

AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TEDAVİSİNDE SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ

Ahmet ILGAZLI¹, Benan ÇAĞLAYAN², Neslihan ÖZAYDIN¹, Hakan CİNEMRE³, Sevim AK⁴

Çalışmamızda daha önce tedavi edilmemiş 40 akciğer tüberkülozlu kadın olguda (yaşları 13-51) Morphazinamid ile birlikte üç spesifik antitüberküloz ilacın iki ay günlük kullanımının serum ürik asit düzeyine etkisi araştırıldı. Yaş ortalaması 22.82 ± 7.53 olan olguların tedavi öncesinde, tedavilerinin birinci ve ikinci aylarında serum ürik asit düzeyleri ölçüldü. Tedavinin birinci ayında üç olgunun, ikinci ayında bir olgunun serum ürik asit düzeyinde artış saptandı. Tedavi öncesi, birinci ve ikinci ay değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.735$). Olguların iki aylık tedavileri esnasında herhangi bir yan etki gözlenmedi. Modern tüberküloz başlangıç tedavisinde mutlaka bulunması gereken Morphazinamid'in güvenle kullanılabilecek bir ilaç olduğu kanısına varıldı.

SERUM URIC ACID LEVEL IN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

In this study, we investigated the effects of three specific antituberculosis drugs including Morphazinamide on serum uric acid level of 40 female patients with pulmonary tuberculosis who had not received any antituberculosis therapy previously. Their mean age was 22.8 ± 7.5 . The serum uric acid levels were examined in the first and second months of therapy. Increased levels were found in three cases in the first month and in one case in the second month. There was no significant difference between the levels before treatment, and in the first and second months of the treatment. Side effects were not noticed during two months ($p=0.735$). In conclusion, we decided that morphazinamide is a reliable drug in the treatment of tuberculosis.

Ürik asidin kaynağı nükleoproteinlerdir. Bunların parçalanmasından pürin maddeleri ve son olarak da ürik asit oluşur (1-3,9). Hariçten alınan her çeşit protein içinde değişik miktarlarda pürin cisimleri vardır. Böylece günde ortalama 1-2 g kadar pürin alınmaktadır. Bu eksojen pürinden başka, hücrelerin parçalanmasından açığa çıkan nükleoproteinlerden de pürin maddeleri oluşur ki bu endojen pürin miktarı günde 0.5 g kadardır. Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit idrarla atılır (1-3,9,13).

Hiperürisemi, pürin metabolizmasına ait hem genetik hem de edinsel birçok anomali ile meydana gelir. Serum ürik asit değerleri ölçümde kullanılan yöntemde göre değişir. Bu normal değerlerin üst sınırı erkeklerde 7 mg/100 ml, kadınlarda da menapoza kadar 6 mg/100 ml'dir. Menapozdan sonraki değerler ile erkekler arasında fark yoktur (9).

Kandaki ürik asit artışı primer ve sekonder olabilir. Primer hiperürisemide, ürik asidin artması aşırı pürin sentezinden veya böbreklerden

atılmasının yavaşlamasından oluşabilir. Yapılan araştırmalarda olguların 2/3 ünde ürik asidin sentezi artmıştır. Olguların 1/3'ünde ise fazla ürik asit sentezi yoktur ancak böbrek tubuluslarına ait bir görev kusurundan dolayı ürik asit atılımı azalmıştır, bazen ikisi birlikte bulunur (6,8,9,13).

Aşırı ürik asit sentezi ve itrahına yol açan hastalıklar sonucu oluşan hiperürisemiye ise sekonder hiperürisemi adı verilir.

Hiperürisemi nedenleri (1,3,4,9,11,16)

- Hematolojik hastalıklar (Polisitemia vera, lösemiler, multipl myelom, pernisiyöz anemi)
- Kronik böbrek yetersizliği
- Kronik kurşun zehirlenmesi
- Von Gierke, psöriasis, hipotroidi, hipo ve hiperparatroidi
- İlaçlar (Pirazinamid; tiazid grubu diüretikler, civalı diüretikler vb)

Hipoürisemi ise seyrek, hiperürisemi tedavisi sonucu görülebilir.

Pyrazinamide (PZA): 1952 yılında ilk defa tüberküloz ilaçları arasına giren PZA, asit ortamda (pH: 5.8 veya daha düşük) yavaş üreyen basillere ve hücre içinde bulunan basillere bakterisidal etkili bir ilaçtır (5,8,15). Kısa süreli

tedavide sterilize edici etkiyi sağlar. PZA'nın insan organizmasında eşit dağıldığı sanılmaktadır. Beyin-omurilik sıvısında aynen kan konsantrasyonu oranında saptanmıştır. Sadece böbreklerden itrah edilir (5).

Morphazinamide, (MPZ), pyrazinamide'in bir derivativesi olup N-Morfolina-metil pyrazinamide'dir. 1g MPZ 0.56 g pyrazinamide'e eşdeğerdir. Esas etkili madde pyrazinamide ve morphazinamide'in parçalanması ile ortaya çıkan pyrazinoik asittir ve invitro asit ortamda tüberküloz basillerini inhibe etmektedir (7,14). Pyrazinamide ve morphazinamide'in etki mekanizmalarının aynı oluşu ve aralarında çapraz bir rezistansın varlığı nedeni ile direnç testlerinde ikisinden biri diğerinin yerine kullanılabilir.

Yan etkileri: Hepatotoksisite, hiperürisemi ve akut artralji, bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi gastrointestinal yakınmalar, allerjik ve cilt reaksiyonları, hipoglisemik etki ile diabetlilerde insülin ayarlanma zorluklarıdır. Teratojen, mutajen ve kanserojen etki saptanmamıştır. Doz 30-50 mg/kg/gündür. Erişkinlerde 2-3 g/gün verilir.

Çalışmamızda dört ilaçla tedaviye alınan hastalarda, tedavi öncesi serum ürik asit değerlerinin tedavi süresince değişim gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, 1993 yılı içinde Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi'nde yatarak tedavi gören 40 akciğer tüberkülozlu kadın olgu alındı. Olguların tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve ikinci ayında serum ürik asit düzeyleri ölçüldü. İlk defa bu hastalığa yakalanmış olan olguların tedavisine isoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, streptomisin 1 g/gün, morphazinamid 2500 mg/gün ile başlandı ve bu tedavi kesintisiz iki ay sürdürüldü.

Tüm olguların anamnezleri dikkatle alındı. Tedavi öncesi, birinci ay ve ikinci ayda rutin bakteriyolojik, hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik tetkikleri yapıldı. Nefropatili, diyabetli ve hipertansif hastalar çalışmaya alınmadı. Serum ürik asit tayininde Lancer ürik asit Auto-Stat kiti kullanıldı. İstatistiksel analiz tekrarlanan ölçümler varyans analizi (Repeated measures of ANOVA) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 olgunun en genci 13, en yaşlısı 51 yaşında olup, ortalama yaş 22.87 ± 7.53 olarak bulundu. Ortalama yatış süresi 80.9

Tablo I. Olguların Serum Ürik Asit Düzeyleri

Olgu	Yaş	Tedaviden önce % mg	Birinci ay % mg	İkinci ay % mg
1	21	3.8	6	4.8
2	29	4.8	3.5	4.6
3	21	1.2	4	3.2
4	25	2.5	2.5	3.9
5	16	4.5	4	4.1
6	30	3.6	7	4.2
7	36	4.9	4.9	4.1
8	33	4	4.5	2.4
9	20	3.2	6	4
10	18	3.5	5.	3.5
11	16	3.5	4.5	3.4
12	24	5.3	5.2	4.6
13	51	9	4.4	4.8
14	17	6.2	3.6	3.9
15	18	4	2.4	6
16	29	4.2	4.9	4.2
17	32	8	8	6.9
18	25	2.5	5.3	3.1
19	22	4.6	4.5	4.8
20	18	5.9	4.2	4.2
21	21	4	2.7	3.2
22	17	3.9	3.5	3.5
23	15	2.3	1.9	2.5
24	22	2.1	3.9	3
25	18	2.8	5.1	5.7
26	20	4.8	3.6	3.8
27	15	2.7	2	2.4
28	13	1.8	2.4	2
29	16	4.8	4.4	4.3
30	23	2.9	3.1	3.8
31	37	5	3.2	4.5
32	15	2.8	5.8	5.2
33	20	2.1	7.3	6.9
34	26	4.8	4.1	3.5
35	19	4.7	3.5	4.2
36	29	4	1.2	2.4
37	23	2.3	2.5	2.6
38	22	3.6	4	4.1
39	24	4.2	3.1	2.5
40	17	5	5.1	4.8

gündü. Olguların 21 tanesi kaviteli akciğer tüberkülozu, 15'i kavitesiz akciğer tüberkülozu, dört olgu ise tüberküloz plörezi idi. Tedavi öncesinde serum ürik asit değerleri üç olguda normalin üstünde saptandı (Tablo I). Bunlardan ikisi tedavi ile normal düzeye gelirken, bir olgu birinci ve ikinci ayda da normal üstü değerlerde bulundu. Tedavinin birinci ayında dört olgunun serum değerleri yükseldi. Üçü ikinci ayda normale düşerken bir olgunun serum ürik asit seviyesi ikinci ayda da yüksek bulundu. Bir olguda tedavinin ikinci ayındaki serum ürik asit değeri normalin üst sınırında saptandı. Değişkenlikler Tablo II'de gösteril-

Tablo II. Değişkenlikler

Değişken	Ortalama	Standart sapma
Tedaviden önce	4.00	1.56
Birinci ay	4.18	1.49
İkinci ay	4.03	1.16

miştir. Olguların hiçbirinde artralji, ağrı veya herhangi bir başka yakınma ve yan etki gözlenmedi. Tedavi öncesi değerlerle birinci ay, ikinci ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.735$)

TARTIŞMA

Günümüzde tüberküloz tedavisinde temel prensipler, hızla çoğalan hücre dışı basil topluluğunu yok etmek ve kazeöz odaklarda, hücre içinde yarı uyku durumundaki basilleri yok ederek lezyonlarda sterilizasyon sağlamaktır. Çalışma grubumuzda dört olguda birinci ayda serum ürik asit seviyesi yüksek bulundu. üç olgu ikinci ay sonunda normal sınırlara indi. Bir olguda ise ikinci ayda da seviye yüksek idi.

Hinojose ve arkadaşlarının (10) Peru'da yaptıkları bir çalışmada, 60 yeni tüberküloz olgusunda morphazinamide'li kombine tedavi ile ürik asit 52 olguda normal bulunmuş, birinci ay sonunda altı olguda normal sınırın üstünde artma olmuş, tedaviye devam edilmiş ve tedavi sonunda ürik asit düzeyi normal seviyeye inmiştir.

Lamy ve arkadaşlarının (12) 25 yeni olguda 3 g/gün morphazinamide'li kombine tedavi vererek yaptıkları çalışmada, bir olguda ürik asit düzeyi 12 mg'a kadar yükselmiş ancak gut krizi ve eklem ağrısı gözlemlenmemişlerdir.

Literatürde pyrazinamide ile %17.5, morphazinamide ile %1.2 olarak belirtilen artralji olgularımızın hiçbirinde oluşmadı.

Çalışmamızda iki aylık tedavi esnasında alerjik reaksiyon, gastrointestinal sistem yakınması, hematolojik, hepatik ve nefrolojik yan etki saptamadık.

Modern tüberküloz başlangıç tedavisinde bakterisid ve sterilize edici etkisi ile morphazinamide mutlaka bulunmalıdır. Her yaştaki

olgularında kullanılabilen morphazinamide semptomsuz ürik asit yükselmelerinde kesilmemelidir. Her ne kadar güvenle kullanılabilen bir ilaç olsa da yakın zamanda hepatit geçirenlerde, alkoliklerde, karaciğer fonksiyon bozukluklarında ve gut hastalığı olanlarda kullanılması sakınca yaratabilir kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Abaoğlu C, Aleksanyan V. Semptomdan Teşhise. İstanbul: Formül Matbaası, 8. baskı. 1980, 360-362.
2. Aksüğür H. Akciğer tüberkülozunun yeni anti-tüberkülo ilaçlarla tedavisinin bugünkü durumu. Tüberküloz T. XXX sayı: 1, İstanbul, 1975, 71-72.
3. Berkow R. Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları. The Merck Manual, Teşhis Tedavi El Kitabı. İstanbul: Merck yayıncılık, Türkçe birinci baskı. 1985, 908-909.
4. Chalmot L. La morphazinamide. Nouvell medication antituberculeuse. Ann Med de Nancy T.V. 1033, 1966.
5. Fow W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rew Resp Dis. 111: 325-353, 1975.
6. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. New Ethicals Drugs 23: 123-141, 1982.
7. Grassi C. Activite antituberculeuse d'un derivé de la pyrazinamide. Acta Tuberc Pneumol. Belg. (3) 57: 196-210, 1966.
8. Grosset J. The sterilising value of rifampicin and pyrazinamide in experimental shortcourse-chemo-therapy. Bull Int Union Tuberc 53: 5-12, 1978.
9. Harrison's Principles of Internal Medicine. Kogakusha: Mc Graw Hill Company, Eight edition. 1978, 563-582.
10. Hinojose EF, Cororro C, Quispe A. Tratamiento supervisado de la tuberculosis con esquema diario y luego intermitente acuerdo. Tribuna Medica I: 27-28, 1982.
11. İmren AH. Klinik tanıda laboratuvar. İstanbul: Menteş Matbaası. 1977, 252-253.
12. Lamy P, Bertheau J. Efficacite de l'association triple rifamycine-morphazinamide-thiocar banalide dans le traitement des tuberculoses pulmonaire recents. Annales medicale de nancy 8: 225-227, 1969.
13. MacGregor RR. Treatment of mycobacterial disease of the lungs caused by mycobacterium tuberculosis. In Fishman AP (Ed): Pulmonary Diseases and Disorders. New York. Mc Graw-Hill Book Company, 1988, 1870-1881.
14. Öger O, Keleşoğlu N. Güncel tüberküloz tedavisinde morphazinamide. Broşür. İstanbul: 1983, 3-24.
15. Özgüven S. Semptom ve Teşhiste Laboratuvar. Ankara: Güven kitabevi yayınları. 1978, 143-170, 300-306.
16. Sencer E. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik ders kitapları. İstanbul: Cilt 3. 1976, 57-71.