

# Antitüberküloz İlaç Kullanımıyla Poliartiküler Forma Dönüşen Gut Vakasında Rehabilitasyonun Başarısı

## The Success of Rehabilitation in a Case with Transformed Polyarticular Gout Disease After Antituberculosis Drugs: Case Report

Şule ŞAHİN ONAT,<sup>a</sup>  
Derya YUMUŞAK KARACİF,<sup>a</sup>  
Tuba ALIŞKAN TÜRKBEY,<sup>a</sup>  
Sibel ÖZBUDAK DEMİR,<sup>a</sup>  
Alper Murat ULAŞLI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,  
Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 26.12.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Derya YUMUŞAK KARACİF  
Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
derya24160@hotmail.com

**ÖZET** Gut hiperürisemi; tekrarlayıcı akut artrit atakları ile seyreden, eklemlerde monosodyum urat kristallerinin biriktiği bir hastalıktır. Gut kliniği, iş gücü kaybı ve dizabiliteye sebep olması açısından önemlidir. Obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, alkol, kan ürik asit düzeyini yükselten ilaçlar, kırmızı et ve deniz ürünleri gut için risk faktörleridir. Gutu alevlendiren en yaygın ilaçlar diüretikler (tiazid ve loop diüretikler), salisilatlar, pirazinamid ve etambutoldür. Kilo verme, diyet değişiklikleri, hipertansiyon kontrolü gibi yaşam tarzı düzenlemeleri ve medikal tedavi gut tedavisinde önemlidir. Bununla birlikte, rehabilitasyon programının yararları göz ardı edilemez. Burada antitüberküloz tedavi süresince gut atağı geçiren, kronik gutlu bir erkek olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Gut; tüberküloz; rehabilitasyon

**ABSTRACT** Gout is characterized by hyperuricemia, recurrent attacks of acute arthritis and accumulation of monosodium urate crystals in the joints. Clinical presentation of gout is important because of the work loss and caused disability. Obesity, hypertension, hyperlipidemia, alcohol, ingestion of drugs which elevate serum urate concentration, red meat and seafood are the risk factors for gout. The most common agents that can promote flares of gout are diuretics (thiazide and loop diuretics), salicylates, pyrazinamide, ethambutol. Lifestyle modifications, including weight loss, dietary changes, hypertension control, and medical treatment are important of gout treatment. At the same time benefits of rehabilitation program can not be ignored. In this article, we report the case of a male patient with chronic gout, who had a acute gout episode during antituberculosis treatment.

**Keywords:** Gout; tuberculosis; rehabilitation

J PMR Sci 2017;20(3):150-4

Gut, monosodyum urat (MSÜ) kristallerinin artiküler ve/veya periartiküler dokuda birikimi sonucunda oluşan artrit, yumuşak doku kitleleri, böbrek taşları ve urat nefropatisi ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1</sup> Gut prevalansı; farklılaşan yaşam tarzı değişiklikleri, artan obezite, metabolik sendrom ve hiperürisemiye neden olan ilaçların kullanımı ve yaşam süresinin uzamasıyla her geçen gün artmaktadır.<sup>2</sup>

Gutun doğal seyri; asemptomatik hiperürisemi, akut gut artrit, interkritik dönem ve kronik artrit olarak dört farklı evre ile karakterizedir. Asemptomatik hiperürisemi serum ürik asit seviyesinin  $\geq 6,8$  mg/dL olmasıyla birlikte klinik bulgu izlenmemesidir.<sup>3</sup> Akut gut artrit, en sık birinci

metatarsofalangeal (MTF) eklemde olmak üzere MSÜ kristallerinin yol açtığı sinovit tablosudur. Klasik olarak hastaların %70'inde monoartrit olarak ortaya çıkmaktadır. İnterkritikal dönem; akut gut atakları arasındaki semptomsuz dönemi tanımlamaktadır. Kronik gut; oligo/poliartiküler ataklar, eklem deformiteleri, tofus ve ürolitiaz ile karakterizedir.<sup>4</sup> Eklem deformiteleri bulunan kronik gutlu hastaların, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık olması durumunda rehabilitasyon ihtiyacı doğmaktadır.

Hiperürisemi, genetik yatkınlık, diyet, ilaçlar, komorbiditeler ve kurşun maruziyeti gut gelişimi için majör risk faktörleridir. Pek çok ilacın renal ürik asit atılımını azaltıp, serum ürik asit seviyesini artırarak gut gelişim riskini artırdığı bilinmektedir.<sup>5</sup> Bunlardan iki ayrı anti-tüberküloz ilacı olan pirazinamid ve etambutolün hiperürisemiye indüklediği rapor edilmiştir.<sup>6-8</sup> Bu ilaçların kullanımıyla daha önce gut tanısı olmayan kişilerde gut gelişiminin, bilinen gut tanısı olan kişilerde ise akut gut ataklarının görüldüğü olgular literatürde mevcuttur.<sup>6-11</sup>

Bu çalışmada, antitüberküloz ilaç kullanımı sonrasında poliartiküler forma dönüşen kronik gutlu bir hastadaki rehabilitasyon programının başarısı sunularak, gut tanısı olan hastaların holostik bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Elli üç yaşındaki erkek olgu, yürüyememe şikâyetiyle başvurdu. Alınan anamnezinde, ilk olarak 10 yıl önce sol ayak birinci MTF eklemde ve sonrasında da muhtelif zamanlarda her iki ayak bileğinde, dizler ve dirseklerde kızarıklık, şişlik, ağrı şikâyetlerinin olduğu ve üç yıl önce gut tanısı olarak kolşisin 1 g/gün ve allopürinol 150 mg/gün olacak şekilde medikal tedavisinin düzenlendiği öğrenildi. Olgunun medikal tedavisi başladıktan sonra da sol MTF eklemde, sol ayak bileğinde ve sağ dizde monoartrit geliştiği öğrenildi. Bir buçuk yıl önce nefes darlığı, öksürük, hâlsizlik şikâyetleriyle gelen olguya; akciğer tüberkülozu tanısıyla iki ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve

bunu müteakiben dört ay izoniazid ve rifampisin verilmiş idi. Bu ilaçları aldıktan 1,5 ay sonra olguda; MTF, metakarpofalangeal (MKF), her iki ayak bileği, dirsek ve dizlerde artrit tablosu gelişmiştir. Olgu, ağrı ve hareket kısıtlılığı nedeni ile yürüyemez duruma gelmiştir. Akut poliartiküler gut atağı düşünülerek 40 mg/gün metilprednizolon tedavisi eklenmiş ve 10 günde eklemdeki ağrı, kızarıklık şikâyetleri gerilemiştir. Fakat, eklemdeki hareket kısıtlılığı ve immobilizasyon nedeni ile olgunun ambulasyonu sağlanamamıştır. Olgunun öz geçmişinde nefrolitiaz ve hipertansiyon bulunmakta idi. Soy geçmişinde özellik yoktu. Sistemik muayenesi normal ve beden kitle indeksi (BKİ): 38 idi. Nörolojik muayenede kraniyal sinirler intakt, motor ve duyu muayenesinde patoloji saptanmamış idi. Derin tendon refleksleri normoaktif, patolojik reflekse rastlanmamıştır. Kas-iskelet sistemi muayenesinde, eklem hareket açıklığı sağ dizde 40°-150°, sol dizde 25°-150° idi. Sol birinci MTF eklemde palpasyonla hassasiyeti mevcuttu. Akut artrit bulgusu yoktu. Olgunun fonksiyonel ambulasyon sınıflaması (FAS) 0, fonksiyonel bağımsızlık ölçüm indeksi (FBÖ) 93 idi. Yapılan laboratuvar incelemesinde eritrosit sedimentasyon hızı: 20 mm/saat, C-reaktif protein:0,5 mg/L, beyaz küre:4.400/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 11,7 g/dL, trombosit: 146.000 K/uL, açlık kan şekeri: 80 mg/dL, üre:25 mg/dL, ürik asit: 7 mg/dL, kreatinin: 1,2 mg/dL, kreatinin klerensi:53,7 mL/dk, HbA1C:5,3 mg/L, elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testleri, lipit paneli, tam idrar tetkiki normal idi. Yirmi dört saatlik idrarda ürik asit:445,5 mg/gün olarak hesaplandı. Olgunun diz grafisinde bilateral medial eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, femur lateral kondillerinde osteofitler, her iki el grafisinde eklem aralıklarının korunduğu, kortikal kemikte oval, kenarları sklerotik erozyonlar, her iki ayakta interfalangeal eklemlerin difüz daraldığı, MTF eklemde erozyon, sağ ayakta epin kalkanei, torakolomber grafide lomber lordozun azaldığı, torakal kifozun arttığı gözlemlendi. Olgunun, 7-14 MHz ile lineer prob ile yapılan kas-iskelet sistemi B-mode incelemesinde; her iki dizinde eklemde sıvı artışı, sinovyal hipertrofik değişiklikler, sağ elde ikinci MKF eklemdeki erozyon, sağ birinci MTF

eklemlerde erozyon, sağ ayakta plantar fasiit, sol dizde “double-contour sign” (kristal depozitleri) izlendi (Şekil A-D). Osteoporozla yönelik istenen kemik dansitometri incelemesinde L1-L4 T-skoru -1,9, femur boyun T-skoru -2,4 idi.

Diyet modifikasyonu ile olgunun 45 gün sonunda BKİ'si 37 oldu. Olgu, 30 seans rehabilitasyon programına alındı; eklem hareket açıklığı egzersizleri, her iki diz ve kalça fleksör grup kaslarına ılık sıcak paket uygulamasını takiben diz, kalça

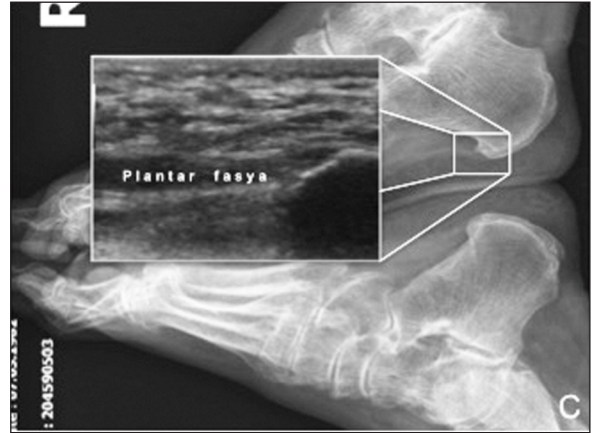
ve sırt ekstansör grup kaslarına germe egzersizleri verildi. Özellikle quadriceps ve kalçanın ekstansör kaslarına rezistif egzersiz ve fonksiyonel elektrik stimülasyonu uygulanan olguya, kor stabilizasyon egzersizleri verildi, proprioseptif rehabilitasyon programına alındı. Olgu; torakal kifoz belirginleşmiş, lomber lordoz düzleşmiş, her iki kalça ve diz fleksiyon pozisyonunda paralel barda ayağa kaldırıldı. Yukarıdaki programına ek olarak, postür ve denge eğitimi sonrasında önce yürüteç ile sonrasında bir çift kenedyen ile aşamalı olarak yürüme eğitimine geçildi. Mevcut eklem hareket açıklığı içerisinde quadriceps izokinetik egzersizleri çalıştırıldı. Olgu, egzersiz kapasitesi maksimum kalp hızının %55'i olacak şekilde orta şiddette 30 dk 5 gün/hafta yürüyüş bandında aerobik egzersiz prog-



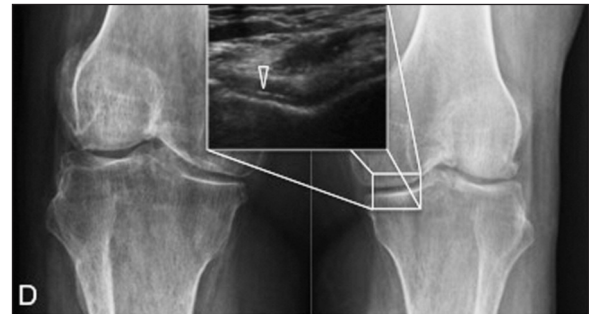
**ŞEKİL 1A:** Ön-arka el radyografisinde sağ bir ve ikinci MKF, sol üçüncü PIF eklemlerinde erozyon (oklar), küçük resimde, ikinci MKF eklemlerindeki erozyonun sonografik görüntüsü izlenmektedir.



**ŞEKİL 1B:** Ön-arka ayak radyografisinde her iki interfalangeal eklemlerde difüz daralma (siyah asteriksler), sağ ikinci metatarsofalangeal eklemlerindeki erozyon ve küçük resimde bu erozyonun (içi boş ok) sonografik görüntüsü izlenmektedir.



**ŞEKİL 1C:** Ayak yan grafisinde sağ topuğunda epin kalkanei ve küçük görüntüde sonografik olarak plantar fasiyadaki kalınlaşma ve hipoekojenite gözlenmektedir.



**ŞEKİL 1D:** Ön-arka diz grafisinde sağ dizde daha belirgin olmak üzere medial eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, femoral kondil laterallerinde osteofitik değişimler ve küçük görüntüde interkondiler hiyalin kıvrımda MSU kristallerinin birikimiyle olan 'double-contour sign' (içi boş ok) izlenmektedir.

ramına alındı. Rehabilitasyon programı sonunda; diz eklem hareket açıklığı sağda 10°-150°, solda 5°-150°, FAS'si 3 ve FBÖ'sü 115 oldu. Olgu, bir çift kenedyen ile dik postürde ambule hâlde taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Gutta MSÜ kristallerinin eklem ve yumuşak dokularda "danger signals" olarak inflamatuvar yolağı tetiklemesi ve inflamazom kompleksinin oluşmasıyla interlökin-1 $\beta$  ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin salınmasıyla doku hasarı oluşmaktadır.<sup>3</sup> MSÜ kristallerinin bunu gerçekleştirmelerindeki en önemli risk faktörü olan hiperürisemi, primer olarak ürik asit metabolizmasındaki hatalardan veya ürik asidin fraksiyonel klerensinde izole renal tübüler defektten kaynaklanmaktadır.<sup>3</sup> Sekonder olarak ise nükleik asitlerin döngüsünü etkileyen veya ürik asidin atılımındaki edinsel durumlardan kaynaklanmaktadır. Bunlara örnek olarak; miyeloproliferatif, lenfoproliferatif hastalıklar, hemolitik anemi, psöriyaz, kurşun nefropatisi ve sıklıkla ilaçlar (tia-zid grubu diüretikler, furosemid, etambutol, pirazinamid, siklosporin, düşük doz salisilatlar) gösterilmektedir.<sup>12</sup>

Etambutol ve pirazinamid kullanımının ürik asit seviyesini yükselttiği, böbrek yetmezliğine kadar gidebilen sonuçlar doğurduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>6-8</sup> Pirazinamid, urat retansiyonu yapan güçlü bir ajan olup, 300 mg/gün dozu urat klerensinde %80'den fazla azalmaya neden olmaktadır.<sup>13</sup> Metaboliti olan pirazinoik asit ksantin oksidaz tarafından okside edilmekte ve bu durum hiperürisemik etkiden sorumlu görünmektedir. Pirazinamid ile tedavi edilen hastaların (tek başına veya kombine) %43-100'ünde hiperürisemi görülmektedir.<sup>7,14</sup> Dahası pirazinamid alımı hastalardaki gut atakları ile de ilişkilidir.<sup>6,11</sup> Etambutol de renal ürik asit klerensini azaltarak hiperürisemiye neden olabilmektedir, ancak bu etki pirazinamide göre daha az sıklıkta ve daha düşük dereceldedir.<sup>6</sup> Bu ilaçların hastalarda hiperürisemiye yol açtığını gösteren anektodal vaka sunumları mevcuttur.<sup>10,15-17</sup> Bir olgu sunumunda, pirazinamid kullanımı sonrası 32. günde akut gut artriti geliştiği gösterilmiştir.<sup>16</sup> Hatta çocuk hastalarda antitüberküloz

ilaçların kullanımıyla ilgili bir çalışmada, bu ilaçları kullanan 23 çocuğun 7 yıllık izleminde, 14'ünde hiperürisemi olduğu ve bu ilacı kullanan hastaların serum ürik asit seviyelerinin sıkı takip edilmesi gerektiği önerilmiştir.<sup>18</sup> Nitekim, bilinen gut hastalığı olan olgumuzda, pirazinamid ve etambutolu içeren kombine antitüberküloz ilaç tedavisi poliartiküler gut atağına yol açarak, olgunun dizabilitesini artırmış ve yürüyemez hale gelmesine yol açmıştır.

Gutun kesin tanısı için MSÜ kristallerinin eklem sıvısında gösterilmesi meşakkatli ve ekipman gerektiren bir işlem olduğundan konvansiyonel radyografiler yanında ultrasonografi ve çift enerjili bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme tekniklerinin önemi daha da artmıştır.<sup>3,19</sup> Hatta son zamanlarda "Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials" gut grubu tarafından, kronik gutlu hastalarda farklı görüntüleme tekniklerinin sonuçları incelenmiş ve ultrasonun noninvaziv, kolay ulaşılabilir, radyasyon içermeyen ve ucuz bir yöntem olduğu için diğer tekniklerden daha üstün olduğu ifade edilmiştir.<sup>20</sup> Gutun ultrasonografik bulguları nonspesifik olarak eklemde sıvı artışı, sinovyal hipertrofi, erozyonlar; spesifik olarak da "double-contour" işareti, hipoekoik bulutlanma şeklinde kristal agregatları ve tofüstür.<sup>3</sup> Olgumuzun ultrasonografik incelemesinde MTF ve MKF eklemlerindeki erozyonlarla birlikte, her iki dizde sinovyal sıvı artışıyla birlikte sinovyal katlantıların olduğu hipertrofik değişiklikler, sol dizde "double-contour" işareti görülmüştür.

Hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, hiperürisemi yapan ilaçların kullanımı gut için en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada gutlu hastaların %44'ünde, genel populasyonun %5'inde metabolik sendrom saptanmıştır.<sup>21</sup> Bundan dolayı da gutun tedavisinde temel nokta kişinin diyet ve yaşam tarzında değişiklikler yapmasını içeren hasta eğitimidir. Hastanın obez ise zayıflaması, diyetini kontrol altına alması, alkol tüketimini sınırlandırması gerekmektedir. Alkol (özellikle bira), et ve deniz ürünleri, fruktoz gut riskini artırır iken; kahve, süt ürünleri, C vitamini, kiraz, sebze proteini gut riskini azaltmaktadır.<sup>22</sup> Olgumuzda da



obezite ve hipertansiyona yönelik diyet düzenlemesiyle zayıflama sağlanmıştır. Kronik gutlu hastalarda ürat düşürücü tedavi rekürrens gut atakları, artropatisi, tofusü olan veya gutun radyolojik değişikliklerinin olduğu hastalarda endikedir. Bu tedavide ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol, oksipürinol, febüksostat veya ürikozürük tedavi olan probenezid, benzbromoran, sülfipirazon seçilebilmektedir.<sup>12</sup> Olgumuzda tofus olmamakla birlikte, kronik artropati ve gutun radyolojik değişiklikleri mevcut idi. Yirmi dört saatlik idrarda ürik asit atılımı normal ve ürolitiaz öyküsü olduğundan kolşisin 1 g/gün, allopürinol 150 mg/gün kullanılmıştır.

Gut tedavisinde medikal tedavinin yanı sıra rehabilitasyon programının yeri yadsınmamaktadır. Özellikle eklem deformiteleri olan poliaritiküler formdaki kronik gutlu hastalar, fizik tedavi ve rehabilitasyon programına ihtiyaç duymaktadırlar ve başka branşlardaki hasta izlemlerinde tedavinin rehabilitasyon ayağı ihmal edilmektedir. Daha önceden sadece medikal tedavisi düzenlenen ve 1,5 yıldır yürüyemeyen immobil olgumuzun rehabilitasyon programından sonra postürü düzelmiş, dizlerdeki ekstansiyon kaybı azalmış ve yürümede bağımsızlığı artmıştır. Olgunun yaşam kalitesi ve fonksiyonel ambulasyonunda dramatik bir iyileşme sağlanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Wang W, Xu D, Wang B, Yan S, Wang X, Yin Y, et al. Increased risk of cancer in relation to gout: a review of three prospective cohort studies with 50,358 subjects. *Mediators Inflamm* 2015;2015:680853.
2. Reuss-Borst MA. Hyperuricemia. When and how to treat? *Internist (Berl)* 2016;57(2):194-201.
3. Scirocco C, Rutigliano IM, Finucci A, Iagnocco A. Musculoskeletal ultrasonography in gout. *Med Ultrason* 2015;17(4):535-40.
4. Turgay M. Kristal artropatiler. Düzgün N, editör. *Romatoloji*. Ankara: Pfizer İnflamasyon; 2011. p.282-9.
5. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(11):649-62.
6. Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-induced hyperuricemia. *P T* 2014;39(10):695-715.
7. Gerdan V, Akkoc N, Ucan ES, Bulac Kir S. Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricemia. *Singapore Med J* 2013;54(6):e125-6.
8. Postlethwaite AE, Bartel AG, Kelley WN. Hyperuricemia due to ethambutol. *N Engl J Med* 1972;286(14):761-2.
9. Amodio MI, Bengualid V, Lowy FD. Development of acute gout secondary to pyrazinamide in a patient without a prior history of gout. *DICP* 1990;24(11):1115-6.
10. Rao TP, Schmitt JK. Gout secondary to pyrazinamide and ethambutol. *Va Med Q* 1996;123(4):271.
11. Scott JT. Drug-induced gout. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991;5(1):39-60.
12. Rider TG, Jordan KM. The modern management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):5-14.
13. Gutman AB, Yü TF, Berger L. Renal function in gout. 3. estimation of tubular secretion and reabsorption of uric acid by use of pyrazinamide (pyrazinoic acid). *Am J Med* 1969;47(4):575-92.
14. Sharma TN, Jain NK, Mathur BB, Nanawati V, Sharma GS, Sharma VK. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide therapy. *Ind J Tub* 1981;28(2):92-7.
15. Gupta S, Gupta V, Kapoor B, Kapoor V. Pyrazinamide induced hyperuricaemia presenting as severe bilateral leg cramps. *J Indian Med Assoc* 2007;105(6):341-2.
16. Tosun AK, Koca NT, Karataş GK. Acute gouty arthritis during pyrazinamide treatment: a case report. *Mod Rheumatol* 2004;14(4):306-8.
17. Inoue T, Ikeda N, Kurusawa T, Sato A, Nakatani K, Ikeda T, et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment. *Nihon Kokyoku Gakkai Zasshi* 1999;37(2):115-8.
18. Şişmanlar T, Aslan AT, Budakoğlu I. Is hyperuricemia overlooked when treating pediatric tuberculosis patients with pyrazinamide? *J Trop Pediatr* 2015;61(5):351-6.
19. Öncel G, Öncel D. Dual energy dual source computed tomography technical principles and clinical applications. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2014;7(2):1-11.
20. Grainger R, Dalbeth N, Keen H, Durcan L, Lawrence Edwards N, Perez-Ruiz F, et al. Imaging as an outcome measure in gout studies: report from the OMERACT Gout Working Group. *J Rheumatol* 2015;42(12):2460-4.
21. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2005;20(6):1029-33.
22. MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(4):581-604.