mg (2x1) kullanımının rekürrent atakları azalttığı görülmüştür. Şayet tolere edilmezse NSAİİ'lerin küçük dozları indometazin 25 mg veya 250-500 mg naproksen kullanılabilir.

Eğer hasta cerrahi verilecekse ameliyattan 3 gün önce kolşisin 0.6 mg (3x1) başlanır, sonrasında ise 3 gün aynı dozlarla devam edilir.

Tofüs bulunmayan hastalarda ürat düzeyi normal olduğu zaman profilaksi 6-12 ay gerekmez. Tofüs mevcutsa kolşisin profilaksisine lezyonun rezolusyonuna kadar devam edilmelidir.

## 3. Antihiperürisemik Tedavi

Tofüslü gut, radyografik gut erozyonları,

ürük asit renal taşları, ürat nefropatisi, kemoterapi tedavisinin indüklediği gut ve rekürren epizodlarda yapılır.

Tedavide hedef, akut gut atakların provake etmeksizin optimal hızda kristal disosiyasyonunu sağlayacak ürik asit düzeyini idame ettirmektir. Açıkca ürik asit saturasyonu 5-6 mg/dl'nin altında olmalıdır. Bu tedaviyle amaçlanan; ürik asidin eklemlerde (gut artropatisi), üriner yolda (nephrolitiazis), renal interstisyumda (nephropati), doku ve parankimal organlarda (tofüs) birikimini önlemek, ilave olarak komplikasyonları geri çevirmektir.

Akut bir atağın başlamasını önlemek için, ürik asit düzeyine müdahale etmeden birkaç gün önce idame kolşisin 0.5-0.6 mg oral günde 2 kez verilmelidir. Eğer atak görülmezse ürik asit 6-8 hafta süreyle normal oranlarında tutulduktan sonra kesilebilir.

Tedavi, diyet ve ilaç olarak iki bölüme ayrılır.

**a- Diyet:** Kilo verilmesi, alkol alımının azaltılması, pürin alımının kısıtlanması, serum ürik asit düzeylerini azaltır; fakat bu yaklaşımın uzun dönem etkileri hakkında yapılan çalışmalar yayımlanmamıştır. Düşük pürin içeren diyet, kan ürat konsantrasyonunu %15 kadar düşürebilir. Düşük pürin diyetinde karaciğer, böbrek, kırmızı et, sardalya balığı, tahıl, hububat ürünleri, şarap ve biradan kaçınılmalıdır.

**b- İlaçlar:** Allopürinol başlangıç hipopürisemik ilaçtır. Sebepleri, kolay kullanımı olması, az tablet kullanımı, hem aşırı yapım hem de az atımda etkinliği ve sonuçların iyi olmasıdır. Allopürinol ksantin oksidaz inhibisyonu ile hipoksantin ksantine metabolizmasını önler, sonuçta ürik asit düzeyini azaltır. Genel doz 300 mg/gün'dür. Doz renal yetmezlikli hastalarda kreatinin klerensindeki her 20 ml/dk azalma için 50 mg azaltılmalıdır.

Kreatinin klerensi 20 ml/dk'nın altındaki hastalarda başlama dozu gün aşırı veya 3 günde bir 100 mg'dır. Doz hepatik yetmezliği olanlarda da azaltılmalıdır. Günlük doz, ürik asit düzeyini normal oranlarda tutacak minimum idame dozu sağlanıncaya kadar her 2-4 haftada bir 100-200 mg artırılabilir. Allopürinol diğer hipourisemik ilaçlara göre daha sık kullanılır. Hastaların %5'ten fazlasında cilt reaksiyonları, eozinofili, kombine hepatik ve renal hasar görülebilir. Şiddetli vakalar fatal seyredebilir ve genellikle glukokortikoid tedavi gerekebilir. Oral antikoagulanların etkilerini potansiyelize edebilir. 6-Merkaptopürin ve azotiopürinin metabolizmalarını bloke eder.

İkinci grup ilaçlar ürikozürük ajanlardır. Ürik asitin renal tübüler reabsorpsiyonunu bloke ederek serum ürik asit düzeyini düşürürler. Tedaviye başlamadan önce 24 saatlik kreatinin klerensi ve idrar ürik asit düzeyi ölçülmelidir. GFR hızı 50 ml/dk'nın altındaki hastalarda ürikozürük ajanlar etkili değildir. Ürik asit düzeyi zaten yüksek (800 mg/24 saat) olan hastalarda urat taşları oluşturma riski nedeniyle önerilmezler.

\*Probenesid: Tofüslü vakaların %75-80'inde etkilidirler. Tedaviye 250 mg (2x1) başlanır, 500-1000 mg'a kadar çıkılabilir. Maksimum doz 3 g/gün'dür. Aspirinle kullanımı ürikozürük etkisini azaltır.

\*Sülfınperazon: Alternatif ilaçtır. 50 mg (1x1) ile başlanır, 100-200 mg'a kadar çıkılabilir. Maksimum doz 800 mg/gün'dür. Özellikle nefrolitiazis (özellikle ürik asit) hikayesi varsa kullanılmalıdır. Sıvı retansiyonu ve kemik iliği supresyonu yapabilir.

\*Benzbromarone: Yapılan çalışmalarda ürik asit atılımının az olduğu kişilerde kullanımın allopürinole göre ürik asit düzeylerini daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir. Günlük doz 100 mg/gün'dür. Allo-

pürinol kullanılmayan hafif renal yetmezlik vakalarında ürisemiyi normal düzeylere getirebilmektedir. Transplante hastalarda siklosporin kullanımına bağlı ortaya çıkan gut ve hiperürisemi vakalarında tedavide kullanılmaktadır. İzole karaciğer toksisitesi bildirilmiştir.

### **Asemptomatik hiperürisemi tedavi edilmeli midir?**

Hiperürisemi obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin rezistansı, koroner kalp hastalığı, aşırı alkalmı, ilaç kullanımı, renal hastalık ve renal taş ile ilişkili olabilir. Bu durumların önlenmesi hiperürisemi gelişim riskini azaltır. Asemptomatik ürisemide bazı durumlar hariç ilaç tedavisine ihtiyaç yoktur. Bunlar akut ürik asit nefropatisine yol açan tümör lizis sendromu, famiyal ürik asit aşırı yapımı ve famiyal jüvenil hiperürisemik nefropatidir.

### **Üriner urat atılımının ölçümünün rolü nedir?**

Gut vakalarının %90'dan fazlasında bozulmuş urat klerensi, %10'undan azında ürik asit aşırı yapımı vardır. Hiperüriseminin sebeplerini ve diyet faktörlerinin hastalarda rolünü anlamak için normal ve düşük pürin diyeti içeren periyotlarda 24 saat üriner urat atılımı ölçümü yapılabilir. Pratikte bu bilgi düşük urat atılımı olan hastalarda ürikozürük terapi allopürinole tercih edilecekse veya diyet önerileri değiştirilecekse önemlidir.

## **2. KALSİYUM PİROFOSFAT DEPO HASTALIĞI (KPDH)**

Kalsiyum pirofosfat kristallerinin eklem kırırdağı, sinovyum ve periartiküler dokularda çökmesiyle meydana gelen psödogut, genellikle monoartiküler başlar, fakat poliartiküler de olabilir. Çoğunlukla idiopatikdir. Yaşlanmayla ve bazı metabolik hastalıklarla ilişkili olabilir. Yetişkin



nüfusun %5'ini, 80 yaş üzerindeki nüfusun %20'sini etkiler. Kondrokalsinozis, kristallerin kırıkta çökmesiyle oluşur.

## Klinik Tablo

KPDH;

1. Belirgin bir sekel olmaksızın ortaya çıkabilir.
2. Osteoartritle ilişkili ortaya çıkabilir, fakat kristallerin rolü bu hastalıkta belirgin değildir.
3. Akut inflamasyona yol açar.
4. Kronik inflamasyonla veya deskruktif artritle ortaya çıkabilir.

Diz, el bileği, ayak bileği tutulumuyla seyreden akut inflamasyonda KPDH'dan şüphelenilmelidir. Gut hastalığının tersine nadiren 1. metatarsofalangeal eklem tutulur.

KPDH tümoral depozitleri inflamasyon ve kemik destrüksiyonlarına yol açabilir. Eğer el bileği tutulumu varsa tendon rüptürü veya karpal tünel sendromu ile sonuçlanabilir. Bilek KPDH depolanması bulunan hastada çok nadir olarak scapholunate ilerlemiş kollapsı görülebilir. KPDH depozitleri vertebralarda sık olarak ligamentum flavumu (%25 hasta kanal stenozundan dolayı dekompresif laminektomiye gider) ve intervertebral diski tutar. Bu durumda %16 ön lumbal füzyon olur. Akut sakroiliak veya boyun ağrısı, ateş veya kompresif myelopatiye yol açar.

## Laboratuvar Bulguları

### Kristalin Tanımlanması

Kristalin sinovyal sıvıda rutin incelemesi yetersizdir. Sinovyal sıvıda tespiti urat kristallerine kıyasla zordur. Bazen ışık mikroskopisi kullanılarak görülebilirler. Polarizasyon özelliklerinden çok morfolojileri ile ayrılırlar.

## Radyolojik görünüm

KPDH birikiminin tipik radyolojik özelliği dizin (klinik ve radyolojik olarak en sık tutulan alan) içinde ve etrafında kalsifikasyondur. Osteoartrite benzerdir; fakat belirgin patellofemoral tutulum, subkondral kist formasyonu ve progresif özellik mevcut. Daha az sıklıkla menisküs (%88, K>E), hyalin kırık (%73, E=K), tendonlar özellikle gastrokinemius, aşil ve quadriceps tutulumu rastlanılır. MRG artiküler kartilaj tutulumunda büyük kolaylık sağlar; fakat menisküs tutulumunda etkinliği sınırlıdır.

Kalsiyum kristali ilişkili artropatilerin tanı ve doğrulanmasından sonra;

1. Sebebi açıklanmalı,
2. Non-artiküler sekelin ve nadiren gelişen eklem hastalıklarının önlenmesi amacıyla ilişkili hastalıkların saptanması ve tedavisi yapılmalıdır.

## KPDH ile ilişkili hastalıkların taranması:

Kalsiyum pirofosfat depolanması genelde sporadiktir. Kadınlarda siktir ve yaşla artış gösterir. Bu hastalık primer grup olarak sınıflanan idiopatik ve kalımsal nitelikli olguların yanı sıra sekonder nedenler diye adlandırılan durumlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Sekonder nedenler: hiperparatiroidizm, hipotiroidizm, hemokromatozis, hipofosfatazy, hipomagnezemi, Wilson hastalığı, okronozis, diabetes mellitus ve Paget hastalığıdır.

## Tedavi

Akut psödogut ataklarının tedavisinde indometazin veya diğer non-steroid antiinflamatuar ilaçlar kullanılır. Oral kolşisin akut gut artritindeki gibi etkili değildir. Sinovyal sıvının aspirasyonu ve intraartiküler kortikosteroid özellikle büyük eklem tutulumu olduğunda endikedir. Tekrarla-

yan ataklar olduğunda ve NSAİİ'lere cevap alınmadığında kısa süreli ve kademeli olarak azalan dozlarda 30-40 mg oral prednizon gerekebilir. Uzun süreli ve 0,6-1,2 mg/gün dozunda kolşisin kullanımı tekrarlayıcı psödogut ataklarını azaltmada etkilidir.

Kronik hafif eklem bulguları, düşük doz aspirin veya diğer NSAİİ'ler ile kontrol edilebilir. Kronik ve tekrarlayıcı eklem efüzyonları veya hemartrozu olan hastalarda radiokolloid (Yttrium 90) verilmesi semptomları belli bir süre düzeltebilir. Destruktif form veya epifizyel displazi ile ilerleyici dejeneratif eklem bulguları olan olgularda ise artroplasti yapılabilir.

### **3. TEMEL KALSİYUM FOSFAT KRİSTALLERİ**

Bunlar özellikle periartiküler tendonlar, intervertebral diskler ve kıkırdak dahil eklem içi dokularda birikirler. Bunlardan en sık görülen formu erişkinlerde omuz eklemine bir veya iki taraflı olarak periartiküler kalsifikasyonudur ve sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Eklem içinde birikim kronik eklem hasarına yol açarsa da bazıları normal eklem kıkırdağında da bulunur. Aslında bu kristallerin eklem ve çevresinde birikmesiyle romatizmal hastalıkların etyopatogenezi arasındaki ilişkiler karmaşıktır ve tam anlaşılmış değildir.

#### **Laboratuvar Bulguları**

Temel kalsiyum fosfat kristalleri polarize ışık mikroskopuyla saptanamazlar. Parlak, brifejerans göstermeyen, düzensiz intrasitoplazmik inklüzyonlar bu kristallerin oluşturduğu kümeler olabilir. Bu kümelelerin doku ve sıvılarda gösterilmesi için değişik boyalar denenmiştir. Bunların en popüler olanı alizarin kırmızı S'dir. Ancak bu boya kristale özgü olmayıp yanlış

pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Bu kristallerin gösterilmesinde en kesin yol tozunun veya kristalin diffraksiyon paterninin elde edilmesidir. Bunun için önce kristalin doku veya sıvıdan ekstraksiyonu ve sonra birikintinin x-ray pudra difraksiyonu yöntemiyle incelenmesidir.

#### **Klinik Tablo**

Periartiküler tutulum sık görülür. Özellikle omuz, supraspinatus tendonun ve subakromiyal bursa olmak üzere kalsifik tendinit en sık görülen formudur.

**Akut Artiküler İnflamasyon:** TKFK küçük veya büyük eklemlerde akut sinovite yol açabilir. Bu eklemlerdeki sıvının azlığı kristallerin saptanmasını zorlaştırdığından, tanı koymak güçtür ve klinikte çoğu kez atlanır. El parmaklarında erozif değişikliklere kadar giden kronik inflamatuvar monoartrit gelişebilmektedir.

**Osteoartritis:** TKFK osteoartritle birlikte oldukça sık rastlanır. Osteoartritislilerin %30-60'ında sinovyal sıvıda saptanır. Radyolojik olarak saptanan eklem hasarının derecesiyle bu partiküllerin bulunuşu arasında ilişki saptanmıştır.

**Büyük Eklemlerin Destruktif Artropatileri:** Yaşlı hastalarda ve özellikle kadınlarda sıktır. Daha çok omuz eklemine tutar (Milwaukee omuzu). Hastalar eklemde ağrı, şişme ve eklem hareket ettirilememesi gibi yakınmalarla doktora başvururlar. Aspirasyonda bol miktarda ve kanlı olma olasılığı yüksek sinovyal sıvı alınır. İçinde bolca TKFK kristalleri az miktarda mononükleer hücre bulunur. Tedavisi zordur, analjezikler ve antiinflamatuvar tedavi kısmen yarar sağlayabilir. Aspirasyon ve lokal enjeksiyonlar geçici yarar sağlar.

## 4. LİPİD KRİSTALLERİ

### Kolestrol Kristalleri

Bu kristaller romatoid artrit (RA), SLE, ankilozan spondilit, dejeneratif eklem hastalığı, hiperbetalipoproteinemi ve kronik tofuslü gut olgularında eklem sıvılarında, bursa ve tendonlarda saptanabilir.

### Sıvı Lipid Kristalleri

Bu sıvı kristaller, fosfolipid ve diğer polar moleküller tarafından oluşturulurlar. Sıklıkla RA'li hastalarda veya akut olekranon bursiti, pigmente villonodüler sinovit gibi diğer kronik artropatilerde sinovyal ve bursal sıvılarda saptanırlar. Özellikle diz ekleminde olmak üzere akut monoartiküler sinovitle kendini gösterir.

### Diğer Lipid Kristalleri

Yeni doğanın deri yağ nekrozu, geniş kemik kistli osteoartrit, hemartroz gibi durumlarda yağ asitlerinden oluştuğu sanılan lipid kristalleri saptanabilmektedir.

## 5. KALSİYUM OKZALAT KRİSTALLERİ

Kalsiyum okzalat kristalleri kas ve iskelet sistemlerinde birikebilirler. Primer okzaluride; okzalat aşırı yapımı veya alımının artması sonucunda kristalleşerek tendon kılıflarında eklemde ya da kemikte, periartiküler dokularda birikerek artrit veya tenosinovitise yol açarlar. Sekonder okzaluride ise kronik böbrek yetmezliği (özellikle hemodiyaliz hastaları) ve destek amacıyla C vitamini verilenlerde görülür.

## 6. PROTEİN KRİSTALLERİ

### Kriyoglobulin Kristalleri

Multipl myelomada kriyoglobülin kristalleri plazma hücresi içinde kristalleşebilir. Sinovite neden olunca sinovial sıvıda saptanırlar. Eroziyon, kronik simetrik küçük eklemleri tutan epizodik artritler ve vaskülitlerle beraber poliartrit yapabilir.

### Charcot Leyden Kristalleri

Astımlı hastaların balgamında, eozinofilin sitoplazmasında bulunan bu kristaller hipereozinofililerde, paraziter hastalıkları olan kişilerin dışkılarında, eozinofilik sinovitisli kişilerin sinovyal sıvılarında saptanırlar. Hastalarda alerjik semptomlarla birlikte minör travmaları izleyen, daha çok dize yerleşen ağrısız bir monoartrit saptanır.

### Hemoglobin ve Hematoidin Kristalleri

Hemoglobinin düşük oksijenli ortamda yıkımıyla oluşurlar. Hematom ve hemartrozda, orak hücreli anemili kişilerde nadirde olsa sinovyal sıvıda saptanırlar.

## 7. SİSTİN KRİSTALLERİ

Sistinosis, sistinin retikuloendotelial sistemde birikmesiyle karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik semptomları daha çok kemiklerde birikimine bağlı ortaya çıkar. Artrit görülen olgularda ise sinovyal sıvılarda bu kristaller gösterilememiştir.

## 8. KSANTİN KRİSTALLERİ

Ksantin oksidaz enzimi eksikliğine bağlı olan, ender bir pürin metabolizma bozukluğudur. Hipotiroidi ile karakterizedir. Ksantin kristalleri kaslarda birikince semptom verir. Böbrek taşı yanında guta benzer akut artrit yapabilir.

## 9. YABANCI CİSİM SİNOVİTLERİ

Ekleme ya da civar dokulara delerek girebilecek birçok parçacık o bölgeyi infekte ederek veya yabancı cisim reaksiyonu ile monoartiküler sinovit, tenosinovit veya selülit yapabilir. Klinik olarak giriş yerinde akut bir ağrıya başlar. Birkaç gün sonra sinovit ortaya çıkar. Periartiküler şişme ve sinovyal kalınlaşma, efüzyon görülebilir. Daktilit en sık

görülür. Bazen tekrarlayıcı kronik form alabilir. Lökosit, sedimentasyon normaldir. Radyodens partikülleri radyolojik olarak saptayabiliriz. Ultrason, MRG, artroskopisi tanı için faydalı tekniklerdir. Tabloda yabancı cisim sinoviyine yol açabilen partiküller belirtilmiştir.

**Tablo 2: Yabancı cisim sinoviyi yapan partiküller**

- Sebzelere
- Bitki dikenleri
  - Hurma
  - Karaçalı
  - Gül, avize ağacı, alıç, begonvil
- Ahşap kıymıkları
- Nişasta
- Deniz ürünleri, yengeç, deniz kestanesi dikenleri, balık kılıcı
- Mineraller: taş, çakıl, kum, silis, tuğla parçaları,
- Metaller: Vitalyum, kurşun, çelik
- Diğerleri: Silikon, cam, fiberglas, polietilen, plastik, lastik, tabancayla atılan boyalar

8. *Identification of crystals in synovial fluid, Ann Rheum Dis 1999; 58: 261-263.*
9. *Dieppe P, Swan A. The identification of crystals in synovial fluid. University of Bristol, 1998.*
10. *Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low grade inflammation in the synovial fluid of untreated gout. Arthritis Rheum 1991; 34: 141-5.*
11. *Rakel and Bope Conn's current therapy 2004, section 8: 617-622.*
12. *Siegel LB et al. Comparison of adrenocorticotropic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. J Rheumatol 1994; 21: 1325-7.*
13. *Graff GD et al. Systemic steroid therapy for acute gout. Semin Arthritis Rheum 190; 19: 329-36.*
14. *Yu T. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout. Semin Arthritis Rheum 1992; 12: 256-64.*

**Referanslar:**

1. *Terkeltaub RA. Gout and mechanisms of crystal induced inflammation. Current Opin Rheumatol 1993; 5: 510-6.*
2. *Arthritis and Allied Condition, 2001. p.2329.*
3. *Sells LL, German DC; An update on gout. Bull Rheum Dis 43; 4, 1994.*
4. *Pascual E. The diagnosis of gout and CPPD crystal arthropathy. Br J Rheumatol 1996; 35: 306-8.*
5. *Janson RW; Gout. Rheumatology Secrets, 1997; p:265.*
6. *Pascual E. Management of crystal arthritis Rheumatology 1999; 38: 912-916.*
7. *Carpenter MT; Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. Rheumatology secrets. 1997; p:272.*