

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**GUT HASTALARINDA ADİPOKİNLER,
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma ÖZER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatih BAYGUTALP

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Fatma ÖZER	Sınav tarihi: 07/11/2023
Anabilim Dalı: FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Fatih BAYGUTALP - 14/06/2021	
Tezin Konusu ve Başlığı : Gut Hastalarında Adipokinler, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi Belirlenme Tarihi : 17/06/2021	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar ☐ Prospektif ☐ Retrospektif ☐ Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ☐ Invitro (Cansız) Çalışmaları ☐ Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezcinin, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; ☒ Kabulüne 1. Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY’nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine) 2. Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY’nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine) ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Akın ERDAL	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Hülya UZKESER	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Fatih BAYGUTALP	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 14.06.2021 tarihli kararı ve 2100152591 sayılı yazısı ile “Gut Hastalarında Adipokinler, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi” konulu tezin araştırma görevlisi Dr. Fatma Özer tarafından Doç. Dr. Fatih Baygutaalp yöneticiliğinde çalışılması uygun görülmüştür. Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 17.06.2021 tarihli 6 nolu oturumun da 44 karar numarası ile kabul edilmiştir ve Klinik Araştırmalar Tıbbi Etik Kurulu'ndan 24.06.2021 tarih, B.30.2.ATA.0.01.00/289 sayılı yazı, 05 nolu toplantı, 86 nolu karar ile etik kurallara uygun görülerek onay alınmıştır. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü tarafından TTU-2021-9631 Proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gut.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Patogenez.....	5
2.1.6. Klinik.....	6
2.1.6.1. Asemptomatik Hiperürisemi.....	6
2.1.6.2. Akut Gut Artriti ve İnterkritik Gut Dönemi	7
2.1.6.3. Kronik Tofüslü Gut	7
2.1.7. Tanı.....	8
2.1.8. Tedavi.....	10
2.1.8.1. Asemptomatik Hiperürisemi Tedavisi.....	10
2.1.8.2. Akut Atak Tedavisi.....	11
2.1.8.2.1. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar	11
2.1.8.2.2. Kolşisin	11
2.1.8.2.3. Kortikosteroidler	12
2.1.8.2.4. Anti IL-1 β Tedavisi	12
2.1.8.3. Atak Proflaksisi	13
2.1.8.4. Antihiperürisemik Tedavi.....	13
2.1.8.4.1. Ksantin Oksidaz İnhibitörleri.....	14

2.1.8.4.1.1. Allopurinol	14
2.1.8.4.1.2. Febuksostat.....	14
2.1.8.4.2. Ürikozürük Ajanlar	15
2.1.8.4.2.1. Probenesid	15
2.1.8.4.2.2. Lesinurad.....	15
2.1.8.4.3. Ürikazlar	16
2.1.8.4.3.1. Rasburikaz.....	16
2.1.8.4.3.2. Peglotikaz.....	16
2.1.8.5. Alevlenme Profilaksisi	17
2.2. Adipokinler.....	17
2.2.1. İrisin.....	17
2.2.2. Resistin	20
2.3. Oksidatif Markerlar	21
2.3.1. Total Oksidan Düzeyi.....	22
2.3.2. Total Antioksidan Düzeyi	23
2.4. İnflamatuar Markerlar	25
2.4.1. İnterlökin-10.....	25
2.4.2. Tümör Nekroz Faktör-Alfa	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hastalar ve Klinik Değerlendirme Parametreleri	28
3.2. Metod	29
3.2.1. Örneklem Alımı.....	29
3.2.2. Biyokimyasal Analizler	30
3.3. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	54
EKLER.....	61
EK-1. Etik Kurul Onayı	61
EK-2. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (İnterkritik Gut Hasta Grubu)	63

EK-3. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı Gönüllüler-Kontrol Grubu)	66
EK-4. Olgu Rapor Formu.....	69



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gut hastalarında hastalığın ilk atak yaptığı eklem.....	34
Şekil 2. Gut hastalarında eşlik eden komorbiditeler	34
Şekil 3. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum glukoz seviyeleri	36
Şekil 4. Gut hastalarında ve kontrol grubunda HbA1c seviyeleri	37
Şekil 5. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum ürik asit seviyeleri	37
Şekil 6. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum lipid profili	38
Şekil 7. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum AST, ALT ve GGT seviyeleri	38
Şekil 8. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum CRP seviyeleri.....	39
Şekil 9. Gut hastalarında ve kontrol grubunda ESH seviyeleri	39
Şekil 10. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum irisin seviyeleri	40
Şekil 11. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum IL-10 seviyeleri	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ACR/EULAR Gut Klasifikasyon Kriterleri	9
Tablo 2. Reaktif Oksijen türleri (ROT)	23
Tablo 3. Enzim Yapısındaki Endojen Antioksidanlar ve Etki Mekanizmaları	24
Tablo 4. Non-enzim Yapıdaki Endojen Antioksidanlar ve Etki Mekanizmaları	24
Tablo 5. Eksojen antioksidanlar	25
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler.....	32
Tablo 7. Hasta grubuna ait klinik özellikler	33
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarına ait hemogram verileri ve grup karşılaştırmaları	35
Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarına ait biyokimyasal veriler ve grup karşılaştırmaları	35

KISALTMALAR DİZİNİ

aa	: Amino asit
ACR	: American College of Rheumatology
AHS	: Allopurinol Hipersensitivite Sendromu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-reaktif Protein
ÇEBT	: Çift Enerjili Bilgisayarlı Tomografi
DGİ	: Düşük Glisemik İndeks
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ESH	: Sedimentasyon
EULAR	: European League Against Rheumatism
FDA	: Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamiltransferaz
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HDL-Kol	: HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein)-kolesterol
HGB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
kDa	: kilodalton
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL-Kol	: LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein)-kolesterol
MetS	: Metabolik Sendrom
Mg	: Magnezyum
MSÜ	: Monosodyum Ürat
MTF	: Metatarsofalangeal

NSAİİ	: Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçlar
OH	: Hidroksil
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PEG	: Polietilen Glikol
PLT	: Platelet
RA	: Romatoid Artrit
RBM	: Resistin Benzeri Moleküller
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
sTNF-a	: Soluble TNF- α
TADE	: TNF- α -Dönüştürücü Enzim
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TG	: Tirgliserid
TK	: Total Kolesterol
tmTNF-a	: Transmembran TNF-a
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TOS	: Total Oksidan Seviye
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Lökosit

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Akın ERDAL olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU, Prof. Dr. Hülya UZKESER, Doç. Dr. Ayhan KUL ve Dr. Öğr. Üye. Bilgehan ÖZTOP hocalarıma ve tezimin her aşamasında akademik katkılarıyla destek ve güvenini her daim hissettiren tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Fatih BAYGUTALP'a,

Tezimin laboratuvar aşamalarındaki tüm işlemlerinde destekleriyle yanımda olan değerli hocam Dr. Öğr. Üye. Muhammet ÇELİK'e ve tezimin istatistik sürecinde akademik deneyimleriyle destek olan değerli hocam Doç. Dr. Nurcan Kılıç BAYGUTALP'a

Çalışmamızı bilimsel araştırma projesi ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine,

Birlikte uyum içerisinde ve keyif alarak çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarım, fizyoterapist, fizik tedavi teknikeri, hemşire, sekreter ve personele,

Her daim beni düşünen ve yanımda olan, eğitim sürecime sonsuz katkılarıyla fedakarlıkta sınır tanımayan sevgili annem Medine UZUN ve sevgili babam Muhyettin UZUN'a; her zaman ve her koşulda bana destek olan sevgili kardeşlerim Neşe TEKİN, Zerrin YALÇIN, Cüneyt UZUN ve Samet UZUN'a;

Sadece tezim sırasında değil; her zaman güler yüzü, sevgisi, ilgisi ve desteğini yanımda hissettiğim, varlığından güç aldığım ve iyi ki varsın dediğim sevgili eşim Uzm. Dr. Faruk ÖZER'e; ümit ve neşe kaynağım, biricik oğlum Metehan'a teşekkür eder, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Fatma ÖZER
Erzurum-2023

ÖZET

Gut Hastalarında Adipokinler, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada gut patogenezinde bazı adipokinler, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, 44 interkritik gut hastası ve 44 sağlıklı olmak üzere toplam 88 gönüllü birey dahil edildi. Tüm katılımcılardan periferik kan numuneleri alınarak serum TOS, TAS, TNF- α , IL-10, irisin ve resistin düzeyleri incelendi. Sonuçlar diğer klinik ve biyokimyasal veriler ile birlikte analiz edildi.

Bulgular: Gut hastalarında sağlıklı gönüllülere göre irisin düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek ve IL-10 düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Hasta ve kontrol gruplarında serum resistin, TNF- α , TOS ve TAS seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızdaki gut hastalarının interkritik dönemde olması ve IL-10 düzeyinin düşük saptanması, gut hastalığının interkritik döneminde subklinik inflamasyon gözlenmediğini ayrıca hastaların kullandıkları kolşisinin IL-10'a etki ederek serum düzeyinde azalmaya neden olabileceğini düşündürmüştür. Bu sonuç IL-10'un, gut hastalığının teşhisi ve tedavisinde kullanılabileceği yönünde umut oluşturmıştır. Çalışmamız, irisinin gut hastalarında değerlendirildiği ilk çalışmadır ve hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre irisin seviyeleri yüksek olarak tespit edilmiştir. İrisinin metabolik hastalıklarda düşük seviyelerde olması beklenmekle beraber, bazı çalışmalarda obezite ile irisin düzeyi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. İrisin-gut ilişkisinin araştırılacağı ileri çalışmalara ve meta-analizlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda resistin, TAS, TOS ve OSI düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış olup, antihiperürisemik tedavinin oksidatif hasar ve metabolizma üzerindeki olumlu etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adipokin, gut, IL-10, irisin, oksidatif stres, resistin, TNF-

α

ABSTRACT

Evaluation of Adipokines, Oxidative Stress, and Inflammation, Markers in Gout Patients

Objective: This study aimed to investigate the role of some adipokines, oxidative stress, and inflammation markers in the pathogenesis of gout.

Method: A total of 88 volunteers, 44 of whom were patients with inter-critical gout and 44 of whom were healthy, were included in the study. Peripheral blood samples were taken from all participants and serum TOS, TAS, TNF- α , IL-10, irisin, and resistin levels were examined. The results were analyzed together with other clinical and biochemical data.

Results: It was seen that the irisin level was significantly higher and IL-10 level was significantly lower in gout patients compared to healthy volunteers. There was no statistically significant difference between serum resistin, TNF- α , TOS, and TAS levels in the patient and control groups.

Conclusion: The fact that gout patients in our study were in the inter-critical period and the IL-10 level was low suggested that subclinical inflammation was not observed in the inter-critical period of gout and that the colchicine used by the patients might affect IL-10 and cause a decrease in serum levels. This result has created hope that IL-10 can be used to diagnose and treat gout. Our study is the first study in which irisin was evaluated in gout patients and irisin levels were found to be higher in the patient group compared to the healthy control group. Although irisin is expected to be at low levels in metabolic diseases, some studies have shown a correlation between obesity and irisin levels. Further studies and meta-analyses are needed to investigate the irisin-gout relationship. In our study, no significant difference was found in the levels of resistin, TAS, TOS, and OSI in the patient and control groups, and it is thought to be due to the positive effects of anti-hyperuricemic treatment on oxidative damage and metabolism.

Keywords: Adipokine, gout, IL-10, irisin, oxidative stress, resistin, TNF- α

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gut hastalığı, hiperürisemiye sekonder olarak eklem içinde ve çevre dokuda monosodyum ürat (MSÜ) kristallerinin birikmesi sonucu gelişen bir hastalıktır. Yaygın olarak birinci metatarsofalangeal (MTF) eklem tutulumu gözlenir ve sıklıkla tekrarlayıcı ağrılı artrit atakları ile karakterizedir (1).

Gut prevalansı %1-6,8 ve insidansı (1000 kişi-yılı başına) 0,58-2,89 arasında değişir. Erkeklerde, yaşlılarda ve bazı etnik gruplarda daha fazla görülür (2).

Gut hastalığının asıl nedeni hiperürisemidir (3). Gut patogenezinde rol alan diğer faktörler ise obezite, alkol, bazı ilaçlar ve komorbid hastalıklardır (4). Genetik mutasyonlar, pürinden zengin gıdaların fazla tüketilmesi de hiperürisemiye katkıda bulunur (1).

Klinikte en sık görülen tablo akut artritir. Akut artrit atağında etkilenen eklemlerde şişlik, kızarıklık ve ısı artışının eşlik ettiği şiddetli ağrı görülür. Ağrı maksimum düzeye yaklaşık 12-24 saatte ulaşır. İlk atak genellikle 3-10 gün içinde kendiliğinden sonlanır ve çoğu hastada bir sonraki атаğa kadar hiçbir belirtinin olmadığı bir zaman aralığı (interkritik dönem) görülür. İlk atak genellikle birinci MTF eklemlerde başlar. Tekrarlayan ataklarda poliartiküler tutulum görülebilir. Tedavi edilmeyen gut hastalarında eklem kısıtlılığı, şişlik, tofus ve deformite gibi kronik belirtiler ortaya çıkabilir. Tofüslü gut, kronik inflamasyona bağlı olarak ürik asit birikimi ve bağ dokuda dejenerasyonla karakterizedir (5).

Gut hastalarında yapılan çalışmalarda, artan serum ürik asit düzeyinin oksidatif strese önemli rol oynadığı ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca gut hastalığına eşlik eden diğer komorbiditelerin de oksidatif stresi artırdığına dair çalışmalar vardır. Oksidatif stres ve kronik inflamasyonun; obezite, diyabetes mellitus (DM) ve KVH gibi patolojilerin gelişmesine yol açan önemli bir faktör olduğu gözlenmiştir (7). Metabolik sendromun (MetS), oksidatif durum ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu gösterilmiş olup MetS'li hastaların oksidatif strese bağlı sorunları yaşama olasılığının daha yüksek olabileceği

belirtilmiştir (8). Komorbiditelerin oksidatif etkisinin gut hastalığındaki sonuçları bilinemediğinden ve ürik asitin prooksidan veya antioksidan özellikte olduğu henüz belirlenemediğinden, gut hastalarında oksidatif stres parametreleri araştırılmaya devam edilmektedir (9).

Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümü tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir ve vücuttaki oksidanların total seviyesinin ölçülmesini sağlar. Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümü ise vücuttaki antioksidanların total seviyesini ölçen bir yöntemdir (10).

Hayvan modelleri ve hastalar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu gut hastalığının inflamasyon mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve intelökin-10 (IL-10) gibi sitokinlerin etkili olduğu gösterilmiştir (11).

Gut hastalarına sıklıkla başka komorbiditeler eşlik eder. Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, obezite veya DM gibi sistemik hastalıklar bu komorbiditeler arasında sayılabilir. Gut hastalığı ve komorbiditeler arasındaki bu metabolik etkiyi değerlendirebilmek için adipokinler (irisin, resistin) araştırılmaktadır (12).

Bu çalışmadaki amacımız gut patogeneze yönelik oksidatif stres belirteçleri; TOS ve TAS, inflamasyon belirteçleri; TNF-alfa ve IL-10 ve metabolik belirteçler; irisin ve resistinin serum düzeylerini tespit etmek ve gut patofizyolojisini bütüncül bir yaklaşımla araştırmaktır. Ayrıca diğer sistemik hastalıklarla olan ilişkisini değerlendirerek pratikte fayda sağlayacak bilgilere ulaşmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gut

2.1.1. Tanım

Gut, pürin metabolizması bozukluğunun veya ürik asit atılımındaki azalmanın neden olduğu hiperürisemi ile doğrudan ilişkili olan, MSÜ kristallerinin eklemler, böbrekler ve cilt altı dokusunda birikmesiyle gelişen, inflamasyon ve doku hasarı ile karakterize bir hastalıktır. Serum ürat konsantrasyonu ile gut hastalığı arasında önemli bir ilişki vardır (11).

2.1.2. Tarihçe

Gut hastalığı ilk olarak milattan önce beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından “*podogra*” olarak tanımlanmış ve toplumun üst sınıflarına özgü bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Tarihteki birçok ünlü ismin gut hastalığı olduğu gözlenmiş olup “kralların hastalığı, hastalıkların kralı” olarak nitelendirilmiştir. Tofüsü ilk tanımlayan kişi Galen olup, gut kelimesini kullanan ilk kişi Chichester Piskoposu'nun papazı olan Randolphus'dur. Gut hastalığının ekleme damla damla düşen zehirden meydana geldiğine inanıldığı için latincedeki gutta (damla) kelimesinden türetilmiştir. İngiliz Doktor Thomas Sydenham ise gut artritinin klinik bulgu ve belirtilerini tanımlamıştır. 20. Yüzyılda polarize ışık mikroskobunun klinik uygulamaya girmesi ve sinoviyal sıvıda ürat kristallerinin gözlenmesiyle gut hastalığının patogenezi aydınlatılmıştır (13, 14).

2.1.3. Epidemiyoloji

Gut hastalığının prevalansı %1-6,8 ve insidansı (1000 kişi-yılı başına) 0,58-2,89 oranındadır (2). Hiperürisemi prevalansı ise popülasyon farklılığına bağlı olarak %2-40 arasında değişmektedir. Gut hastalığı erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görülür. Premenopozal kadınlarda gut hastalığı nadirdir çünkü östrojen, progesteron ve düşük insülin direncinin ürikozürük etkisi vardır. Prevalanstaki bu cinsiyet farklılığı 60

yaşından sonra azalma eğilimindedir (3). Gelişmiş toplumlarda yaşam süresinin uzaması gut hastalığı ile ilişkili olan komorbiditelerin görülme sıklığının artmasına yol açmıştır. Yaşlanan nüfusla ilişkilendirilmiş bir dizi değişen toplumsal eğilim de serum ürik asit düzeyini yükseltmekte ve dolayısıyla gut hastalığı prevalansını arttırmaktadır (15).

Gut prevalansı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Belirli coğrafi bölgelerde, genetik ve çevresel faktörlerin gut hastalığına yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir (15). Gut hastalığının epizodik doğası nedeniyle insidansını ve prevalansını net olarak değerlendirmek yine de zordur (15).

2.1.4. Etiyoloji

Gut hastalığında temel risk faktörü hiperürisemidir. Bir çalışmada, hiperürisemik bireylerin (serum ürat > 6,75 mg/dl) 25 yıldan fazla takibinde gut hastalığı riski erkeklerde %13,3 ve kadınlarda %17,7 olarak bildirilmiştir. Serum ürat düzeyi <6 mg/dl olanlarda ise sırasıyla %2,7 ve %1,9 olarak tespit edilmiştir (2).

Hiperürisemiye neden olan faktörler aşırı ürat üretimi ve/veya azalmış ürat atılımından kaynaklanabilir.

Aşırı ürat üretimi nedenleri;

- Pürinden zengin diyet, alkollü içecek, kırmızı et, sakatat, bazı deniz ürünleri ve tatlandırılmış içecek tüketimi
- Pürin metabolizma bozuklukları; hipoksantin fosforibosiltransferaz eksikliği, fosforibosilpirofosfat sentetaz aşırı aktivitesi, glikoz-6-fosfataz eksikliği
- Hızlı hücre döngüsü; lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif hastalıklar, polisitemia vera, paget hastalığı, psöriasis, tümör lizis, hemoliz, rabdomiyoliz ve egzersiz

Azalmış ürik asit atılımı nedenleri;

- Akut veya kronik böbrek hastalığı
- Metabolik sendrom, asidoz, hipovolemi, sarkoidoz, hiperparatiroidizm, hipotiroidizm,
- İlaç ve toksinler (diüretik, niasin, pirazinamid, etambutol, siklosporin, berilyum, salisilatlar, kurşun, alkol)
- Genetik hastalıklar; Bartter sendromu, Down sendromu (1, 16). Genetik faktörler, ürik asidin aşırı üretimi veya yetersiz atılımı ile ilişkili olabilmektedir.

Ürik asit yüksekliği olan hastaların %75'inde MetS gözlenmiştir (14). Diyabet tanılı hastaların %2-50'sinde hiperürisemi, %0,1-9 arasında gut artriti tespit edilmiştir (17). Gut hastalarının %75-80'inde serum tirgliserid (TG) yüksekliği gözlenmiş olup, TG yüksekliği olan hastalarda ise %80 hiperürisemi tespit edilmiştir (18). Hiperürisemi gut hastalık riskini büyük ölçüde artırmakla beraber tek başına gut tanısı koymak için yetersizdir (2).

2.1.5. Patogeneze

Ürik asit, pürin metabolizması sonucunda oluşan bir metabolittir ve insanlarda bu metabolik yolağın son ürünüdür. Ürik asit, diğer memelilerde ürikaz enzimi ile allantoina dönüştürülerek atılabilmektedir; ancak insanlarda bu enzim olmadığı için üratın vücutta depolanma tehlikesi vardır. Nükleik asitler ve pürin nükleotidlerinden ürik asite kadar giden katabolik basamaklarda hipoksantin ve ksantin meydana gelir. Ksantin ise, ksantin oksidaz enzimi ile katalizlenerek ürik asit oluşur. Pürin metabolizması esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Ürik asidin yaklaşık üçte ikisi böbreklerden üçte biri ise bağırsaklardan atılır. Ürat atılımı esas olarak böbreklerde meydana geldiği için böbrek patolojileri hiperüriseminin %90'nından sorumludur (16, 19).

Ürik asit fizyolojik pH'da iyonize ürat formunda dolaşır ve serum konsantrasyonu denge halindedir. Akut gut artritinde MSÜ kristalleri sinoviyal sıvıya

taşınır ve inflamasyonu başlatır. MSÜ kristallerinin hücrelerle temasından sonra interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), TNF- α ve kemokinler gibi mediatörler salınır. Sinoviyal sıvıdaki nötrofiller urat kristallerini fagosit eder ve kristalin üzerindeki kılıf lizozomal enzimler tarafından parçalanır. Serbest kalan MSÜ kristalleri fagolizozomal membranı parçalar ve böylece lizozomal enzimlerin nötrofil sitoplazmasına salınımına ve nötrofillerin ölümüne sebep olur. Sonuçta tutulan eklem büyüklüğüne, sayısına ve inflamatuvar yanıtın derecesine göre değişen oranlarda IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve S100A gibi sitokinler sistemik dolaşıma geçer. Dolaşıma geçen sitokinler akut faz cevabı oluşturarak ateş ve lökositoya sebep olur. Akut inflamatuvar yanıt kendiliğinden 10-14 gün içerisinde sonlanır. Nötrofillerin apoptozu, kristallerin fagosit edilmesi, spesifik anti-inflamatuvar mediatörlerin salınımı (TGF- β , IL-10, PPAR α , PPAR γ) ve MSÜ kristallerinin apolipoprotein B ve E ile kaplanması gut atağının sonlanmasını sağlar (16, 20).

Akut gut artritinin patogenezi kesin olarak açıklanamamıştır. Son çalışmalarda, kristallere yanıt olarak IL-1 β sitokin üretiminin önemi vurgulanmaktadır. IL-1 β , TNF- α gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin üretiminde etki gösterir (21).

2.1.6. Klinik

Gut hastalığının, asemptomatik hiperürisemi döneminden sonra akut gut artriti, interkritik gut dönemi ve kronik gut artriti olmak üzere üç klinik formu vardır.

2.1.6.1. Asemptomatik Hiperürisemi

Ürik asit düzeyinin yüksek olduğu ve klinik bulguların gözlenmediği dönemdir. Bu dönem gut hastalığı olarak nitelendirilmez, rutin incelemeler sırasında tespit edilebilir. Bu hastaların bir kısmı yaşamlarını asemptomatik olarak sürdürürken bir kısmında gut ve nefrolitiazis gelişebilir.

2.1.6.2. Akut Gut Artriti ve İnterkritik Gut Dönemi

Gut hastalığının en sık gözlenen klinik şekli akut artrittir. Etkilenen eklemdede şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve ağrı gözlenir. Yaklaşık 12-24 saat sonra kliniğin şiddeti maksimum düzeye ulaşır. Ataklar genellikle 3-10 gün içerisinde kendiliğinden geçer ve çoğu hastada bir sonraki atağa kadar hiçbir semptom izlenmez. Bu dönem “‘interkritik dönem”’ olarak isimlendirilir.

İlk atak sıklıkla birinci MTF eklemdede başlar ve tek eklem tutulumu görülür. Tekrarlayan ataklarda poliartiküler tutulum gözlenebilir (1, 5). Poliartriküler tutulum %20’den az oranda ve daha çok kronik gut hastalarında gözlenir.

Hastaların asemptomatik oldukları “‘interkritik dönem”’ de MSÜ kristalleri birikmeye ve tofus oluşturmaya devam eder. İki atak arasında geçen süre değişkendir ve atak tedavisi almayan hastalarda ikinci atak geçirme ihtimali daha yüksektir. Etkili antihiperürisemik tedavi başlanmamış hastalarda yapılan bir çalışmada, ikinci atak gelişme oranı ilk bir yılda %62, ilk iki yılda %78, ilk 10 yılda %93 olarak tespit edilmiştir (22).

Artrit atakları, sinoviyumdaki ürat konsantrasyonunun hızlı yükselmesi veya düşmesi ile ilişkilidir. Sinoviyal konsantrasyonlar ise, serum ürik asit düzeyi ile korelasyon gösterir. Bu nedenle serum ürat düzeyindeki hızlı düşüş atağa neden olabilirken, atak sırasında yapılan tetkiklerde ürik asit değeri normal saptanabilir. Ayrıca lokal travma, alkol kullanımı, bazı ilaç ve gıdaların tüketimi gut atağını tetikleyebilir (23).

2.1.6.3. Kronik Tofüslü Gut

Gut hastaları tedavi edilmediğinde veya altta yatan etkenler ortadan kaldırılmadığında kronik belirtiler ortaya çıkar. Bu kronik belirtilere; eklem kısıtlılığı, şişlik, tofus ve deformite örnek verilebilir. Tofüslü gut; kronik inflmasyon, ürik asit birikimi ve bağ dokuda dejenerasyonla karakterizedir (5).

Kronik gut hastalarının yaklaşık 1/3'ünde tofus oluşur ve biriken tofuslar zamanla kemik erozyonuna neden olur. Tofüsler genellikle kulaklarda, olecranonunda, aşıl tendonunda, prepatellar bursada ve parmak eklemlerinde görülür. Tofüslü gutta genellikle ağrı beklenmez (24).

Kronik gut sonucunda ürat nefropatisi ve nefrolitiasis gelişebilir. Nefrolitiasisin %5-10'unu ürik asit taşları oluşturur (16). Gut hastalarında taş görülme sıklığı serum ürat konsantrasyonuna ve idrarla ürik asit atılım miktarına bağlı olarak artar. Ürat nefropatisi, ürik asit kristallerinin renal kanallarda çökmesi sonucu gelişen akut renal yetmezlik tablosudur.

2.1.7. Tanı

Gut tanısında, etkilenen eklemden aspire edilen sinoviyal sıvıda MSÜ kristallerinin gösterilmesi altın standarttır. Ancak bu yöntemin gerekliliği tartışmalıdır. Çünkü küçük eklemlerden aspirasyon yapılması teknik olarak zor ve hasta için ağrılıdır ayrıca yorumlanması da sonucu etkiler. Günümüzde sinoviyal sıvı analizi olmaksızın semptom ve laboratuvar testlerine dayanan tanı algoritmaları kullanılır. American College of Rheumatology'nin (ACR) ve European League Against Rheumatism'ın (EULAR) desteği ile gut semptomları olan hastaları değerlendirmek için tanı ve sınıflandırma algoritmalarını içeren klinik uygulama kılavuzu geliştirilmiştir (Tablo 1). Gut semptomları olan hastaları değerlendirmek için çift enerjili bilgisayarlı tomografi (ÇEBT) ve ultrasonografi (USG) kullanılabilir (24).

Tablo 1. ACR/EULAR Gut Klasifikasyon Kriterleri (25)

	Kategoriler	Puan
1.Adım: Giriş kriteri (sadece bu kriterleri karşılayan kişilere aşağıdaki kriterleri uygulayın)	Periferik eklem ya da bursada en az bir defa şişlik, ağrı veya hassasiyet	
2.Adım: Yeterli kriter (varlığında aşağıdaki kriterleri uygulamadan gut tanısı alır)	Semptomatik eklem veya bursa veya tofüste MSÜ kristalinin varlığı	
3.Adım: Kriterler (yeterli kriter karşılanmazsa kullanılacaktır)		
Klinik		
	Ayak bileği veya orta ayak tutulumu (birinci MTF eklem tutulumu olmadan monoartriküler ya da oligoartriküler atağın bir parçası)	1
	Birinci MTF eklem tutulumu (monoartriküler ya da oligoartriküler atağın bir parçası)	2
Semptomatik atakların karakteri		
- Etkilenen eklem üzerinde eritem (hasta bildirimi ya da doktor gözlemi) - Etkilenen eklem dokunma veya basınç uygulamaya tahammülü yok - Etkilenen eklemi kullanma veya yürümede büyük zorluk	1 özellik varlığı	1
	2 özellik varlığı	2
	3 özellik varlığı	3
Atakların zamanı		
Antiinflamatuvar tedaviden bağımsız ≥ 2 sinin varlığı •Maksimum ağrı zamanı <24 saat •Semptomların gerilemesi ≤ 14 gün •Semptomatik ataklar arasında tam düzelme (başlangıç seviyesinde)	1 tipik atak	1
	Tekrarlayan tipik ataklar	2
Tofüs varlığı Eklemler, kulaklar, parmak yastıkları, olekranon, tendonlar ve bursalar gibi tipik yerleşim bölgelerinde; üzerinde sıklıkla damarlanma görülen şeffaf bir cilt altında tebeşir gibi subkutan nodül	Varlık	4

Tablo 1. (Devamı)

Laboratuvar		
Serum ürat değeri		
Ürik asit düşürücü tedavi verilmeden veya atağın başlangıcından >4 hafta geçtikten sonra (interkritik dönemde) bakılması en idealidir. Yüksek değerler zamanlamaya bakılmaksızın puanlanır.	<4 mg/dl	-4
	6-<8 mg/dl	2
	8- <10 mg/dl	3
	≥10 mg/dl	4
Semptomatik eklem ya da bursa sinoviyal sıvı analizi	MSÜ negatif	-2
Görüntüleme		
Semptomatik eklem ya da bursa içinde USG ile çift kontur işaretinin varlığı veya ÇEBT ile ürat birikiminin görülmesi	Varlık	4
Gut ilişkili eklem hasarının gösterilmesi: radyografi ile el ve/veya ayaklarda en az bir erozyonun görülmesi	Varlık	4

- Semptomatik dönemler; periferik eklem veya bursada herhangi bir şişlik, ağrı ve/veya hassasiyetin olduğu dönemlerdir.
- Serum ürat değeri 4-6 aralığında ise puanlamada 0 verilir.
- Görüntüleme yoksa, bu öğeler 0 olarak puanlanır.
- Eğitimli bir uzman tarafından yapılan sinovyal sıvının mikroskop incelemesinde, MSÜ kristallerini gösterilememesi durumunda 2 puan çıkarılır. Sinoviyal sıvı değerlendirilmediyse bu madde 0 olarak puanlanır.

Kriterlere göre yapılan puanlamada maksimum değer 23 olup gut tanısını koymada ≥8 puan yeterlidir. ACR ve EULAR tarafınca düzenlenen <http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz> web sitesinden hesaplama sitesine ulaşılabilir (25).

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Aseptomatik Hiperürisemi Tedavisi

Aseptomatik hastaların çoğunda gut kliniği veya nefrolitiazis gelişmeyeceğinden antihiperürisemik tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Gereksiz maliyet ve yan etkiden dolayı tedaviye başlanmaması daha yararlı kabul edilir. Antihiperürisemik tedavi; erkeklerde 13 mg/dL'in, kadınlarda 10 mg/dL'in üzerinde ürik asit düzeyi varsa

veya 24 saatlik idrarda 1100 mg/gün'den fazla ürik asit atılımı varlığında başlanmalıdır, ayrıca malignitesi olan ve sitolitik tedavi gören hastalarda tümör lizis sendromunu önlemek için endikedir (16, 26).

2.1.8.2. Akut Atak Tedavisi

Atak kliniğinde amaç akut dönemdeki ağrıyı azaltmak, inflamasyonu baskılamak, semptomların hızlı ve tam olarak çözülmesini sağlamaktır. Bunun için semptomların gözlenmesinden sonra ilk 24 saat içerisinde tedaviye başlanmalıdır. Akut alevlenmeler bir veya daha fazla antiinflamatuvar ilaçla tedavi edilir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kolşisin, kortikosteroidler ve anti IL-1 β gibi biyolojik ilaçlar ile bireysel risk en az olacak şekilde tedavi planlanmalıdır (1, 21).

2.1.8.2.1. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar

NSAİİ'ler akut alevlenmelerin tedavisinde etkili ajanlardır. Yapılan araştırmalar herhangi bir NSAİİ'nin diğerine üstün olmadığını desteklemektedir. Bu nedenle seçim hastanın önceki ilaç yanıtına ve yan etki profiline göre yapılmalıdır. Seçilen ilacın genellikle yüksek dozlarda kullanılması ve atağı tamamen kontrol altına alan minimum tedavi süresi olarak genellikle 3-5 gün devam edilmesi önerilir. Komorbiditeleri olan hastalarda, antiinflamatuvar tedavi kısa süreli kullanılabilir ancak tedavinin erken sonlandırılması alevlenmeye neden olabilir. NSAİİ'lerin diğer bir avantajı ise, inflamasyon tamamen baskılanmadan önce analjezik aktivite gösterebilmesidir (21, 27-29).

2.1.8.2.2. Kolşisin

Kolşisin hücre migrasyonunda görevli mikrotübüllerin fonksiyonunu bozarak lökosit aktivasyonunu engeller ve böylece antiinflamatuvar etki gösterir. Ayrıca in vitro olarak NLRP3 aktivasyonunu ve IL-1 β oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Akut gut atağında; önce 1,2 mg, bir saat sonra 0,6 mg kolşisin önerilir. Birçok hasta fayda görmesine rağmen kolşisinin analjezik etkisi olmadığı için ek ilaca ihtiyaç duyar. Kolşisinin semptom başlangıcından 72-96 saat sonra verilmesi halinde ise etkisi daha

da azalır. Kolşisin, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olan ya da CYP3A4 enzimi ile metabolize olan ajanları kullanan hastalarda ciddi yan etki yapabilir. Bu yan etkilere örnek olarak klaritromisin veya statin ile birlikte kullanımında meydana gelebilen rabdomiyoliz verilebilir. Kolşisinin bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk gibi yan etkileri vardır ve nadiren geri dönüşümlü aksonal nöromiyopatiye neden olduğu bildirilmiştir. Aksonal nöromiyopati hastaların bacaklarında güçsüzlük ve ağrı gelişir. Bu durumda kolşisin kesilmeli ve doktora başvurulmalıdır. Atak tekrarlarını önlemek için kolşisinin günde bir veya iki kez 0,6 mg dozda rutin kullanımı önerilir ancak kronik kullanımda, farmakokinetik etkileşimler ve yan etkiler daha fazla görülebileceği için dikkat edilmesi gerekir (1, 21, 30-33).

2.1.8.2.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, atak tedavisinde oldukça etkili ve güçlü olan antiinflamatuvar ilaçlardır. NSAİİ'leri veya kolşisini tolere edemeyen hastalarda tercih edilir çünkü yan etki potansiyeli yüksektir. Uzun süreli kullanıldığında daha fazla yan etki görülür ancak kısa süreli kullanımda da yan etkiler gözlenebilir. Yan etki riski nedeniyle atak tek eklemde ise, eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu sistemik kortikosteroidlere tercih edilmelidir. ACR 2012 kılavuzları, başlangıç dozu olarak 0,5 mg/kg prednizon veya eşdeğerlerini önerir. Atak sonlanana kadar bu dozda kullanılabilir ancak mümkün olan en kısa sürede kortikosteroid tedavisine son verilmelidir. Tedavinin kesilmesi ile rebound alevlenmeler gözlenebilir. Bu riski azaltmak için tedrici olarak kesilmesi önerilir (1, 21, 27).

2.1.8.2.4. Anti IL-1 β Tedavisi

Anti IL-1 β tedavisi; hedeflenen bir antikoru (canakinumab), modifiye edilmiş bir reseptörü (rilonacept) ve bir rekombinant reseptör antagonistini (anakinra) içerir. Bu ilaçlar iyi tolere edilir, gastrointestinal, renal ve metabolik yan etkileri olmadığından komorbiditesi olan hastalar için daha uygun olabilir. Kronik kullanımda enfeksiyon riski vardır. Canakinumab, Avrupa'da akut gut hastalığı için onay almış ancak uzun yarılanma ömrü (26 gün) nedeniyle FDA tarafından reddedilmiştir. Buna

karşılık anakinra, kısa bir yarı ömre sahiptir (6 saat) ve alevlenmeyi gidermek için 3-5 gün boyunca kullanılabilir (21).

2.1.8.3. Atak Profleksisi

Gut hastalarında, ürik asit seviyesinin düşürülmesi alevlenmelerin önlenmesinde en önemli basamaktır. İlk olarak hastanın diyeti düzenlenmeli ve pürinden zengin gıdaların tüketimi sınırlandırılmalıdır. Alkollü ve tatlandırılmış içeceklerden kaçınılmalı, sebze ve yağsız süt ürünlerinin tüketimi teşvik edilmelidir. Hastanın mevcut ilaç tedavisi uygun şekilde düzenlenmelidir (1).

Medikal proflekside ise kolşisin 0,5 mg tablet günde 2 defa önerilir. Tolere edemeyen hastalarda NSAİİ'ler kullanılabilir. Kolşisinin küçük dozlarda kullanılması ile atakların %85 oranında azaldığı tespit edilmiştir (34). Bu tedaviye, serum ürat düzeyi normal düzeye indikten sonra 3-6 ay kadar daha devam edilmelidir. Atak esnasında ürat konsantrasyonunu etkileyen ilaçlar değiştirilmemelidir.

2.1.8.4. Antihiperurisemik Tedavi

ACR kılavuzları, tek gut atağından sonra ürat düşürücü tedavinin başlanmasını önermektedir. Ürat düzeyinin düşürülmesi, diğer komorbiditelerde de yarar sağlamaktadır. Serum ürat düzeyinde, tofus yüküne bağlı olarak 5-6 mg/dl'nin altı hedeflenir. Tekrarlayan gut atakları veya yüksek ürat seviyeleri olan hastalar periyodik olarak izlenmelidir. Semptomlar tekrarlamıyorsa alevlenmeden sonra 3-6 ay süreyle ürat düşürücü tedaviye devam edilmelidir. Devam eden belirti veya semptomlar varsa (tofüs varlığı gibi) tedavi süresiz olmalıdır (1, 21).

Ürat düşürücü tedavi 3 başlık altında incelenir:

- 1- Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopurinol, Febuksostat
- 2- Ürikozürik ajanlar: Pronesid, Lesinurad
- 3- Ürikazlar: Rasburikaz, Peglotikaz

2.1.8.4.1. Ksantin Oksidaz İnhibitörleri

Ksantin oksidaz inhibitörleri, ACR kılavuzlarının antihiperürisemik tedavide ilk önerisidir. Ürat üretimini bloke ederek hiperürisemiye engellerler. Uzun süreli ve uygun dozda kullanıldığında ürat birikimini önler ve tofusların çözülmesini sağlarlar. Tofüs çözünme hızı, ürat düşürme hızı ile korelasyon gösterir. FDA, febüksostatın kardiyak yan etki ihtimalinden dolayı allopurinolün tercih edilmesini önerir. Febüksostat, allopurinolün tolere edilemediği veya etkisiz kaldığı durumlarda kullanılır. Ksantin oksidaz inhibitörleri, pürin benzeri ilaçların da metabolizmasını bloke ettiği için, azatiopürinin ve 6-merkaptopürinin konsantrasyonunu yükseltirler. Bu ajanlarla birlikte kullanıldığında kemik iliğini baskılama riski vardır.

2.1.8.4.1.1. Allopurinol

Allopurinol, bilinen en eski ksantin oksidaz inhibitörüdür ve ksantin oksidazı kompetitif olarak inhibe eder. Antihiperürisemik tedavide ilk tercih edilen, ucuz ve etkili bir ilaçtır. Başlangıç dozu 100 mg/gün olup, yaygın tercih edilen idame dozu 300 mg/gün'dür. FDA onaylı maksimum dozu ise 800 mg'dır. İlacın dozu, hedef serum ürik asit seviyesi ve hastanın kliniğine göre belirlenmelidir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük doz ile başlanmalı ve yavaşça artırılmalıdır. 50-100 mg başlanarak birkaç haftada bir 100 mg artırılabilir. Allopurinolün, allerji yan etki ihtimali vardır. Allerji durumunda; cilt reaksiyonları, eozinofili ve sistemik semptomlar görülür. Bu klinik tabloya, allopurinol hipersensitivite sendromu (AHS) denir. Nadirdir ancak ölümcül olabilir. Bu nedenle allopurinol tedavisine başlarken ilaç reaksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır (1, 21, 35).

2.1.8.4.1.2. Febüksostat

Febüksostat; pürin olmayan, nonkompetitif bir ksantin oksidaz inhibitörüdür. Allopurinolün aksine, ksantin oksidazın hem oksitlenmiş hem de indirgenmiş formlarını inhibe eder. Febüksostatın; 40 mg, 80 mg ve sadece Avrupa'da mevcut olan 120 mg'lık formları vardır. Serum ürik asit düzeyini, 300 mg'lık allopurinolden daha etkili bir şekilde düşürür ancak gut alevlenmelerinin sıklığında

etkinlik farkı gözlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada, febüksostat kullanan ve KVH olan hastalarda allopurinol kullananlara göre ölüm oranlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle kontrendikasyon yoksa ilk seçenek olarak allopurinol tercih edilmelidir (1, 21).

2.1.8.4.2. Ürikozürük Ajanlar

Ürikozürük ajanlar, renal taşıyıcıları inhibe ederek ürik asidin proksimal tübülden reabsorbsiyonunu engeller ve böylece ürat atılımını gerçekleştirirler. Probenesid ve lesinurad, FDA onaylı ürikozürük ajanlardır.

2.1.8.4.2.1. Probenesid

ACR kılavuzları, ksantin oksidaz inhibitörlerinin kontrendike veya etkisiz olması durumunda probenesid tedavisini önerir. Probenesid, orta düzeyde etkili olup ürik asidi hedef seviyelere düşüremez. Bu nedenle allopurinol veya febüksostat ile kombine kullanılması önerilir. Ürik asit atılımını artırdığı için ürat taşı oluşturma riski vardır. Bu riskten dolayı herhangi bir türde böbrek taşı olan kişilerde probenesid kullanımı önerilmez. Probenesid tedavisi alan hastalarda hidrasyon ve potasyum sitrat desteği ile ürik asit çözünürlüğü artırılmaya çalışılır (1, 21).

2.1.8.4.2.2. Lesinurad

Lesinurad, probenesiddan daha güçlü olup ürat düzeyini ciddi oranda düşürür. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda dahi kullanılabilir ancak yalnızca GFR'si 50 ml/dk ve üzeri olan hastalara önerilir. Tek başına kullanıldığında oldukça etkilidir ancak tek ajan olarak kullanılması kreatinin düzeyinde artışa neden olduğu için, yalnızca ksantin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı onaylanmıştır. Kombine kullanımda güvenli ve etkilidir. Satışlarının yetersiz olmasından dolayı üretimi durdurulmuştur (21).

2.1.8.4.3. Ürikazlar

Ürikazlar; ürik asidi, suda çözünür formu olan ve böbreklerden kolayca atılan allantoine dönüştürerek etki ederler. Rekombinant enzim replasman tedavisidirler. Günümüzde iki rekombinant ürikaz mevcut olup bunlar, rasburikaz ve peglotikazdır. (16).

2.1.8.4.3.1. Rasburikaz

Rekombinant mantar enzimi olan rasburikaz, tümör lizis sendromunda ürik asit düzeyini hızlı düşürmek için kullanılır. İmmünojenitesi nedeniyle genellikle gutta kullanılmaz.

2.1.8.4.3.2. Peglotikaz

Peglotikaz, tekrarlanan uygulamalar için gut hastalığına özel olarak formüle edilmiştir. İnsan dışındaki diğer memeli genlerinden elde edilmiş rekombinant bir enzimdir. Çok sayıda polietilen glikol (PEG) sarmalıyla çevrilerek immünojenitesinin azaltılması amaçlanmıştır. Gut tedavisinde üçüncü basamak ajandır ve refrakter gutta endikedir. İki haftada bir intravenöz olarak uygulanır ve serum ürat seviyesini 24 saat içinde neredeyse saptanamayan seviyelere düşürür. Uzun süreli tedavide ise vücudun ürat depolarını tüketir, alevlenmeleri azaltır veya durdurur. Çoğu hastada tofusleri gidererek yaşam kalitesini artırır. Peglotikaz tedavisinde infüzyon reaksiyonları görülebileceği için antihistaminik ve kortikosteroid premedikasyonu yapılmalıdır. Ürikazın immünojenitesini azaltmak için kullanılan PEG'e karşı da ilacı nötralize edebilen anti-PEG antikorlarının olduğu tespit edilmiştir. Anti-peglotikaz antikorları genellikle ilk 4 infüzyonda gelişir ve sekonder yanıtsızlığa neden olur. Peglotikaz tedavisine yanıtsızlık son seçeneği kaybetmek anlamına geldiği için ilaca toleransı artırmanın yolları araştırılmaktadır (21).

2.1.8.5. Alevlenme Profilaksisi

Antihiperürisemik tedavinin başlangıcında, çözünen ürat kristalleri alevlenmelere neden olabilir. Alevlenmeyi önlemek için antihiperürisemik tedavi alacak olan hastalara NSAİİ, kolşisin veya düşük doz kortikosteroid verilmelidir. Bu tedaviye hedef seviyenin altına düştükten sonra, tofus olmayan hastalarda en az üç ay ve tofusu olan hastalarda ise en az altı ay devam edilmelidir. NSAİİ, kolşisin veya kortikosteroidler ürat düşürücü bir ajan olmadan uzun süre kullanılmamalıdır çünkü ürik asit kristalleri, inflamasyon belirtileri göstermeksizin birikmeye ve ekleme zarar vermeye devam ederler. Antihiperürisemik tedavi esnasında alevlenme gerçekleşirse ürat düşürücü ajan kesilmemelidir (1, 21).

2.2. Adipokinler

Adipokinler, beyaz yağ dokusundan (adipositlerden) salgılanan polipeptitlerdir. İnflamasyon, insülin direnci, obezite ve MetS gibi patolojik durumların mekanizmasında rol alırlar ve egzersize yanıt olarak salgılanırlar. Prognostik belirteç olabileceği veya terapötik yaklaşımlarda kullanılabileceği düşünülmektedir.

2.2.1. İrisin

İrisin proteini, ilk olarak Boström ve ark. tarafından tanımlanmıştır. İskelet kasları ile vücudun diğer dokuları arasında bağlantı sağladığından dolayı Yunan tanrıçası *İris*'ten esinlenilerek irisin olarak adlandırılmıştır (36, 37). İrisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerjinin ısı şeklinde salınmasını sağlayan termojen özellikte bir proteindir. İskelet kasından salınan bir protein olarak keşfedildiği için miyokin olarak kabul edilmiş ancak daha sonra yağ dokusu tarafından da salgılanabilen bir adipomiyokin olduğu anlaşılmıştır. İmmünohistokimyasal çalışmalar sonucu ise testisler, karaciğer, pankreas, beyin, dalak, kalp ve mide gibi vücudun başka organları tarafından da küçük miktarlarda üretildiği gösterilmiştir (38).

İrisin (FNDC5 proteini) hücre zarının protein parçasıdır ve 209 amino asit (aa) kalıntısından oluşur. 29 aa'den oluşan bir N-terminal sinyal dizisini, 94 aa'lık bir fibronektin tip III alanını, 28 aa'den oluşan tanımlanamayan bir bölgeyi, 19 aa'e sahip bir transmembran alanı ve 39 aa'e sahip bir C-terminal kısmı içerir. FNDC5'in C-terminal fragmanı sitoplazmada bulunurken, hücre dışı N-terminal kısmı dolaşıma salınacak irisini üretmek için proteolitik olarak bölünür ve glikozilasyon ile modifiye olur. Glikozilasyon ile eklenen oligosakkaritler molekülün stabilitesini sağlarlar (39).

Fiziksel egzersiz irisin seviyesini arttıran en önemli faktördür. Bir çalışmada, 10 haftalık denetimli egzersizden sonra irisin düzeyinde iki kat artış bulunmuştur. Aktif yaşıntısı olmayan insanların kanında irisin konsantrasyonunun yaklaşık 3,6 ng/mL olduğu ve aktivite ile 4,3 ng/mL'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Egzersizin irisin konsantrasyonunu artırdığı belirlenmiş olsa da egzersiz yoğunluğunun etkisi belirsizdir. Bazı veriler, yüksek yoğunluklu ve akut egzersizden sonra irisin düzeyindeki artışın daha fazla olduğunu öne sürmektedir (36, 39, 40).

Egzersizin yanı sıra gece-gündüz döngüsü de irisin sentezi üzerine etkilidir. Gece-gündüz ritim takibine, standart öğün alımına ve 30 dakikalık aerobik egzersize tabi tutulan 122 sağlıklı genç birey üzerinde gözlemsel ve kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucunda, irisinin sabahın erken saatlerinde en düşük seviyede ve akşam 9 civarında ise en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. Böylece irisin salgısının, gece-gündüz ritmine sahip olduğu bildirilmiştir (41).

İrisin seviyesindeki orta düzey artış, enerji tüketimini güçlü bir şekilde uyararak vücut ağırlığını ve insülin direncini azaltır. MetS'li hastalarda yapılan bir çalışmada, irisin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İrisin seviyesi tüm diyet gruplarında yükselmiş olup, sadece düşük glisemik indeks (DGI) diyetinden altı ay sonra anlamlı fark gözlenmiştir. Diyete uyum gösteren bireylerde, genel olarak daha yüksek irisin seviyesi tespit edilmiştir (42). İspanya'da yapılan bir çalışmada ise, obez bireylerde normal bireylere göre daha yüksek irisin seviyesi görülmüş, böylece vücut yağ indeksi ile irisin arasında pozitif bir korelasyon olduğu düşünülmüştür (43).

Tip 2 DM tanılı hastaların tanı zamanına, tedavi protokolüne ve komplikasyon varlığına bakılmaksızın irisin konsantrasyonu incelenmiş ve DM olmayanlara göre daha düşük konsantrasyonda olduğu gözlenmiştir. Yine bu çalışmada, yeni tanı alan Tip 2 DM'li hastaların, normal glikoz toleransı olan insanlara göre daha az irisin konsantrasyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir. İrisin ile Tip 2 DM arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (44).

İrisinin konsantrasyonunun erkeklerde daha düşük olduğu gözlenmiştir. İrisin konsantrasyonundaki bu farkın, kadınların vücut yağ dağılımına veya östradiol gibi anabolik hormonlara bağlı olduğu düşünülmüştür (44).

İrisin ile kemik matriks dansitesi arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (45).

İrisinin, endotelial hücre anjiyogenezini teşvik ederek endotel homeostazının korunmasında önemli bir rol oynadığı saptanmış olup vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (46).

İrisin, meme kanseri olan hastalarda araştırılmış olup apoptozu indükleyerek malign hücre sayısını azalttığı ve migrasyonunu engellediği gözlenmiştir. Bununla birlikte kemoterapötik ilaçların absorpsiyonunu azalttığı veya malign hücrelerin ilaç duyarlılığını artırdığı tespit edilmiştir. Bu etkileri sayesinde malignitelerin adjuvan tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (47). Meme kanserli kadınlarda sağlıklı kadınlara göre daha düşük irisin seviyeleri bulunmuş, bir birim irisin artışının kanser olasılığını %90 oranında azalttığı bildirilmiştir. Kanser ilacı olarak veya meme kanserinin teşhisinde bir biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir (48).

İrisinin egzersizden sonra artan nörogenez, nöronal farklılaşma ve göç ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir (44). Özetle irisinin dolaşımdaki seviyesi egzersiz, diyet, hormonal düzenleme, gece gündüz ritmi ve çeşitli hastalıklardan etkilenmektedir (39).

2.2.2. Resistin

Resistin ilk olarak 2001 yılında Steppan ve ark. tarafından adipositlerden eksprese edilen bir fare proteini olarak tanımlanmıştır. Farelerde insülin direncini uyardığı için (resist-in: resist insulin) resistin olarak isimlendirilmiştir (49, 50).

Resistin 108 aa'lık ve 12.5 kilodalton (kDa) ağırlığındaki bir molekülden oluşan küçük, sisteinden zengin salgı proteinidir. Resistin benzeri moleküllerin (RBM'ler) kurucu üyesidir ve dolaşımında bol miktarda bulunur. RBM'ler, inflamatuvar süreçleri başlatır ve hormon benzeri aktiviteye sahiptir. İnsanlarda da birçok formu mevcuttur; ancak sıklıkla 660 kDa ağırlığındaki oligomer ve 45 kDa ağırlığındaki trimer konformasyonlarında bulunur. Bu iki resistin formu arasındaki farklar ve biyolojik aktiviteleri henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (49, 51).

Resistin RETN geni tarafından kodlanır ve lipit metabolizması, inflamasyon, insülin direnci, hormon salgılanması, hipotalamik tokluk merkezi ve santral sinir sistemi modülasyonu gibi birçok mekanizmada önemli rol oynar (52, 53).

Resistin proinflamatuvar etkilidir. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-12'nin salgılanmasını sağlar ayrıca reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükler. Makrofajlar, periferel mononükleer hücreler ve vasküler hücreler sayesinde inflamatuvar cevapta majör düzenleyici olarak rol oynar. Monositlerin makrofajlara diferansiye olmasına katkı sağlamakla beraber bu diferansiyasyon da resistin salınımını uyarak pozitif feedback etkide bulunur (49, 53).

Resistin glikoz metabolizmasının regülasyonunda görev alır. Adipositlerde, kas hücrelerinde ve birçok dokuda glikoz alımını azaltarak insülinin etkilerini antagonize eder. İnsülin direnci oluşturarak Tip 2 DM'nin ve MetS'in ortaya çıkmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda, resistin seviyesinin insülin direncine sahip hastalarda, normal insülin etkisine sahip bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Obez ve Tip 2 DM tanılı hastalarda yüksek resistin düzeyi ile korelasyon vardır. Bariatrik cerrahi geçiren obez hastalarda yapılan bir çalışmada ise, ameliyattan 3-6 ay sonra serum resistin seviyesinde azalma olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar

resistinin düzeyi ile vücut yağ indeksi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. İlerleyen dönemde metabolik profili iyileştirmek için kullanılabileceği düşünülmektedir (49, 51, 54).

Resistin fizyolojik olarak kalp kontraktilitesi, düz kas aktivitesi, anjiyogenez, endotel geçirgenliği, böbrek fonksiyonu ve kemik remodelizasyonu üzerine etkilidir. KVVH, ateroskleroz, HT, bazı maligniteler ve kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkilidir. Ayrıca resistin düzeyi sepsis ve pankreatitin şiddeti ile korelasyon gösterir. Akut iskemik inme hastalarında, inme sonrası ilk 24 saat içinde alınan kan tahlillerinde resistin düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Resistin seviyesinin C-reaktif protein (CRP), TNF- α ve IL-6 gibi yaygın inflamatuvar ve fibrinolitik biyobelirteçler ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (51, 53, 55).

Otoimmün hastalıklardan romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozusta (SLE) resistin seviyesi araştırılmış, RA ile resistin seviyesi arasında güçlü bir ilişki ancak SLE ile bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. İnterkritik dönem gut hastalarında yapılan bir çalışmada ise; leptin, resistin ve adiponektin kan düzeylerinin kontrol grubu ile benzer düzeyde olduğu tespit edilmiştir (12, 56). Resistinin çeşitli metabolik, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda önem arz ettiği gösterilmiştir (49).

2.3. Oksidatif Markerlar

Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde çiftleşmemiş elektron içeren reaktif atom veya moleküllerdir. Bu moleküller organizmada meydana gelebildiği gibi dış kaynaklı etkilere de oluşabilir. Radikaller, hidroksil (OH) kökenli ise oksidan olarak adlandırılır ve oksidatif hasar dediğimiz toksik etkilere neden olur. Biyolojik düzende oksidan molekülleri detoksifiye eden antioksidanlar mevcuttur ve oksidatif-antioksidatif denge halinde bulunurlar. Bazı metabolik olaylar bu dengenin bozulmasına neden olarak çeşitli hastalıklara zemin oluşturur.

2.3.1. Total Oksidan Düzeyi

Hidroksil molekülünden kaynaklanan radikaller, reaktif oksijen türleri (ROT) olarak isimlendirilir. ROT'lar, oksidatif hasara neden olarak radikal zincir reaksiyonlarını başlatırlar. Organizmadaki enzimatik veya non-enzimatik antioksidan mekanizmalar ise bu reaksiyonları önleyerek oksidanları nötralize ederler. İnflamasyon, hiperoksi, iskemi-reperfüzyon, radyasyon, yaşlanma ve kimyasal maddelere maruziyet gibi durumlarda oksidanlar artar veya antioksidanlar azalır, sonuçta oksidatif-antioksidatif denge bozulur. Bu dengenin bozulması proteinlerin, lipidlerin, deoksiribonükleik asidin (DNA), karbonhidratların, enerji metabolizmasının, hücre siklusunun ve transport mekanizmalarının bozulmasına yol açar. Oksidatif etkiler, biyolojik düzen ve bağışıklıkta genel bir işlevsizlik yaratır. Bu durum oksidatif stres olarak tanımlanır ve birçok hastalık ile ilişkilidir (10, 57, 58).

Oksidatif stresin, kronik inflamasyon ve birçok metabolik hastalık ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yağ veya karbonhidrattan zengin diyetler ve obezite oksidatif stresi artırır. Egzersiz ise oksidatif strese karşı antagonist etki göstererek metabolik ve inflamatuvar yanıtlarda iyileşme sağlar (58).

Yüksek ürik asit düzeyi, oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkilendirilmiş olup proinflamatuvar kaskadları tetiklediği tespit edilmiştir. Bazı çalışmalar ürik asidin, oksidatif stresin yarattığı inflamasyonda ikinci bir haberciye benzer olduğunu göstermiştir. Asemptomatik primer hiperürisemili genç hastaların, sağlıklı bireylere göre daha yüksek oksidatif stres ve inflamasyona sahip olduğu gözlenmiştir. Hiperürisemili hastalarda, malondialdehitin arttığı ve süperoksit dismutazın azaldığı keşfedilmiş olup, hiperüriseminin inflamasyon ve oksidatif strese neden olduğu doğrulanmıştır. Ürik asidin, vasküler endotel hücrelerde hasara neden olduğu ancak bazı çalışmalarda ise antioksidan özellik gösterdiği saptanmıştır (58, 59).

İnsan vücudunda oksidanları ölçmek için, tam otomatik kolorimetrik bir yöntem ile çalışılan TOS ölçümü yapılır (10).

Tablo 2. Reaktif Oksijen türleri (ROT)

Reaktif oksijen türleri (ROT)	
Radikaller	Nonradikaller
Süperoksit (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil (OH^-)	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Peroksil (ROO^-)	Hipobromöz asit ($HOBr$)
Alkoksil (RO^-)	Singlet oksijen (O_2)
Hidroperoksil (HO_2^-)	Ozon (O_3)
Lipid peroksil (LOO^-)	

2.3.2. Total Antioksidan Düzeyi

Antioksidanlar, serbest radikallere karşı hücrelerin zarar görmesini engelleyerek oksidan zararı nötralize ederler (60).

Antioksidanlar; oksijeni, katalitik metal iyonlarını ve ROT'u uzaklaştırarak ya da daha zayıf moleküllere çevirerek zincirleme reaksiyonların başlamasını engellerler ve oluşan hasarı onarırlar.

TAS ölçümü, vücudun total antioksidan miktarını ölçen ve otomatize eden bir yöntemdir. Serum oksidan ve antioksidanların konsantrasyonları ayrı ayrı ölçülebilir; ancak ölçümler zaman alıcı, zahmetli, maliyetli ve karmaşık teknikler gerektirdiği için pratik değildir. Ayrıca plazma, idrar ve diğer biyolojik örneklerde sayısız antioksidan bulunduğu için tek başına ölçümü toplam antioksidan durumunu yansıtmamaktadır. Antioksidan moleküllerin etkisi aditif olduğu için bir numunenin TAS değerinin ölçülmesi daha anlamlıdır (10).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri TOS/TAS oranına denir. Çalışmamızda TOS ($\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ Eq/L}$)/TAS ($\mu\text{mol Trolox Eq/L}$) $\times 100$ formülü ile hesaplanmıştır.

Tablo 3'te enzim yapısındaki endojen antioksidanlar, Tablo 4'te non-enzim yapısındaki endojen antioksidanlar ve Tablo 5'te ise eksojen antioksidanlar etki mekanizmaları ile gösterilmiştir (57).

Tablo 3. Enzim Yapısındaki Endojen Antioksidanlar ve Etki Mekanizmaları

Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit radikalini temizler Hücre içi antioksidan savunmanın ilk üyesidir $O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ (Cu, Zn, Mn koenzim)
Katalaz (CAT)	Yüksek yoğunluktaki H_2O_2 'yi uzaklaştırır $2 H_2O_2 + O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Düşük yoğunluktaki H_2O_2 'yi uzaklaştırır $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2 H_2O$ (FAD koenzim)
Sitokrom oksidaz	Oksijenin indirgendiği reaksiyonda, aktif oksijenin ortama salınımını önleyerek ROT (H_2O_2 , OH^- , O_2^-) oluşumunu engeller. (Cu, Fe kofaktör)

(Cu: Bakır, Zn: Çinko, Mn: Mangan O₂: Oksijen anyonu, H⁺: Hidrojen iyonu, H₂O: Su, GSH: Glutasyon, GSSG: Glutasyon disülfid, FAD: Flavın adenin dinükleotid, Fe: Demir)

Tablo 4. Non-enzim Yapıdaki Endojen Antioksidanlar ve Etki Mekanizmaları

Albümin	Bakır ve Hem grubu bağlar, HOCl'u temizler
Seruloplazmin	Bakır iyonlarını bağlar, H_2O_2 'yi kullanarak bakırın reoksidasyonunu sağlar
Transferrin	Ferrik haldeki demir iyonlarını (Fe^{+3}) bağlar.
Haptoglobin	Hemoglobini bağlar
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar
Bilirubin	Peroksil radikallerini temizler
Glukoz	Hidroksil radikallerini temizler
Ürik asit	Radikalleri temizler ve metalleri bağlar
Melatonin	OH^- radikallerini temizler
Mukus	OH^- radikallerini temizler

Tablo 5. Eksojen antioksidanlar

Vitamin E	•Yağda çözünen bir vitamindir. Membranlar üzerinde bilinen en güçlü ve en önemli antioksidandır. •Membranlardaki en önemli zincir kırıcı antioksidandır ve lipid peroksidasyona karşı korunma mekanizmalarından ilkidir. •Hücre membranı içindeki poliansatüre yağ asitlerini dolayısıyla fosfolipidleri en iyi koruyan antioksidan özelliğindedir.
Beta karoten	Yağda çözünebilen antioksidandır
Askorbik asit	OH ⁻ radikallerini temizler

2.4. İnflamatuvar Markerlar

Gut hastalığının inflamasyon mekanizması tam olarak netleştirilememiş olup, TNF- α ve IL-10 gibi çeşitli inflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörlerin etkili olduğu gözlenmiştir (11).

2.4.1. İnterlökin-10

IL-10, proinflamatuvar sinyallere yanıt olarak üretilen antiinflamatuvar bir sitokindir. Tek bir hücreye özgü değildir monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve lenfositler dahil olmak üzere birçok bağışıklık hücresi tarafından eksprese edilir (11, 61, 62).

IL-10; antiinflamatuvar etkisi ile steril yara iyileşmesi, otoimmünite, kanser ve homeostazda rol alırken, konağın patojenlere karşı aşırı inflamatuvar reaksiyon geliştirmesini de engeller. Hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyerek konak savunmasında vazgeçilmez işlevler gösterir. İnflamasyonda hassas dengenin korunmasını sağladığı için ekspresyonu oldukça dinamiktir ve sıkı bir şekilde düzenlenir. Ekspresyonunda birkaç düzenleme katmanı mevcuttur (11, 61-64).

IL-10 reseptörü, JAK/STAT reseptör ailesine aittir ve MAPK yolunu kullanır. İnflamatuvar hücre aktivasyonu yapan IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18 ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir (11, 65). IL-10, gut

hastalarında da benzer proinflamatuvar sitokinlerin sentezlerini bloke eder. Gut hastalarında, akut atağın kendi kendine sonlanması IL-10 düzeyinin yükselmesi ile açıklanmaktadır (11). IL-10, immün yanıtta ve hastalıklarda önemli bir role sahip olduğu için terapötik kullanımı düşünülmektedir (63).

2.4.2. Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TNF- α , inflamatuvar moleküllerin sentez ve salınımını teşvik eden çok işlevli bir sitokindir. İnflamatuvar yanıtta ana düzenleyici olarak tanımlanır ve bazı inflamatuvar, otoimmün hastalıkların patogenezinde yer alır. Nekroz veya apoptoz regülasyonundan sorumlu olup enfeksiyon ve malignite patogenezinde de önemlidir (11, 66, 67).

TNF- α , makrofajlar, T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından sentezlenir. 157 amino asitten oluşan homotrimer protein yapısındadır. Soluble ve transmembran olmak üzere iki formu vardır. Transmembran TNF-a (tmTNF- α) prekürsör formdur ve membrana bağlı bir disintegrin metalloproteinaz olan TNF- α -dönüştürücü enzim (TACE) tarafından işlenerek soluble TNF- α (sTNF-a) formuna dönüştürülür (68, 69). Etkilerini TNFR 1 olarak adlandırılan 55 kDa'luk reseptörüne veya TNFR 2 olarak adlandırılan 75 kDa'luk reseptörüne bağlanarak gösterir. Her iki reseptör üzerine de etkilidir ancak biyolojik aktiviteleri esas olarak TNFR 2 aracılığıyla gerçekleşir. TNFR 2, genellikle bağışıklık hücrelerinde eksprese edilir ve sınırlı biyolojik etkileri vardır. Doku rejenerasyonu, hücre proliferasyonu ve homeostatik biyoaktiviteleri düzenler. TNFR 1 ise, tüm dokular tarafından eksprese edilir ve anahtar reseptör görevi görür. Esas aktivitesi apoptozu indüklemektir. TNFR 2, TNFR 1'den farklı olarak apoptozu indükleyemez. TNFR 1, sitotoksik ve proinflamatuvar yanıtları düzenler, TNFR 2 ise hücre aktivasyonu, göçü veya çoğalması üzerine etki eder (66, 67, 70-72).

TNF- α , immün sistem için çok önemlidir ve immünitinin regülasyonunu sağlar ancak uygunsuz veya aşırı üretimi zararlı sonuçlar ortaya çıkarır. Bu durumda TNF- α inhibisyonu yapılabilir. TNF- α , otoimmün hastalıklarda anahtar bir rol üstlenir ve bu hastalıkların tedavisinde TNF- α inhibisyon mekanizmasından yararlanılır (66).

Gut hastalarında, eklem sıvısında TNF- α seviyesinin yükseldiği gözlenmiştir. Ürik asit birikimi, TNF-a'nın salınımını ve IL-1 β üretimini indükler. TNF- α 'nın MSÜ kristallerinin neden olduğu inflamasyona katkıda bulunduğu tespit edilmiş ve kristal kaynaklı artrit şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Bazı vakalarda gut artriti tedavisinde anti-TNF kullanılmasının faydalı olduğu tespit edilmiştir (11, 73).

Gut patofizyolojisinde, IL-1 β sitokininin çok önemli bir rolü vardır. TNF- α , IL-1 β 'nin sentez ve ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alır. TNF- α 'nın reseptörlerinin yokluğu veya biyolojik ajanlarla blokajı durumunda, periartiküler dokuda IL-1 β miktarının belirgin şekilde az olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, TNF- α 'nın IL-1 β üretimi ile ilişkili olduğunu gösterir ve IL-1 β 'nin TNF-a aktivitesinde ana mekanizma olduğunu düşündürür (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Klinik Değerlendirme Parametreleri

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 24.06.2021 tarih, 289 sayılı onamı ile yapılmıştır. Araştırma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü tarafından TTU-2021-9631 Proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce çalışma ile ilgili kişilere bilgi verilmiş, sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Çalışmanın yürütülmesi sırasında İyi Klinik Uygulamalar Rehberi ve Helsinki Bildirgesi'ndeki ilkelere uygun davranılmıştır.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine Eylül 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran ve çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan, 18-80 yaş arası bireylerin serum adipokinleri, oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerini değerlendirmeye yönelik planlanmış kesitsel bir vaka kontrol çalışmasıdır.

Çalışmaya dahil edilme Kriterleri;

1. ACR kriterlerine göre gut hastalığı tanısı almış olmak
2. 18-80 yaş arasında olmak
3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Çalışmadan dışlanma Kriterleri;

1. Başka bir inflamatuvar romatolojik hastalığın bulunması
2. Başka bir renal, hepatik, gastrointestinal veya onkolojik hastalığın bulunması
3. Antioksidan, vitamin takviyesi ve lipoprotein metabolizmasını etkileyen ilaç almak
4. Akut enfeksiyon varlığı veya stres tepkilerine neden olabilecek akut travma hikayesinin olması

Çalışma için gerekli minimum hasta sayısı G Power örneklem hesabı programında (versiyon 3.1.9.4) Tip I hata ($\alpha= 0,05$) ve Tip II hata ($\beta= 0,05$) düzeyinde bağımsız grup karşılaştırması testinde iki yönlü olarak hesaplandı. Buna göre minimum örneklem sayısı her grup için 42 olarak belirlendi. Ancak çalışmanın uzun süreli olacağı ve çalışmayı tamamlayamayacak kişiler olabileceği göz önünde bulundurulduğunda her grubun katılımcı sayısının %5 artırılarak 44'er kişi ile çalışmaya başlanması planlandı. Buna göre, 18-80 yaş aralığında ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllü 44 (7 kadın, 37 erkek) gut hastası ve yaş cinsiyet eşleştirmeli gönüllü 44 (7 kadın, 37 erkek) sağlıklı birey çalışmaya alındı. Çalışmaya toplam 88 gönüllü birey dahil edildi ve bu bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin ilk başvuru sırasında yaş, cinsiyet, tanı süresi, ortalama VKİ (Vücut kitle indeksi), son bir yılda gelişen atak sayısı, ilk atak yaptığı eklem, tanı yöntemi, tofus varlığı, gut aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar (DM, HT, KBH, KVH, hiperlipidemi, nefrolitiazis öyküsü), sigara ve alkol kullanımı, diyet düzeni, üre, kreatinin, ürik asit, glikoz, AST, ALT, GGT, Ca, Mg, albümin, total kolesterol (TK), TG, sedimentasyon (ESH), CRP, hemogram ve HbA1c düzeyleri poliklinik dosyalarından derlenmiştir.

3.2. Metod

3.2.1. Örneklem Alımı

Hasta ve kontrol gruplarından 12 saatlik gece açlığını takiben sabah saat 09.00'da 10'ar ml venöz kan örneği alındı. Hemogram parametreleri için EDTA'lı tüpe (mor kapaklı) 5 ml, diğer biyokimyasal veriler için biyokimya tüpüne (jelli sarı kapaklı) 5 ml kan örnekleri bırakıldı. Serum elde edilmesi için kendi halinde 30 dakika bekleyen tüpler 10 dakika 1500-2000xg'de santrifüj edildi. Süpernatant alınarak serum elde edildi. Elde edilen serum alikotlanarak 2 kısma ayrıldı. Birinci kısım serum numunelerinde rutin biyokimyasal analizler çalışıldı. İkinci kısım serum numuneleri ELISA metot ile çalışılacak analitler için -80 C°'de analiz gününe kadar saklandı. Tüm numuneler toplandığında numuneler kademeli olarak çözündürüldü (-20 C°, +4 C° ve

+25 C°) ve ELISA metot ile çalışılacak parametreler (irisin, resistin, TNF- α , IL-10, TAS ve TOS) çalışıldı.

3.2.2. Biyokimyasal Analizler

Hemoglobin (HGB), lökosit (WBC) ve trombosit (PLT) seviyeleri Sysmex XN-10 marka hematoloji otoanalizöründe ölçüldü.

Serum HDL-Kol, LDL-Kol, TG, TK, AST, ALT, GGT, üre, kreatinin, ürik asit, albümin, Ca ve Mg seviyeleri spektrofotometrik metotla Roche Cobas 702 biyokimya otoanalizöründe ölçüldü.

Serum glukoz seviyesi enzimatik yöntemle (glukokinaz) (heksokinaz) Roche Cobas 702 otoanalizöründe ölçüldü. Serum ESH seviyeleri Westergren metotla Starsed Interrliner otoanalizörde ölçüldü. HbA1c seviyeleri HPLC yöntemi ile ölçüldü. Serum CRP seviyeleri immünotürbidimetrik metotla Roche Cobas 702 biyokimya otoanalizöründe ölçüldü.

Serum TOS düzeyi, Total Oxidant Status (TOS) Colorimetric Assay Kit (Cat.No: E-BC-K802-M, Lot No: CV09608Z5778, (Elabscience Biotechnology Inc., USA) kullanılarak kolorimetrik yöntem ile spektrofotometrik olarak 590 nmde ölçüldü. Bu yöntemle göre, numunedeki oksidanlar, Fe⁺²'yi Fe⁺³'e okside eder. Fe⁺³ ise, asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluşturur ve bu rengin şiddeti, numunenin toplam antioksidan düzeyi ile orantılıdır. Yöntemde, H₂O₂ TOS için bir referans madde olarak kullanılır. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqiv./L}$ olarak ifade edildi.

Serum TAS düzeyi, Total Antioxidant Status (TAS) Colorimetric Assay Kit (Cat.No: E-BC-K801-M, Lot No: CV100X867342, (Elabscience Biotechnology Inc., USA) kullanılarak kolorimetrik yöntem ile spektrofotometrik olarak 660nm de ölçüldü. Bu yöntemle göre, numunedeki antioksidanlar tarafından yeşil renkli ABTS radikali, renksiz olan indirgenmiş ABTS'ye dönüştürülür. 660 nm'deki absorban değişikliği, numunenin toplam antioksidan düzeyi ile orantılıdır. Yöntemde, trolox

TAS için bir referans madde olarak kullanılır. Trolox, Vitamin E'nin bir analogudur. Sonuçlar mmol Trolox Ekv./L olarak ifade edildi.

Serum irisin düzeyi, Human İRİSİN ELISA KİT (Cat. No: BLS-6625 Hu, Lot No: BUS0411W1, Bostonchem Inc., Boston, USA) kullanılarak ve kit prosedürlerine uygun şekilde çalışılarak ELISA metodu ile ölçüldü.

Serum resistin düzeyi, Human RESİSTİN ELISA KİT (Cat. No: BLS-1225 Hu, Lot No: BUS0411W1, Bostonchem Inc., Boston, USA) kullanılarak ve kit prosedürlerine uygun şekilde çalışılarak ELISA metodu ile ölçüldü.

Serum IL-10 düzeyi, Human IL-10 ELISA KİT (Cat. No: BLS-1142 Hu, Lot No: BUS0411W1, Bostonchem Inc., Boston, USA) kullanılarak ve kit prosedürlerine uygun şekilde çalışılarak ELISA metodu ile ölçüldü.

Serum TNF- α düzeyi, Human TNF- α ELISA KİT (Cat. No: BLS-1190 Hu, Lot No: BUS0411W1, Bostonchem Inc., Boston, USA) kullanılarak ve kit prosedürlerine uygun şekilde çalışılarak ELISA metodu ile ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS (versiyon 25.0; IBM SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler (ortalama, % frekans) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Veriler normal dağılıma uyduğu için hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar parametrik testlerden bağımsız gruplarda t testi ile analiz edildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak rapor edildi. %95 güven aralığında $P < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Eylül 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran toplam 88 gönüllü dahil edilmiş olup 44 (7 kadın, 37 erkek) gut hastası ve 44 (7 kadın, 37 erkek) sağlıklı gönüllü alındı.

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo 6’da verilmiştir. Her iki grupta cinsiyet dağılımı, 37 erkek (%84), 7 kadın (%15) olup aynı özellikte idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması $56,5 \pm 11,6$ yıl ve $54,3 \pm 12,07$ yıl olup grupların yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklerde olduğu, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (her iki özellik için $P > 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun ortalama VKİ değeri, $29,27 \pm 3,25$ kg/m² ve $25,47 \pm 1,81$ kg/m² olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler

	Hasta Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=44)	<i>p</i>
Yaş	$56,5 \pm 11,6$	$54,3 \pm 12,07$	0,396
Cinsiyet (E/K)(n,%)	37/7, %84,1/%15,9	37/7, %84,1/%15,9	0,923
VKİ (kg/m ²)	$29,27 \pm 3,25$	$25,47 \pm 1,81$	<0,01**

VKİ: Vücut kitle indeksi, *P*: Bağımsız gruplarda t testi istatistiği *P* değeri, **: $P < 0,01$

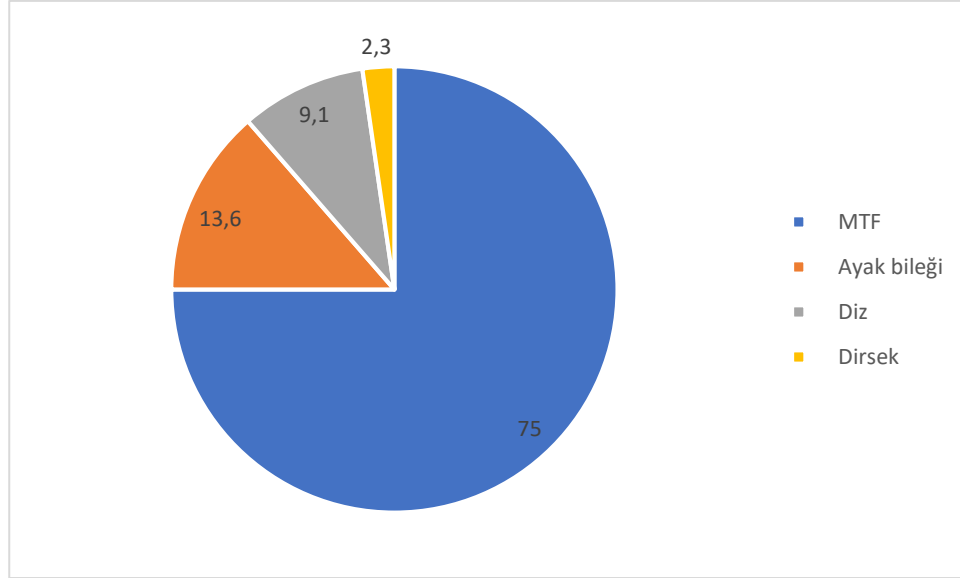
Hasta grubuna ait klinik özellikler Tablo 7’de verilmiştir. Hastaların tanı yönteminde 2 kişi (%4,5) mikroskop ile, 42 kişi (%95,5) klinik sınıflama ile tanı aldı (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubuna ait klinik özellikler

	Hasta Grubu (n=44)
Tanı süresi (ay) ort±ss (min-max)	77,6±71,3 (1-300)
	(n, %)
Tanı yöntemi	
Mikroskopi	2, %4,5
Klinik sınıflama	42, %95,5
İlk atak yaptığı eklem	
Birinci MTF	33, %75,0
Ayak bileği	6, %13,6
Diz	4, %9,1
Dirsek	1, %2,3
Alkol tüketimi	0, %0
Bira tüketimi	0, %0
Yüksek kırmızı et tüketimi	0, %0
Eşlik eden komorbiditeler	
Hipertansiyon	15, %34,1
Hiperlipidemi	23, %52,3
Obezite	14, %31,8
Kardiyovasküler hastalık	12, %27,3
Diabetes mellitus	7, %15,9
Renal taş	9, %20,4
Gut aile öyküsü	8, %18,2
Tofüs	0, %0

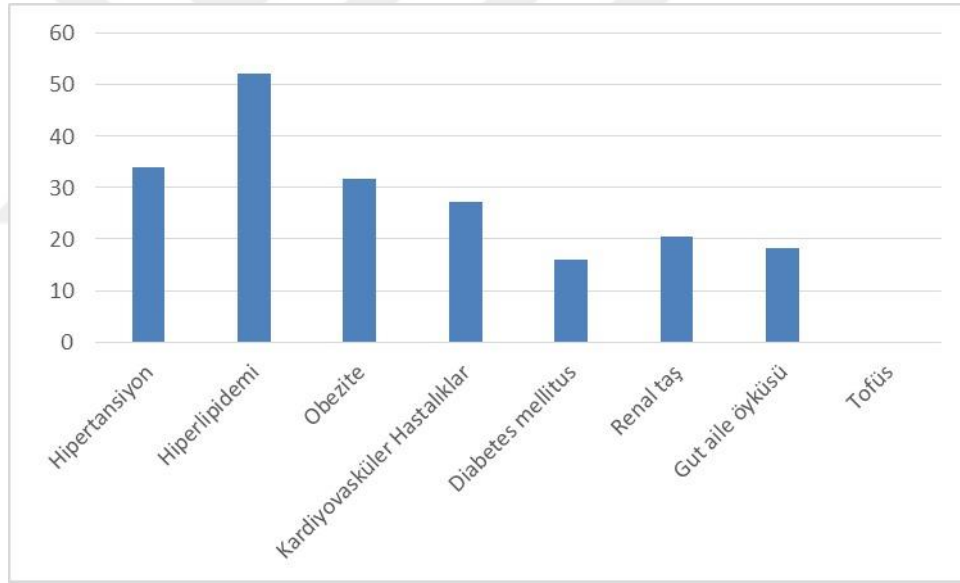
ort±ss: ortalama±standart sapma, min-max: minimum-maximum

İlk atak sırasında hastaların, 33'ünün (%75) birinci MTF'de, 6'sının (%13,6) ayak bileğinde, 4'ünün (%9,1) dizinde, 1'inin (%2,3) dirsek ekleminde tutulum olduğu görüldü (Tablo 7 ve Şekil 1).



MTF: Metatarsofalangialeklem

Şekil 1. Gut hastalarında hastalığın ilk atak yaptığı eklem



Şekil 2. Gut hastalarında eşlik eden komorbiditeler

Hasta ve kontrol grubuna ait hemogram verilerinin karşılaştırmaları Tablo 8’de verilmiştir. Hasta grubunun ortalama verileri, WBC: $7,1 \pm 1,43 \times 1000/\text{mm}^3$, PLT: $249,9 \pm 60,7 \times 1000/\text{mm}^3$, HGB: $15,2 \pm 1,5$ g/dL olup kontrol grubunun ortalama verileri WBC: $7,3 \pm 1,25 \times 1000/\text{mm}^3$, PLT: $248,5 \pm 54,8 \times 1000/\text{mm}^3$, HGB: $15,2 \pm 1,6$ g/dL idi. Gruplar arasında WBC, PLT ve HGB değerleri açısından anlamlı fark yoktu (her iki parametre için $P > 0.05$).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarına ait hemogram verileri ve grup karşılaştırmaları

	Hasta Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=44)	<i>p</i>
WBC (x1000/mm ³)	7,1±1,43	7,3±1,25	0,317
PLT (x1000/mm ³)	249,9±60,7	248,5±54,8	0,915
HGB (g/dL)	15,2±1,5	15,2±1,6	0,995

WBC: Lökosit, PLT: Platelet (trombosit), HGB: Hemoglobin,
P: Bağımsız gruplarda t testi istatistiği *P* değeri

Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal veriler ve karşılaştırmaları Tablo 9’da verilmiştir.

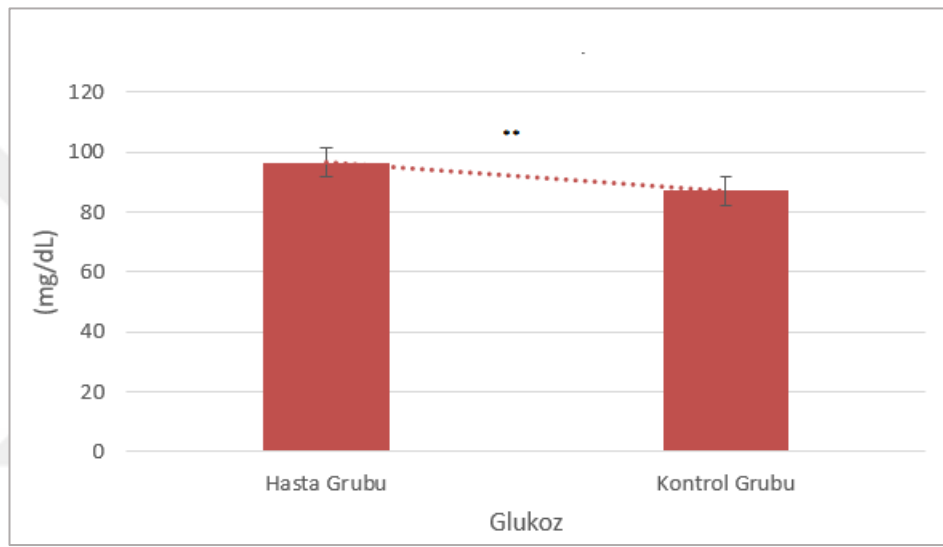
Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarına ait biyokimyasal veriler ve grup karşılaştırmaları

	Hasta Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=44)	<i>p</i>
Glukoz (mg/dL)	96,6±18,7	87,0±12,4	0,006**
HbA1c (%)	6,04±0,69	5,33±0,91	<0,01**
Ürik asit (mg/dL)	7,34±1,65	4,79±1,18	<0,01**
HDL-Kol (mg/dL)	40,4±8,7	44,5±10,6	0,047*
LDL-Kol (mg/dL)	124,3±31,5	111,8±20,4	0,031*
Trigliserid (mg/dL)	259,8±137,4	135,7±46,2	<0,01**
Total kolesterol (mg/dL)	201,9±41,3	170,2±26,1	<0,01**
BUN (mg/dL)	16,50±5,97	14,87±4,42	0,149
Kreatinin (mg/dL)	1,01±0,19	0,82±0,16	<0,01**
AST (U/L)	24,3±10,5	17,4±4,2	<0,01**
ALT (U/L)	28,1±17,3	18,8±6,8	0,001**
GGT (U/L)	41,9±35,5	24,8±11,8	0,004**
CRP (mg/dL)	17,2±15,9	4,2±1,3	0,010*
ESH (mm/saat)	11,7±12,9	6,2±5,0	0,010*
Albümin (g/dL)	4,60±0,34	4,29±0,28	<0,01**
Ca (mg/dL)	9,52±0,46	9,36±0,47	0,117
Mg (mg/dL)	1,92±0,17	2,01±0,17	0,016*
İrisin (pg/mL)	405,6±97,3	316,0±80,8	<0,01**
Resistin (ng/mL)	1,3±0,6	1,2±0,4	0,223
TNF-α (pg/mL)	30,5±11,11	30,3±8,0	0,939
IL-10 (pg/mL)	90,8±71,9	172,7±128,6	<0,01**
TAS (mmol trolox Equiv./L)	1,1±0,1	1,2±0,1	0,460
TOS (μmol H ₂ O ₂ Equiv./L)	44,2±37,8	32,6±22,5	0,086
OSI (μmol H ₂ O ₂ Equiv./L)/ (μmol trolox Equiv./L)	4,0±3,0	3,1±2,1	0,120

HbA1c: Glikozile hemoglobin, HDL-Kol: HDL-kolesterol, LDL-Kol: LDL-kolesterol, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamiltransferaz, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, TNF-α: Tümör nekroz faktör-α, IL-10: İnterlökin-10, TAS: Total antioksidan seviye, TOS: Total oksidan seviye, *p*: Bağımsız gruplarda t testi istatistiği *P* değeri, *: *P* < 0,05, **: *P* < 0,01

Biyokimyasal verilerin gruplar arasında dağılımı incelendiğinde, serum glukoz, ürik asit, HDL-Kol, LDL-Kol, TG, TK, kreatinin, AST, ALT, GGT, CRP, ESH, albümin, Mg ve HbA1c seviyelerinin gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü (tüm parametreler için $P < 0.05$) (Tablo 9 ve Şekil 3-9).

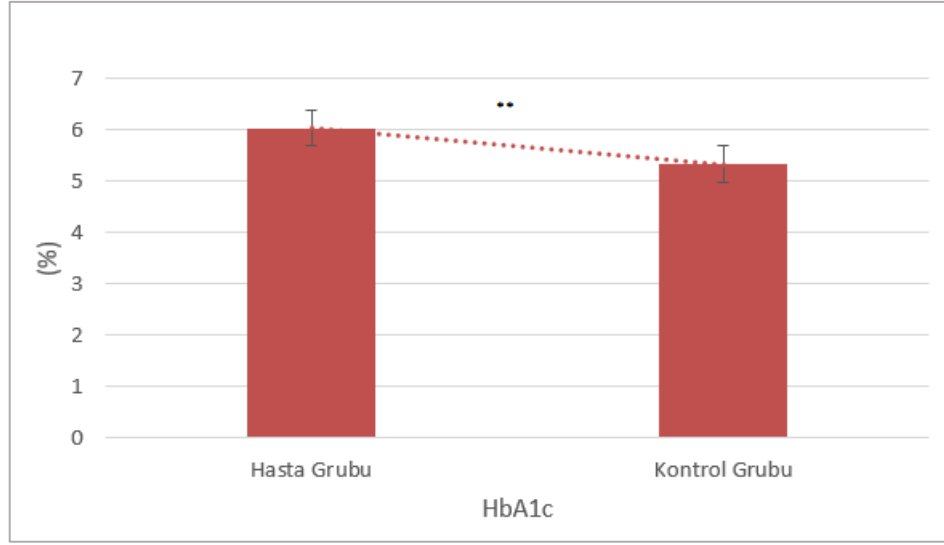
Hasta ve kontrol grubunda, serum glukoz değeri ortalama $96,6 \pm 18,7$ mg/dL ve $87,0 \pm 12,4$ mg/dL olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$) (Tablo 9 ve Şekil 3).



**: $P < 0,01$

Şekil 3. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum glukoz seviyeleri

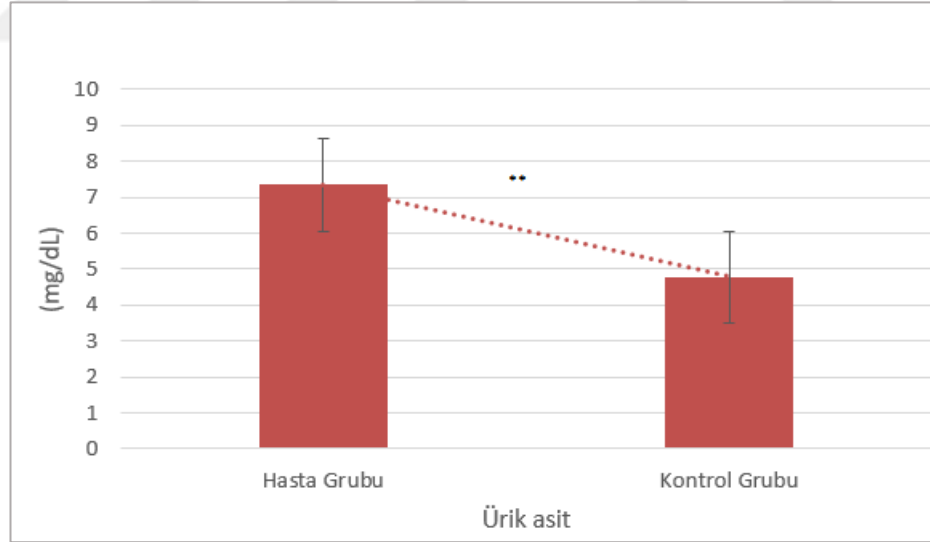
Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum HbA1c düzeyi, $\% 6,04 \pm 0,69$ ve $\% 5,33 \pm 0,91$ olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$) (Tablo 9 ve Şekil 4).



**: $P < 0,01$

Şekil 4. Gut hastalarında ve kontrol grubunda HbA1c seviyeleri

Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum ürik asit düzeyi, $7,34 \pm 1,65$ mg/dL ve $4,79 \pm 1,18$ mg/dL olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$) (Tablo 9 ve Şekil 5).

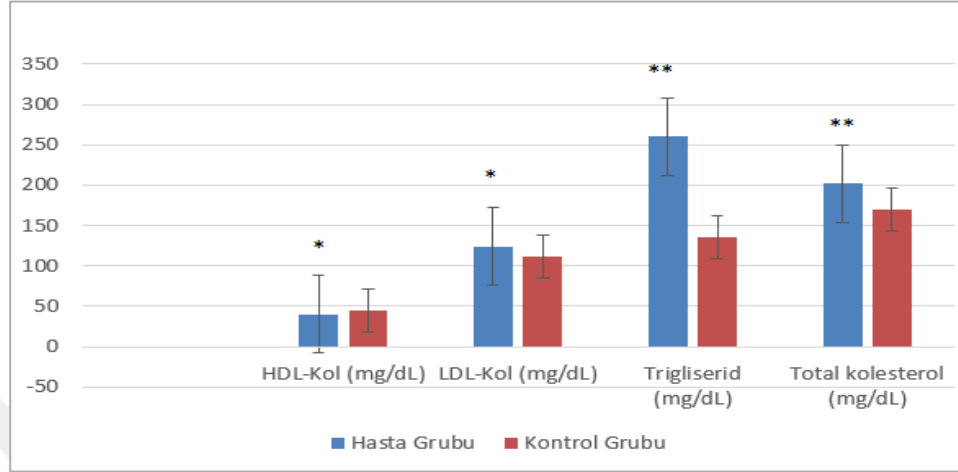


**: $P < 0,01$

Şekil 5. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum ürik asit seviyeleri

Hasta ve kontrol grubuna ait lipit parametrelerinin karşılaştırmaları Tablo 9'da verilmiştir. Hasta grubunun ortalama verileri HDL-Kol: $40,4 \pm 8,7$ mg/dL, LDL-Kol: $124,3 \pm 31,5$ mg/dL, TG: $259,8 \pm 137,4$ mg/dL, TK: $201,9 \pm 41,3$ mg/dL ve kontrol grubunun ortalama verileri HDL-Kol: $44,5 \pm 10,6$ mg/dL, LDL-Kol: $111,8 \pm 20,4$

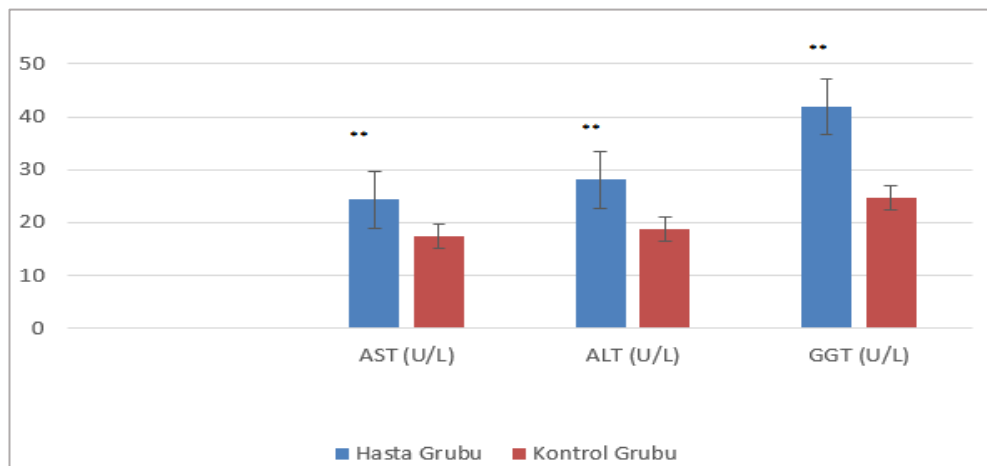
mg/dL, TG: 135,7±46,2 mg/dL, TK: 170,2±26,1 mg/dL olup gruplar arası karşılaştırmada tüm lipit parametrelerinde anlamlı fark tespit edildi ($P < 0.05$, $P < 0.01$) (Tablo 9 ve Şekil 6).



HDL-Kol: HDL-kolesterol, LDL-Kol: LDL-kolesterol, Triglicerid: TG, *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

Şekil 6. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum lipit profili

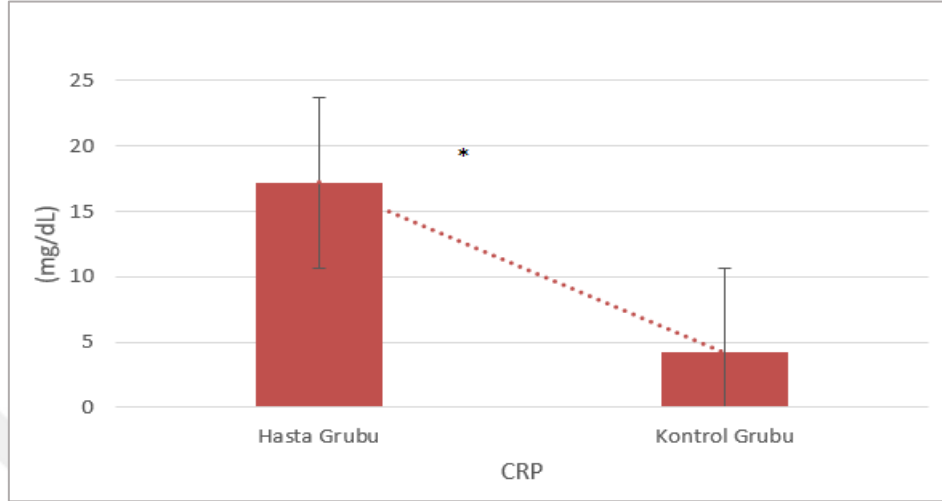
Hasta ve kontrol grubuna ait serum AST, ALT, GGT verileri ve karşılaştırmaları Tablo 9’da verilmiştir. Hasta grubunun ortalama verileri AST: 24,3±10,5 U/L, ALT: 28,1±17,3 U/L, GGT: 41,9±35,5 U/L ve kontrol grubunun ortalama verileri AST: 17,4±4,2 U/L, ALT: 18,8±6,8 U/L, GGT: 24,8±11,8 U/L olup grup karşılaştırmalarında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$) (Tablo 9 ve Şekil 7).



AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamiltransferaz, **: $P < 0.01$

Şekil 7. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum AST, ALT ve GGT seviyeleri

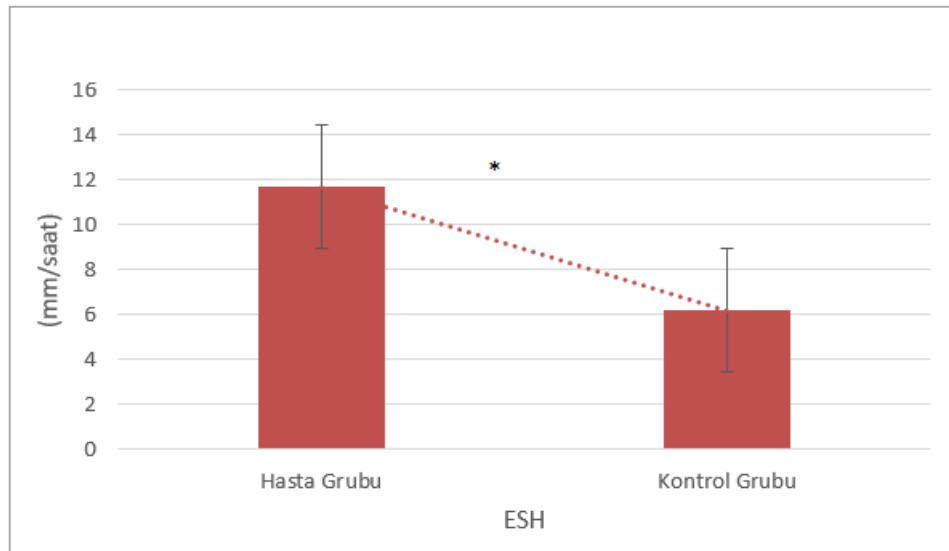
Hasta ve kontrol grubunun ortalama serum CRP düzeyi, $17,2 \pm 15,9$ mg/dL ve $4,2 \pm 1,3$ mg/dL olup gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,05$) (Tablo 9 ve Şekil 8).



CRP: C-reaktif protein, *: $P < 0.05$

Şekil 8. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum CRP seviyeleri

Hasta ve kontrol grubunun ortalama serum ESH düzeyi, $11,7 \pm 12,9$ mm/saat ve $6,2 \pm 5,0$ mm/saat olup gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,05$) (Tablo 9 ve Şekil 9).

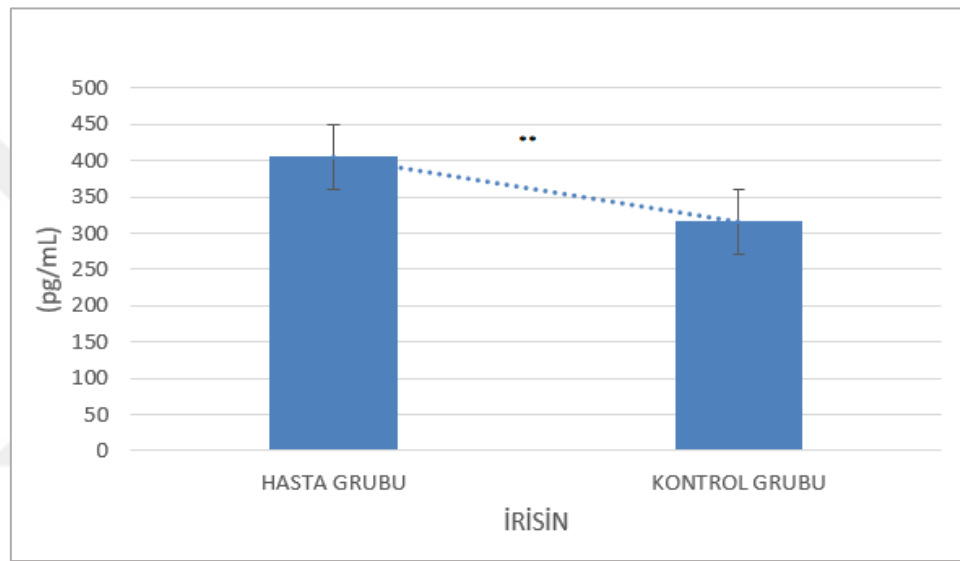


ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, *: $P < 0.05$

Şekil 9. Gut hastalarında ve kontrol grubunda ESH seviyeleri

Hasta ve kontrol gruplarında, irisin ve IL-10 seviyeleri arasında anlamlı fark olduğu (her iki parametre için $P < 0.01$); resistin, TNF- α , TAS ve TOS seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (tüm parametreler için $P > 0.05$) (Tablo 9 ve Şekil 10-11).

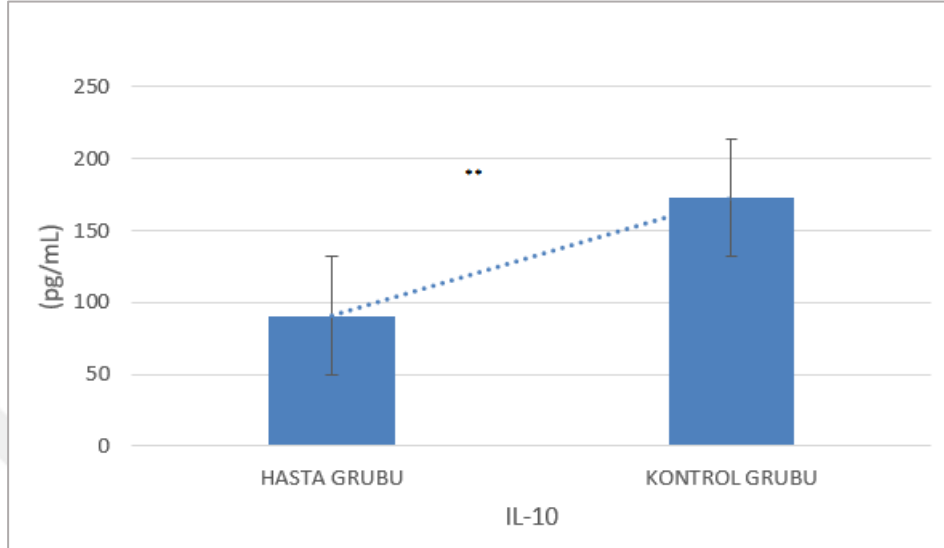
Hasta ve kontrol grubunun ortalama irisin düzeyi, $405,6 \pm 97,3$ pg/mL ve $316,0 \pm 80,8$ pg/mL olup gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$) (Tablo 9 ve Şekil 10).



**: $P < 0.01$

Şekil 10. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum irisin seviyeleri

Hasta ve kontrol grubunun ortalama serum IL-10 düzeyi, $90,8 \pm 71,9$ pg/mL ve $172,7 \pm 128,6$ pg/mL olup gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$) (Tablo 9 ve Şekil 11).



IL-10: İnterlökin-10, **: $p < 0.01$

Şekil 11. Gut hastalarında ve kontrol grubunda serum IL-10 seviyeleri

5. TARTIŞMA

Gut, eklem içinde ve çevre dokuda MSÜ kristallerinin birikmesi sonucu gelişen kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiş bir hastalıktır (1, 74).

Gut patogenezi, hiperürisemi zemininde gelişen inflamasyon ile karakterize olup birçok komorbid hastalıkla ilişkilidir. Günümüzde gut patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Araştırmamızda gut patogeneze yönelik oksidatif stres, inflamasyon ve metabolik belirteçlerin serum düzeylerini tespit etmeyi ve gut patofizyolojisini bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmeyi amaçladık (3, 4).

Çalışmamızda, gut hastalarının ortalama yaşı, $56,5 \pm 11,6$ yıl olarak tespit edildi. Hastaların %84,1'i erkek, %15,9'u kadın idi. Zampogna G. ve ark. yaptıkları çalışmada, gut hastalığı için ortalama yaşın $61,9 \pm 13,7$ yıl olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya aldıkları toplam 72 hastanın 63'ünün erkek ve 9'unun kadın olduğu belirtilmiştir. Gut hastalığının erkeklerde %87,5 oran ile daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (75). Öztürk ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise toplam 312 hasta dahil edilmiş ve ortalama yaşın $58,8 \pm 13,8$ yıl olduğu belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların kadın/erkek oranı 55/257 olup, erkeklerde %82,3 oranla daha fazla gut hastalığı saptanmıştır (76). Yaş ve cinsiyetle ilgili bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Obezite, gut hastalığı için önemli bir risk faktörüdür (77, 78). Obezite ve kilo alımının hiperürisemi ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir (79). Çalışmamızda, hasta ve kontrol grubunun ortalama VKİ değeri, $29,27 \pm 3,25$ kg/m² ve $25,47 \pm 1,81$ kg/m² olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$) ve hastaların %31,8'inde obezite gözlemlendi. Öztürk ve ark. yapmış olduğu çalışmada, hastaların %40,1'inde obezite gözlenmiştir (76). Choi ve ark. 730 gut hastasını dahil ederek yaptığı bir çalışmada, hastaların VKİ değeri ile gut göreceli riski karşılaştırılmıştır. Hastaların VKİ oranlarının arttıkça gut göreceli riskinin de arttığı belirtilmiştir (80). Demarco ve ark. yaptığı çalışmada da gut hastalığının obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81). Çalışmamızda, gut hastalığı ve obezite arasındaki ilişki literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Gut artritinde sıklıkla birinci MTF eklem tutulumu gözlenir (1). Çalışmamızda, %75 birinci MTF, %13 ayak bileği, %9,1 diz ve %2,3 dirsek eklemde tutulum gözlemlendi. Zampogna G. ve ark. yaptıkları çalışmada, hastaların %59,7'sinde ilk gut atağının birinci MTF eklemde olduğu gösterilmiştir (75). Öztürk ve ark. yaptığı çalışmada, hastaların %78,7'sinde ilk atak yerinin birinci MTF eklem olduğu ve daha sonra sırayla ayak bileği (%9,6) ve diz (%4,3) eklem tutulumunun görüldüğü bildirilmiştir (76). Çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Gut hastalığı; HT, myokard enfarktüsü, obezite, hiperlipidemi, Tip 2 DM ve KBH dahil olmak üzere birçok komorbidite ile ilişkilendirilmiş yaygın metabolik bir hastalıktır (82). Çalışmamızda, hastaların %34,1'inde HT, %52,3'ünde hiperlipidemi, %27,3'ünde KVH, %15,9'unda DM ve %20,4'ünde nefrolitiasis tespit edildi. Hastaların %18,2'sinde gut aile öyküsü saptandı. Richette ve ark. yaptığı bir çalışmada, hiperüriseminin sıklıkla KBH, HT, Tip 2 DM, obezite, KVH gibi komorbiditelerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (83). Evans ve ark. yaptığı çalışmada, normotansif bireylerle hipertansif bireyler karşılaştırılmış ve hipertansif bireylerin gut geliştirme olasılığının normotansif bireylere göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (84). Choi ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada, yüksek adipozite ve kilo alımının gut hastalığı için güçlü risk faktörleriyken, kilo kaybının koruyucu olduğu tespit edilmiştir. HT ve diüretik kullanımının gut için önemli bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (80). Bardin ve ark. gut hastalarında sağlıklı bireylere göre; KVH, HT, obezite, MetS ve böbrek hastalıklarının prevalansının ve TG, LDL-Kol seviyesinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca VKİ ile bel çevresinin, hiperürisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gut hastalarında evre 3 veya üzeri KBH prevalansının %24 olduğu tahmin edilmiştir (85). Roughley ve ark. gut hastalığının, KBH ve nefrolitiazis ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (86).

Çalışmamızda, gut hastalarının biyokimyasal verileri sağlıklı grupla karşılaştırıldı ve serum ürik asit, HDL-Kol, LDL-Kol, TG, TK, kreatinin, AST, ALT, GGT, CRP, ESH, albümin ve Mg seviyeleri anlamlı olarak farklı olup, tüm parametreler için $P < 0.05$ olarak saptandı. Serum Mg ve HDL-Kol düzeyi gut hasta grubunda daha düşük seviyelerde tespit edilirken, diğer biyokimyasal verilerin düzeyi sağlıklı gruba göre daha yüksekti. Gut hastalarının %52,3'ünde hiperlipidemi vardı.

Literatürdeki çalışmalara göre hiperürisemi, gut hastalığının temel risk faktörüdür. Dehlin ve ark. yaptığı bir çalışmada, hiperürisemik bireyler (serum ürat > 6,75 mg/dl) 25 yıldan fazla takip edilmiş ve gut hastalığı riski, erkeklerde %13,3 ve kadınlarda %17,7 olarak bildirilmiştir. Serum ürat düzeyi <6 mg/dl olanlarda ise bu risk sırasıyla %2,7 ve %1,9 olarak tespit edilmiştir (2). Çalışmamızda, hasta ve kontrol grubunun ortalama serum ürik asit düzeyleri, $7,34 \pm 1,65$ mg/dL ve $4,79 \pm 1,18$ mg/dL olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$) ve çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu. Liang ve ark. yaptığı bir çalışmada, gut hastalığı tanısı olan ve asemptomatik hiperürisemi (erkeklerde > 420 μ mol/L ve kadında > 360 μ mol/L) ile takip edilen bireyler karşılaştırılmıştır. Çalışmada, gut hastalarının %26,5'inde TK, %37,1'inde TG, %41,3'ünde LDL-Kol seviyeleri yüksek tespit edilmiştir. Asemptomatik hiperürisemili hastaların %15,9'unda TK, %47,6'sında TG, %34,9'unda LDL-Kol seviyeleri yüksek tespit edilmiştir. Gut ve asemptomatik hiperürisemi grupları arasında serum kreatinin, TK ve ESH açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($P < 0,05$). Gut hastalarında, serum ürik asit seviyelerinin ALT, BUN, kreatinin, TG, CRP ile pozitif ve HDL-Kol ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($P < 0,05$) (87). Yang ve ark. yaptığı bir çalışmada, normal serum ürik asit düzeyine sahip bireyler ile hiperürisemili bireyler karşılaştırılmış ve hiperürisemili bireylerde serum TK, TG ve LDL-Kol ve açlık kan şekeri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Hiperürisemili bireylerde HDL-Kol düzeyinin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca TG, TK ve LDL-Kol verilerinin hiperürisemi için risk faktörü olarak tespit edildiği belirtilmiştir. Serum lipidlerinin ve kan şekerinin, hiperürisemiye öngörmek için bağımsız risk faktörü olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (88). Yang ve ark. yaptığı farklı bir çalışmada ise, TG ve ALT'nin gut hastalığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gut hastalarında HDL'nin azaldığı ve serum ürat seviyesinin arttığı gözlenmiştir. HDL düzeyinin azalması, gut hastalığının nedensel bir risk faktörü olarak düşünülmüştür. Çalışmalarda, gut hastalarında kan lipid düzeylerinin yükseldiği gösterilmiş ve hiperüriseminin hiperkolesterolemi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (89).

Deb ve ark. yaptığı çalışmada, yüksek karaciğer fonksiyon belirteçleri (AST ≥ 33 U/L, ALT ≥ 30 U/L) yüksek ürik asit seviyeleri ($\geq 6,8$ mg/dl) ile anlamlı şekilde

ilişkili bulunmuştur. Hiperürisemik bireylerde, anormal AST, ALT veya GGT seviyesi saptama olasılığının iki kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Hiperürisemi ve gut hastalığı olan yetişkinlerin, karaciğer fonksiyon bozuklukları geliştirmesinin ve buna bağlı morbiditelerden etkilenmesinin muhtemel olduğu belirtilmiştir. Bu tür hastaların karaciğer fonksiyonları ve ilişkili morbiditeleri önlemek için uygun şekilde izlenmesi ve yönetilmesi önerilmiştir (90). Çalışmamızda karşılaştırılan biyokimyasal veriler literatürle uyumlu bulundu.

Literatürde, gut hastalarında insülin direncinin yüksek olup DM ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Gut tanısının artan Tip 2 DM riski ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (79). Çalışmamızda gut hastalarının %15,9'unda DM olduğu saptandı. Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum HbA1c düzeyi, % 6,04±0,6 ve % 5,33±0,91 olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$). Hasta ve kontrol grubunda, serum glukoz değeri ortalama 96,6±18,7 mg/dL ve 87,0±12,4 mg/dL olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$). Mikkelsen ve ark. yaptığı çalışmada, DM tanılı hastaların %2-50'sinde hiperürisemi, %0,1-9'da ise gut artriti tespit edilmiştir (17). Lai ve ark. yaptıkları bir çalışmada, gut hastalığının ve Tip 2 DM'nin ortak genetik risk alellerini paylaştığı bildirilmiştir (91). Kim ve ark. yaptığı bir çalışmada, gut hastaları ortalama 1,9 yıllık takibe alınmış ve yaklaşık %2'sinde Tip 2 DM geliştiği gözlenmiştir. Gut hastalığı, artan DM riski ile ilişkilendirilmiştir. Gut hastalarının serum HbA1c düzeyi gut tanısı olmayan grup ile karşılaştırılmış ve gut hastalarında yüksek HbA1c düzeyi olduğu belirtilmiştir. Hiperüriseminin hiperinsülinemiden önce geliştiği gösterilmiş olup, gut hastalığının neden olduğu inflamasyonun DM'nin insülin direncine katkıda bulunabileceği öngörülmüştür. Hiperüriseminin, hiperinsülinemi veya DM için bağımsız bir risk faktörü olabileceği ifade edilmiştir (92). Mu ve ark. yaptığı çalışmada, gut hastalarının kan glukoz değerlerinin daha yüksek seviyede olduğu ve daha yüksek amplitüdlü dalgalanmalar gösterdiği tespit edilmiştir. Gut hastalarının normal glukoz toleransı evresinde dahi kan glukoz dalgalanmasında artış olduğu gözlenmiştir. Kan glukoz dalgalanmaları, serum ürik asit seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (93). Eliseev ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, 112 gut hastası incelenmiş ve %57,4'ünde karbonhidrat metabolizma bozukluğu gözlenmiştir. Hastaların %34,3'ünde Tip 2 DM, %11,8'inde bozulmuş açlık glisemisi ve

%11,3'ünde bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Karbonhidrat metabolik bozukluklarının serum ürik asit seviyeleri ile doğru orantılı olduğu gözlenmiştir (94). Choi ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, serum HbA1c düzeyinin %6-6,9'a kadar artmasıyla serum ürik asit seviyesinin arttığı ve HbA1c düzeyinin daha fazla artmasıyla serum ürik asit seviyesinin azaldığı gözlenmiştir. Bu duruma göre hiperürisemi ve gut riskinin, orta derecede yüksek HbA1c seviyesi ile artarken, yüksek HbA1c seviyesi ile artmadığı belirtilmiştir (95). Çalışmamızda, gut hastalarının ortalama serum HbA1c değeri $6,04 \pm 0,69$ ile yüksek olup, choi ve ark. çalışmasını doğrular niteliktedir. Ayrıca açlık glukoz değeri ve DM oranı da yüksek saptanmıştır ve literatür ile uyumludur.

Tezimizin ana konusu olan parametreler incelendiğinde hasta ve kontrol gruplarında irisin ve IL-10 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (her iki parametre için $P < 0.01$), resistin, TNF- α , TAS ve TOS seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (tüm parametreler için $P > 0.05$).

Amaral ve ark. yaptığı bir çalışmada, fareler kullanılmış ve eklem içine MSÜ kristalleri enjekte edilerek inflamasyon indüklenmiştir. MSÜ enjeksiyonundan sonra eklem TNF- α konsantrasyonunun belirgin şekilde arttığı görülmüş ve TNF- α 'nın, MSÜ kristallerinin neden olduğu inflamasyona katkıda bulunduğu belirtilmiştir (73). Jiang ve ark. akut gut hastalarında yaptığı bir çalışmada, TNF- α konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (96). Zeng ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, akut gut, interkritik gut ve sağlıklı olmak üzere üç grup incelenmiş ve IL-10 ile TNF- α düzeyleri araştırılmıştır. TNF- α düzeyleri akut gut grubunda interkritik gut hastaları ve sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($P < 0,005$) (97). Kienhorst ve ark. yaptığı çalışmada, üç bağımsız kohort çalışmasından 330 gut hastası incelenmiş ve serum IL-10 ile TNF- α düzeyleri ölçülmüştür. Gut hastalarında her iki verinin de dolaşım düzeylerinin saptanamayacak kadar düşük çıktığı gözlenmiştir (98). Torne ve ark. yaptığı çalışmada, interkritik gut hastalarında TNF- α ve resistin düzeyleri araştırılmış ve sağlıklı grup göre anlamlı fark bulunamamıştır (12). Literatür incelendiğinde, gut hastalarında çalışılan TNF- α düzeylerinin akut gut hastalarında yüksek seviyede, interkritik gut hastalarında ise sağlıklı bireylerle benzer seviyede olduğu gözlemlendi.

İnterkritik gut hastalarında TNF- α düzeyinin sağlıklı bireylerle benzer seviyede olması, aktif inflamatuvar bir sürecin olmaması ve hastaların antiinflamatuvar bir ilaç kullanıyor olması ile ilgili olabileceğini düşündük. Çalışmamızda TNF- α konsantrasyonlarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark gözlenmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %90'nın düzenli, %10'nun ise aralıklı olarak kolşisin kullandığı tespit edildi. Mevcut sonuçlarımız, hastaların interkritik dönemde olması veya kolşisin kullanması ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

IL-10, antiinflamatuvar özellikte bir sitokindir. proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe ederek etkisini gösterir (11). Zeng ve ark. yaptığı bir çalışmada, akut gut, interkritik gut ve sağlıklı gönüllü olmak üzere üç grup alınmış ve IL-10 ile TNF- α düzeyleri araştırılmıştır. IL-10 düzeyi, interkritik gut grubunda akut gut ve sağlıklı gruplara göre daha yüksek tespit edilmiştir ($P < 0,05$) (97). Kienhorst ve ark. yaptığı çalışmada ise, üç bağımsız kohort çalışmasından 330 gut hastası incelenmiş ve serum IL-10 ile TNF- α düzeyleri ölçülmüştür. Gut hastalarında her iki verinin de dolaşım düzeylerinin saptanamayacak kadar düşük olduğu gözlenmiştir (98). Lacki ve ark. yaptığı bir çalışmada, SLE ve RA tanılı hastalarda serum IL-10 düzeyi araştırılmış ve yüksek tespit edilmiştir (99). Al-janadi ve ark. yaptığı çalışmada, aktif SLE hastalarının serumunda ve aktif RA hastalarının serum ve sinoviyal sıvı örneklerinde IL-10 tespit edilmiştir. Ancak hastalık aktivitesi düşük olan hastalarda IL-10 saptanmamıştır (100). Bununla birlikte Lapadula ve ark. ile Qu ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda, RA hastalarında sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde daha düşük serum IL-10 düzeyi tespit etmişlerdir (101, 102). Literatür incelemelerimizde, gut hastalarında IL-10 düzeyinin yeteri kadar araştırılmadığı ve var olan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edildiğini gözlemledik. Diğer inflamatuvar hastalıklara yönelik yaptığımız incelemelerde de benzer çelişkiye rastladık. Çalışmamızda, hasta grubun IL-10 düzeyinin belirgin düşük olduğu gözlenmiş olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ($P < 0,01$). IL-10, inflamasyonun düzenlenmesinde önemli olup antiinflamatuvar etkisi ile hastalıkların kendini sınırlandırmasını sağlar. Bu nedenle hastalıkların akut döneminde seviyesinin yüksek olması beklenir. Çalışmamızda IL-10 düzeyinin düşük saptanmasının, hastaların interkritik dönemde

olmasından veya kullandıkları kolşisinin antiinflamatuvar etkisinden kaynaklanabileceğini düşündük. Ancak gut hastalığının kendi inflamatuvar süreci de serum IL-10 seviyesinin düşmesine neden olabilir. Bu durumda IL-10, gut hastalığının teşhisi, tedavisi ve patogenezi için referans sağlayabilir veya teşhis ve tedavi seçeneklerini iyileştirmek için faydalı olabilir. Gut hastalığının IL-10 ile ilişkisini anlayabilmek için daha fazla çalışma yapılması önerilir.

Resistin, glukoz metabolizmasının regülasyonunda görev alır ve insülinin etkilerini antagonize eder. Obez hastalarda yüksek resistin düzeyi ile korelasyon vardır. Çalışmalar, resistin düzeyi ile vücut yağ indeksi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Resistinin ilerleyen dönemde metabolik profili iyileştirmek için kullanılabileceği düşünülmektedir (49, 51, 54). Torne ve ark. yaptıkları çalışmada, interkritik gut hastaları ve sağlıklı gönüllülerde TNF- α ve resistin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Gruplar arasında resistin sonuçları benzer olup anlamlı fark bulunamamıştır (12). Huang ve ark. yaptıkları çalışmada ise resistin seviyeleri, RA'da kontrollere göre yüksek, SLE'de benzer bulunmuştur. Çalışmaya göre RA ile resistin seviyesi arasında güçlü bir ilişkili olduğu ancak SLE ile bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir. (56). Resistin, obezite ile korelasyon gösteren bir adipokindir. Çalışmamızda gut hastalarının VKİ değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek ve hastaların %31,8'inin obez olduğu tespit edildi. Gut ve obezite birlikteliği göz önüne alındığında resistin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek çıkmasını beklerken resistin düzeyleri kontrol grubu ile benzer sonuçlandı. Obez hastalara rağmen resistin düzeylerinin sağlıklı grupta benzer sonuçlanması, gut hastalığının patofizyolojisindeki bilinmeyen etkisine ya da hastaların interkritik dönemde olup antiinflamatuvar ve antihiperürisemik tedavi alıyor olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Borghi ve ark. yaptığı bir çalışmada, hiperüriseminin obezite ve MetS ile ilişkili olduğu ve serum ürik asidinin düşürülmesinin kardiyometabolik hastalıklarda fayda sağlayabileceğini bildirilmişlerdir (103). Literatür ve mevcut sonuçlarımız, antihiperürisemik tedavinin resistin düzeyinde azalma sağladığını düşündürdü. Metabolik sendromlu ve gut tanısı olan hastalarda antihiperürisemik tedavi ile resistin düzeyine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız literatürdeki çalışma ile uyumlu sonuçlanmıştır.

İrisin termojen özellikte bir proteindir ve fiziksel egzersiz seviyesini arttıran en önemli faktördür. İrisin, enerji tüketimini güçlü bir şekilde uyararak vücut ağırlığını ve insülin direncini azaltır. Ercan ve ark. yaptıkları bir çalışmada, RA hastalarında irisin düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (104). Rafaat ve ark. yaptığı çalışmada ise, farelerde deneysel olarak RA artriti oluşturulmuş ve daha sonra tedavi amaçlı irisin enjekte edilmiştir. Çalışma sonucunda; irisinin, biyokimyasal yolları modüle ederek terapötik antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterdiği belirtilmiştir (105). Pardo ve ark. yaptıkları çalışmada ise normal bireylere göre obez bireylerde daha yüksek irisin konsantrasyonu tespit edilmiş ve böylece vücut yağ indeksi ile irisin arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (43). Çalışmamızda, gut hastalarının serum irisin düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($P < 0,01$). Literatür incelemelerimizde gut hastalarında serum irisin düzeyinin araştırıldığı bir çalışma bulunamadı. Ancak RA hastalarına yönelik yapılan çalışmalarda, irisin düzeyleri yüksek tespit edilmiş ve hayvan deneylerinde irisinin antiinflamatuvar özellik gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda gut hastalarında irisin düzeyinin yüksek saptanması, irisinin gut hastalığının antiinflamatuvar sürecinde rol aldığını düşündürmüş olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda obezite ile irisin düzeyi arasında korelasyon olduğu gösterilmiş olup çalışmamızda irisin düzeyinin yüksek olmasının nedeninin, çalışmaya dahil edilen gut hastalarındaki yüksek obezite oranı ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Ürik asit hücre dışında antioksidan özellikte iken hücre içinde prooksidan özellik gösterir. Pürin metabolizması sırasında, ksantin oksidazın aktivitesiyle üretilir. Vasküler endotel hücrelerde inflamasyonu ve oksidatif stresi indükleyerek endotel disfonksiyonuna yol açtığı için oksidan özellikte kabul edilir (106). Oksidatif stres, antioksidan ile oksidanlar arasındaki dengesizliğe denir. TOS, vücudun genel oksidasyon durumunu değerlendirmek için kullanılırken, TAS genel antioksidan durumunu ölçmek için kullanılır. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri TOS/TAS oranına denir (107). Zhou ve ark. yaptığı bir çalışmada, aktif RA'lı hastalarda serum TOS ve TAS düzeyleri değerlendirilmiş ve RA hastalarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek TOS ile OSI düzeyine ve anlamlı derecede daha düşük

TAS düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir (107). Adıgüzel ve ark. yaptıkları çalışmada ise ankilozan spondilit (AS) tanılı hastalarda serum TOS ve TAS değerleri araştırılmış olup AS hastalarında serum TAS düzeyinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Serum TOS ve OSI düzeyi her iki grupta da benzer saptanmıştır (108). Gut, ürik asit metabolizma bozukluğu sonucu gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. Ürik asidin oksidan etkisi ve hastalığın inflamasyon sürecinin yarattığı oksidatif etki ile insan vücudunda oksidatif stres oluşturur. Çalışmamızda gut hastalığını oksidatif ve antioksidatif yönden değerlendirebilmek için TOS ve TAS verilerini inceledik. Literatür incelemelerimizde, daha önce gut hastalarında TOS ve TAS araştırılması yapılmadığını ancak; diğer inflamatuvar hastalıklara yönelik yapılan çalışmalarda, TAS düzeyinin hastalık grubunda anlamlı olarak düşük çıktığını, TOS düzeyinin ise anlamlı olarak yüksek ya da benzer sonuçlandığını gözlemledik. Çalışmamızda, gut hastaları ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldı ve her iki parametrede de anlamlı fark tespit edilemedi, ancak TOS düzeyi gut hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede sonuçlandı. Gut hastalığının inflamatuvar etkisi ve diğer komorbiditelerle birlikteliği göz önüne alındığında bu verilerin sonuçlarının anlamlı çıkmasını beklerdik. TAS ve TOS seviyelerinin sağlıklı grup ile benzer çıkmasını, hastaların kullanmış olduğu antihiperürisemik tedaviden kaynaklanabileceğini düşündük. Rrichette ve ark. yaptığı bir çalışmada, gut hastalarında ksantin oksidazın uzun süreli farmakolojik inhibisyonunun, serum ürik asit seviyelerini düşürdüğü ve ürik asit oluşumu sırasında meydana gelen serbest radikallerin üretimini azalttığı belirtilmiştir (83). Saito ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, ksantin oksidaz inhibisyonunun, belirli bir popülasyonda kan basıncı, endotelial fonksiyon, proteinüri ve karotis intima-media kalınlığında artış gibi bazı hastalık ve inflamatuvar süreçlerde fayda sağlayabildiği gösterilmiştir (106). Çalışmamızda hastaların %75'nin allopurinol kullandığı tespit edildi. Mevcut allopurinol tedavisinin oksidatif strese regülasyon sağladığı düşünüldü. Gut hastalığının ve antihiperürisemik tedavinin oksidatif stres üzerine etkisini anlayabilmek için daha fazla çalışma yapılması önerilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak, çalışma tasarımının kesitsel olması, örneklem grubunun küçük olması, çalışmada akut gut hastası toplanamadığından akut hasta

grubu ile karşılaştırılamaması, yine yeterli sayıda ilaç kullanmayan interkritik dönemde gut hastası bulnamadığından ilaç kullanımın karıştırıcı etkisini elimine etmek için ilaç kullanmayan interkritik hastalar ile analizlerin karşılaştırılamamış olması, obez ve obez olmayan gut hastalarının analizlerinin karşılaştırılamamış olması sayılabilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran gut tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller dahil edildi. Araştırmamızın amacı, gut patogeneziye yönelik oksidatif stres, inflamasyon ve metabolik belirteçlerin serum düzeylerini tespit etmek, karşılaştırmak ve sonuçlarının klinik değişkenlerle ilişkisini incelemektir.

Çalışmamızda, gut hastalarının ortalama yaşı, $56,5 \pm 11,6$ yıl olarak tespit edildi. Hastaların %84,1'i erkek, %15,9'u kadın idi. Hastaların ilk artrit atağının; %75 birinci MTF, %13 ayak bileği, %9,1 diz ve %2,3 dirsek eklemine olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında VKİ değerinde anlamlı fark olup hastaların %31,8'i obezdi. Gut hastalığının obezite ile ilişkili olduğu saptandı.

Hastaların %34,1'inde HT, %52,3'ünde hiperlipidemi, %27,3'ünde KVK, %15,9'unda DM ve %20,4'ünde nefrolitiasis tespit edildi. Hastaların %18,2'sinde gut aile öyküsü vardı. Gut hastalığı birçok komorbidite ile ilişkilendirilmiş olup sonuçlarımız da bu ilişkiyi doğruladı.

Hastaların serum ürik asit, HDL-Kol, LDL-Kol, TG, TK, kreatinin, AST, ALT, GGT, CRP, ESH, albümin, HbA1c ve Mg seviyelerinde anlamlı fark tespit edildi. Serum Mg ve HDL-Kol düzeyi gut hastalarında daha düşük seviyelerde tespit edilirken, diğer biyokimyasal verilerin düzeyi sağlıklı gruba göre yüksekti. Mevcut sonuçlara göre, gut hastalarının hiperlipidemi, DM, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları geliştirmesi ve buna bağlı morbiditelerden etkilenmesi muhtemel olup bu hastalıklar açısından takip edilmesi önerilir.

TNF- α konsantrasyonlarında anlamlı fark gözlenmedi. Elde ettiğimiz sonuçlar, hastaların interkritik dönemde olması veya antiinflamatuvar ilaç kullanıyor olması ile ilişkilendirilmiştir.

IL-10 düzeyi, hasta grubunda belirgin düşük olup gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi. Çalışmamızdaki gut hastalarının interkritik dönemde olması ve

antiinflamatuvar etkili IL-10 düzeyinin düşük saptanması, gut hastalığının interkritik döneminde subklinik inflamasyon gözlenmediğini ayrıca hastaların kullandıkları kolşisinin IL-10'a etki ederek serum düzeyinde azalmaya neden olduğunu düşündürmüştür. Bu durumda IL-10'un, gut hastalığının teşhisi, tedavisi ve patogenezi için referans sağlayabileceği veya teşhis ve tedavi seçeneklerini iyileştirebileceği yönünde umut oluşturmıştır.

Çalışmamız, irisinin gut hastalarında değerlendirildiği ilk çalışma olup hastalarının serum irisin düzeyi anlamlı olarak yüksek tespit edildi. İrisin düzeyinin sağlıklı gruba göre yüksek saptanmasının, gut hastalığının antiinflamatuvar sürecindeki etkisinden veya gut hastalarındaki yüksek obezite oranından kaynaklandığı düşünüldü.

Gut hastalığında IL-10 etkisini netleştirmek ve irisinin, antiinflamatuvar sürecindeki rolünü saptayabilmek için daha fazla çalışma yapılması önerilir.

Gruplar arasında; resistin, TAS, TOS ve OSI düzeyleri benzer sonuçlanmıştır. Çalışmaya interkritik gut döneminde olan hastaları dahil ettiğimiz için yüksek oranda antihiperürisemik ilaç kullanımı mevcuttu. Çalışmamızda resistin, TAS, TOS ve OSI düzeylerinde anlamlı fark olmaması, antihiperürisemik tedavinin oksidatif hasara ve metabolik hastalıklara etki ederek regülasyon sağladığını böylece gut hastalığı ile birlikte diğer komorbiditelerin ve oksidatif zararın engellenmesinde etkili olduğunu düşündürmüştür. Bu yönden antihiperürisemik ajanların mekanizmalarının aydınlatılması ve hastalıkların gelişimini önleyici yeni terapötik hedefler için yol gösterici olması umut edilmektedir. Gut hastalığının ve antihiperürisemik tedavinin resistin düzeyine etkisini gözlemleyerek gut patofizyolojisine netlik kazandırmak ve oksidatif stres üzerine etkisini anlayabilmek için daha fazla çalışma yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician*. 2014;90(12):831-6.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380-90.
3. Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout - a guide for the general and acute physicians. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):54-9.
4. Fenando A, Rednam M, Gujarathi R, Widrich J. Gout. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
5. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):193-206.
6. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145-51.
7. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci*. 2016;148:183-93.
8. Suriyaprom K, Kaewprasert S, Putpadungwipon P, Namjuntra P, Klongthlay S. Association of antioxidant status and inflammatory markers with metabolic syndrome in Thais. *J Health Popul Nutr*. 2019;38(1):1.
9. Ok EJ, Kim K, Park SB. Association between Serum Uric Acid and Oxidative Stress in Korean Adults. *Korean J Fam Med*. 2018;39(5):295-9.
10. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37(2):112-9.
11. Wu M, Tian Y, Wang Q, Guo C. Gout: a disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(10):2849-59.
12. Diaz-Torne C, Ortiz MA, Garcia-Guillen A, Jeria-Navarro S, Sainz L, Fernandez-Sanchez S, et al. The inflammatory role of silent urate crystal deposition in intercritical gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5463-72.
13. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S1.
14. Karaman E. Akut gut artritli hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmesi. 2013.
15. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S2.
16. George C, Minter DA. Hyperuricemia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
17. Mikkelsen WM. The possible association of hyperuricemia and/or gout with diabetes mellitus. *Arthritis Rheum*. 1965;8(5):853-64.
18. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Higashino K. Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout--influence of alcohol intake and body weight. *Br J Rheumatol*. 1994;33(8):731-4.
19. Ruddy S. Kelley's textbook of rheumatology. *Rheumatoid Arthritis*. 2001.

20. Hochberg Marc C, Silman Alan J, Smolen Josef S, Weinblott Michael E, Weisman Michael H, Gut Hastalığının Patogenezi KGA. Romatoloji. Dördüncü Baskı, Rota Tıp Kitapevi. 2011:1099-165.
21. Pillinger MH, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3s):S24-s30.
22. Gutman A, Beeson P, McDermott W. Gout and gouty arthritis. *Textbook of Medicine*, Beeson PB, McDermott W (Eds), Saunders, Philadelphia. 1958:595.
23. Cristopher Burns RLWçTAG, Romatoloji tanı ve , tedavi CDaTsGtK, 3.baskı, p 332-, 338.
24. Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, Booth M, Maglione MA, Han D, et al. Diagnosis of gout: a systematic review in support of an American College of Physicians clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2017;166(1):27-36.
25. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2557-68.
26. GÜÇİN G, SÜLEYMANLAR G, BIBEROĞLU K, ÜNAL S. Kristal Artropatileri, Gç: Ölmez Ü, editör. Gç Hastalıkları, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara. 2012:2610-4.
27. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(10):1447-61.
28. Theken KN. Variability in analgesic response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2018;139:63-70.
29. Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout—a systematic review. *Rheumatology*. 2006;45(11):1422-31.
30. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, et al. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):58-68.
31. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology*. 2018;57(suppl_1):i4-i11.
32. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett R, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(4):1060-8.
33. Terkeltaub RA, Furst DE, DiGiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(8):2226-37.
34. Yu TF, Gutman AB. Efficacy of colchicine prophylaxis in gout. Prevention of recurrent gouty arthritis over a mean period of five years in 208 gouty subjects. *Ann Intern Med*. 1961;55:179-92.
35. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1:

- systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis care & research*. 2012;64(10):1431-46.
36. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
 37. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med*. 2013;11:235.
 38. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Cakmak T, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides*. 2014;61:130-6.
 39. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases. *Medicina*. 2019;55(8):485.
 40. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Exp Med*. 2014;233(2):135-40.
 41. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3247-55.
 42. Colaianni G, Sanesi L, Storlino G, Brunetti G, Colucci S, Grano M. Irisin and Bone: From Preclinical Studies to the Evaluation of Its Circulating Levels in Different Populations of Human Subjects. *Cells*. 2019;8(5).
 43. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:857270.
 44. Martinez Munoz IY, Camarillo Romero EDS, Garduno Garcia JJ. Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:7816806.
 45. Colaianni G, Notarnicola A, Sanesi L, Brunetti G, Lippo L, Celi M, et al. Irisin levels correlate with bone mineral density in soccer players. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(4 suppl 1):21-8.
 46. Wu F, Song H, Zhang Y, Zhang Y, Mu Q, Jiang M, et al. Irisin Induces Angiogenesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells In Vitro and in Zebrafish Embryos In Vivo via Activation of the ERK Signaling Pathway. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134662.
 47. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer*. 2015;136(4):E197-202.
 48. Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, Matiatou MA, Papapanagiotou I, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer*. 2015;15:898.
 49. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev*. 2019;178:46-63.

50. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.
51. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *Febs j*. 2020;287(15):3141-9.
52. Su KZ, Li YR, Zhang D, Yuan JH, Zhang CS, Liu Y, et al. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019;10:1399.
53. Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol*. 2009;133(2):157-70.
54. Zaidi SI, Shirwany TA. RELATIONSHIP OF SERUM RESISTIN WITH INSULIN RESISTANCE AND OBESITY. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(3):552-5.
55. Perovic E, Mrdjen A, Harapin M, Tesija Kuna A, Simundic AM. Diagnostic and prognostic role of resistin and copeptin in acute ischemic stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2017;24(8):614-8.
56. Huang Q, Tao SS, Zhang YJ, Zhang C, Li LJ, Zhao W, et al. Serum resistin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(10):1713-20.
57. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest*. 2015;6(3):331-6.
58. Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PI, Jr. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J*. 2016;473(24):4527-50.
59. Zhou Y, Zhao M, Pu Z, Xu G, Li X. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia: Analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(49):e13108.
60. Halliwell B, Gutteridge JM. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(1):125-6.
61. Rutz S, Ouyang W. Regulation of Interleukin-10 Expression. *Adv Exp Med Biol*. 2016;941:89-116.
62. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):170-81.
63. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020;217(1).
64. Wei H, Li B, Sun A, Guo F. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1172:79-96.
65. Barrett KE. Cytokines: sources, receptors and signalling. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1996;10(1):1-15.
66. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5).
67. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000;50(3):184-95.
68. Jiang Y, Yu M, Hu X, Han L, Yang K, Ba H, et al. STAT1 mediates transmembrane TNF-alpha-induced formation of death-inducing signaling complex and apoptotic signaling via TNFR1. *Cell Death Differ*. 2017;24(4):660-71.

69. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1215-28.
70. Grell M, Douni E, Wajant H, Löhden M, Clauss M, Maxeiner B, et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell*. 1995;83(5):793-802.
71. Morita C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Hatta N, Kikuchi Y, Arinobu Y, et al. Association of tumor necrosis factor receptor type II polymorphism 196R with Systemic lupus erythematosus in the Japanese: molecular and functional analysis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2819-27.
72. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. 2015;302:2-22.
73. Amaral FA, Bastos LF, Oliveira TH, Dias AC, Oliveira VL, Tavares LD, et al. Transmembrane TNF- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout. *European journal of immunology*. 2016;46(1):204-11.
74. Ashiq K, Bajwa MA, Tanveer S, Qayyum M, Ashiq S, Khokhar R, et al. A comprehensive review on gout: The epidemiological trends, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(4):1234-8.
75. Zampogna G, Andracco R, Parodi M, Cimmino MA. [Clinical features of gout in a cohort of Italian patients]. *Reumatismo*. 2009;61(1):41-7.
76. Öztürk MA, Kaya A, Şenel S, Dönmez S, Balkarlı A, Çobankara V, et al. Demographic and clinical features of gout patients in Turkey: a multicenter study. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):847-52.
77. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1069-76.
78. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):223.
79. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3s):S11-s6.
80. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):742-8.
81. DeMarco MA, Maynard JW, Huizinga MM, Baer AN, Köttgen A, Gelber AC, et al. Obesity and younger age at gout onset in a community-based cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1108-14.
82. Choi HK, McCormick N, Yokose C. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(2):97-111.
83. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):654-61.
84. Evans PL, Prior JA, Belcher J, Mallen CD, Hay CA, Roddy E. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):136.
85. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123.

86. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):90.
87. Liang J, Jiang Y, Huang Y, Song W, Li X, Huang Y, et al. The comparison of dyslipidemia and serum uric acid in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):31.
88. Yang WX, Ma Y, Hou YL, Wang YB, You CG. Prevalence of Hyperuricemia and its Correlation with Serum Lipids and Blood Glucose in Physical Examination Population in 2015 - 2018: a Retrospective Study. *Clin Lab.* 2019;65(8).
89. Yang Y, Xian W, Wu D, Huo Z, Hong S, Li Y, et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in gout: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:917056.
90. Deb S, Sakharkar P. A Population Based Study of Liver Function amongst Adults with Hyperuricemia and Gout in the United States. *Diseases.* 2021;9(3).
91. Lai HM, Chen CJ, Su BY, Chen YC, Yu SF, Yen JH, et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):715-20.
92. Kim SC, Liu J, Solomon DH. Risk of incident diabetes in patients with gout: a cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):273-80.
93. Mu Z, Wang J, Wang W, Lv W, Chen Y, Wang F, et al. Blood glucose fluctuations detected by continuous glucose monitoring system in gout patients with normal glucose tolerance and the effect of urate-lowering therapy. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(9):1145-51.
94. Eliseev MS, Barskova VG. [Carbohydrate metabolic disorders in gout: incidence and clinical features]. *Ter Arkh.* 2010;82(5):50-4.
95. Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):713-7.
96. Jiang X, Li M, Yang Q, Du L, Du J, Zhou J. Oxidized low density lipoprotein and inflammation in gout patients. *Cell Biochem Biophys.* 2014;69(1):65-9.
97. Zeng M, Dang W, Chen B, Qing Y, Xie W, Zhao M, et al. IL-37 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in MSU crystal-induced inflammatory response. *Clin Rheumatol.* 2016;35(9):2251-8.
98. Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, Dalbeth N, Merriman ME, Phipps-Green A, et al. Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3303-13.
99. Lacki JK, Samborski W, Mackiewicz SH. Interleukin-10 and interleukin-6 in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, correlations with acute phase proteins. *Clin Rheumatol.* 1997;16(3):275-8.
100. al-Janadi M, al-Dalaan A, al-Balla S, al-Humaidi M, Raziuddin S. Interleukin-10 (IL-10) secretion in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: IL-10-dependent CD4+CD45RO+ T cell-B cell antibody synthesis. *J Clin Immunol.* 1996;16(4):198-207.
101. Lapadula G, Iannone F, Dell'Accio F, Covelli M, Pipitone V. Interleukin-10 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(5):629-32.

102. Qu CH, Hou Y, Bi YF, Han QR, Jiao CH, Zou QF. Diagnostic values of serum IL-10 and IL-17 in rheumatoid arthritis and their correlation with serum 14-3-3 η protein. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(5):1899-906.
103. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020;80:1-11.
104. Ercan Z, Deniz G, Yentur SB, Arikan FB, Karatas A, Alkan G, et al. Effects of acute aerobic exercise on cytokines, klotho, irisin, and vascular endothelial growth factor responses in rheumatoid arthritis patients. *Ir J Med Sci*. 2023;192(1):491-7.
105. Raafat Ibrahim R, Shafik NM, El-Esawy RO, El-Sakaa MH, Arakeeb HM, El-Sharaby RM, et al. The emerging role of irisin in experimentally induced arthritis: a recent update involving HMGB1/MCP1/Chitotriosidase I-mediated necroptosis. *Redox Rep*. 2022;27(1):21-31.
106. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51-7.
107. Zhou L, Feng JT, Zhang L, Kuang Y. Clinical significance of serum total oxidant/antioxidant status for the disease activity in active rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(8):8895-900.
108. Tel Adıgüzel K, Yurdakul FG, Kürklü NS, Yaşar E, Bodur H. Relationship between diet, oxidative stress, and inflammation in ankylosing spondylitis. *Arch Rheumatol*. 2022;37(1):1-10.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/289
Konu : Etik Kurul Kararı

24.06.2021

Sayın: Dr.Öğr.Üy.Fatih BAYGUTALP
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
"Gut Hastalarında Adipokinler, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçlerinin
Değerlendirilmesi" isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Dr.Öğr.Üy.Fatih BAYGUTALP
2.

Yardımcı Araştırmacı :
1. Arş. Gör. Dr. Fatma ÖZER
2. Dr. Öğr. Üy. Muhammet ÇELİK
3. Doç.Dr. Nurcan Kılıç BAYGUTALP



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Dr.Öğr.Üy.Fatih BAYGUTALP
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Gut Hastalarında Adipokinler, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 05 Karar No: 86	Tarih:24.06.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-2. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (İnterkritik Gut Hasta Grubu)



Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (İNTERKRİTİK GUT HASTA GRUBU)

Araştırma Projesinin Adı: Gut Hastalarında Adipokinler, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçleri

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğretim Üyesi Fatih BAYGUTALP

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Fatma ÖZER

Dr. Öğretim Üyesi Muhammet ÇELİK

Doçent Dr. Nucan KILIÇ BAYGUTALP

“Gut Hastalarında Adipokinler, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçleri” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde gut hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, FTR Anabilim Dalında, Dr. Öğretim Üyesi Fatih BAYGUTALP sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Gut sıklıkla orta-ileri yaşta ortaya çıkan, eklemlerde ağrı, kızarıklık ve şişlik ile seyreden bir hastalıktır. TNF-alfa ve İL-10 kanda inflamasyon (yangı) sürecini gösteren belirteçlerdir. Total oksidan seviye (TOS) ve Total antioksidan seviye (TAS) ise kandaki oksidan (zararlı ve faydalı madde) madde düzeyini gösteren testlerdir. İrisin ve resistin ise obezite (fazla kilo) ve diyabetes mellitus (şeker hastalığı) gibi kilo ile ilgili hastalıklarda kan tahlili belirteçleri olarak bilinir. Gut hastalığında kan tahlili yapılarak vücudunuzdaki yangının düzeyi, faydalı ve özellikle zararlı maddeleri düzeyi ve kilo ile ilişkili maddelerin düzeyi tespit edilerek sizlere bilgiler verilecektir.

Bu çalışmanın amacı gut hastalığının metabolik hastalıklar (diyabetes mellitus, obezite gibi), kandaki oksidan (zararlı) ve inflamatuvar (yangısal) madde düzeyi ile ilişkisinin araştırılarak bu hastalığın daha sonraki dönemlerde daha net anlaşılacak yeni teşhis, takip ve tedavi süreçleri geliştirilmesinde önayak olmaktır.

Çalışmamıza toplamda 138 gönüllü alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmamı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin

Rev. Tarihi / No.su:

21.11.2019/01

Sayfa

1/3



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğimize dair onay verdikten sonra sizden tek sefere mahsus 10 cc kan alınacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmanın kan alınan bölgede nadir olmakla birlikte ağrı ve şişlik dışında herhangi bir yan etkisi yoktur.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Katılacağınız bu çalışma ile; gut hastalarında TNF-alfa, İL-10, Total oksidan seviye (TOS), Total antioksidan seviye (TAS), İrisin, Resistin düzeylerine bakılmasını ve birbirleri ile ilişkisinin değerlendirilmesini sağlamış olacaksınız ve bilimsel veri elde edilmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Fatma ÖZER
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF FTR Anabilim dalında, Dr. Fatma ÖZER tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	2/3



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Fatma ÖZER'i, [] numaralı telefonda ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi FTR bölümü adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-3. Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı Gönüllüler-Kontrol Grubu)



Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLİ GÖNÜLLÜLER-KONTROL- GRUBU)

Araştırma Projesinin Adı: Gut Hastalarında Adipokinler, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçleri

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğretim Üyesi Fatih BAYGUTALP

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Fatma ÖZER

Dr. Öğretim Üyesi Muhammet ÇELİK

Doçent Dr. Nucan KILIÇ BAYGUTALP

“Gut Hastalarında Adipokinler, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçleri” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni gut hastalığının etki mekanizmasının anlaşılabilmesi için yapılacak olan araştırma unsurlarının sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasını sağlayarak bilimsel çalışmaya katkıda bulunmanızdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, FTR Anabilim Dalında, Dr. Öğretim Üyesi Fatih BAYGUTALP sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Gut sıklıkla orta-ileri yaşta ortaya çıkan, eklemlerde ağrı, kızarıklık ve şişlik ile seyreden bir hastalıktır. TNF-alfa ve İL-10 kanda inflamasyon (yangı) sürecini gösteren belirteçlerdir. Total oksidan seviye (TOS) ve Total antioksidan seviye (TAS) ise kandaki oksidan (zararlı ve faydalı madde) madde düzeyini gösteren testlerdir. İrisin ve resistin ise obezite (fazla kilo) ve diyabetes mellitus (şeker hastalığı) gibi kilo ile ilgili hastalıklarda kan tahlili belirteçleri olarak bilinir. Gut hastalığında kan tahlili yapılarak vücuttaki yangının düzeyi, faydalı ve özellikle zararlı maddeleri düzeyi ve kilo ile ilişkili maddelerin düzeyi tespit edilecektir. Sağlıklı gönüllüler olarak sizden alınan kanda da bu tahliller yapılarak gut hastalığının etki mekanizmasının gut hastalığı olmayan grupla karşılaştırılması sağlanacaktır.

Bu çalışmanın amacı gut hastalığının metabolik hastalıklar (diyabetes mellitus, obezite gibi), kandaki oksidan (zararlı) ve inflamatuvar (yangısal) madde düzeyi ile ilişkisinin araştırılarak bu hastalığın daha sonraki dönemlerde daha net anlaşılacak yeni teşhis, takip ve tedavi süreçleri geliştirilmesinde önayak olmaktır.

Çalışmamıza toplamda 138 gönüllü alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	1/3



GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğinize dair onay verdikten sonra sizden tek sefere mahsus 10 cc kan alınacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmanın kan alınan bölgede nadir olmakla birlikte ağrı ve şişlik dışında herhangi bir yan etkisi yoktur.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Katılacağımız bu çalışma ile; gut hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerde TNF-alfa, İL-10, Total oksidan seviye (TOS), Total antioksidan seviye (TAS), İrisin, Resistin düzeylerine bakılmasını ve birbirleri ile ilişkisinin değerlendirilmesini sağlamış olacaksınız ve bilimsel veri elde edilmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Fatma ÖZER
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor
TELEFON :

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	2/3



GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF FTR Anabilim dalında, Dr. Fatma ÖZER tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Fatma ÖZER’i, numaralı telefonda ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi FTR bölümü adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-4. Olgu Rapor Formu

GUT HASTALARINDA ADİPOKİNLER, OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

OLGU RAPOR FORMU

AKUT GUT GRUBU ☐

İTERKRİTİK GUT GRUBU ☐

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER GRUBU ☐

ADI:	TARİH:
SOYADI:	TELEFON NO:
YAŞ:	DOSYA NO:
CİNSİYET: ☐ Kadın ☐ Erkek	ÖĞRENİM DURUMU: ☐ Okur-yazar değil ☐ Okur-yazar ☐ İlköğretim ☐ Lise ☐ Üniversite
BOY: KİLO: VKİ:	MESLEK:
SİĞARA KULLANIMI: ☐ Evet (evet ise süresi: Ay) ☐ Hayır	ALKOL KULLANIMI: ☐ Evet (evet ise süresi: Ay) ☐ Hayır
SEMPATOM SÜRESİ:	Ay
SON 1 YILDAKİ ATAK SAYISI	

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	
1- 18-90 yaş arasında olmak	
2- American College of Rheumatology ACR kriterlerine göre ve/veya uUSG ve/veya mikroskopik görüntüleme gut hastalığı tanısı almış olmak	
3- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak	
ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	
1. Başka bir inflamatuvar romatolojik hastalığın bulunması	2. Başka bir renal, hepatik, gastrointestinal veya onkoloji hastalığının bulunması
3. Akut enfeksiyon varlığı veya stres tepkilerine neden olabilecek akut travma hikayesi	4. Antioksidan vitamin takviyesi ve lipoprotein metabolizmasını etkilediği bilinen ilaç alıyor olunması
5. Gebe ve emziriyor olmak	

	HASTA GRUBUNDA TANI YÖNTEMİ
USG DEĞERLENDİRME	
MİKROSKOBİK İNCELEME	
KLİNİK SINIFLAMA	

	HASTA GRUBUNDA İLK ATAK YERİ
MTF EKLEM	
AYAK BİLEĞİ	
DİZ	
DİRSEK	
EL BİLEĞİ	

	HASTA GRUBUNDA EŞLİK EDEN KOMORBİD DURUMLAR
HİPERTANSİYON	
HİPERLİPİDEMİ	
OBEZİTE	
KORONER ARTER HASTALIĞI	
DİYABETES MELLİTUS	
RENAL TAŞ	
GUT AİLE ÖYKÜSÜ	
TOFÜS	

	LABORATUAR DEĞERLERİ
TNF-ALFA	
IL-10	
İRİSİN	
RESİSTİN	
TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS)	
TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE(TAS)	

	LABORATUVAR DEĞERLERİ
ÜRİK ASİT	
CRP	
SEDİM	
LDL	
HDL	
TRİGLİSERİD	
TOTAL KOLESTEROL	
GLİKOZ	
HBA1-C	
BUN	
KREATİN	
AST	
ALT	
WBC	
HGB	
PLT	

ANTIİNFLAMATUAR İLAÇ KULLANIMI	☐ Evet ☐ Hayır (evet ise ilacı belirtiniz)
ANTİHİPERÜRİSEMİK İLAÇ KULLANIMI	☐ Evet ☐ Hayır (evet ise ilacı belirtiniz)