

Tüberküloz Hastalarında Ürik Asit Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Mustafa Kürşat ÖZVARAN, Efsun Gonca UĞUR-CHOUSEIN, İlknur DİLEK, Dilay DEMİRYONTAR, Mithat ÖZGEL, Kemal TAHAOĞLU, Reha BARAN

S.B. Süreyyapaşa Göğüs Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Tüberküloz (TB) hastalarında pirazinamid (PZA) ve etambutol (ETB) kullanımında ortaya çıkabilen hiperürisemiği araştırmak için bu prospektif çalışmayı planladık. Bu çalışmada, Şubat 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında hastanemizdeki 91 yeni TB'li olgu değerlendirildi. TB olgularının 20 (%22)'si kadın, 71(%78)'i erkekti. Doksanbir olgunun 23 (%25)'ünde eklem ağrısı ortaya çıktı. Ağrıyan bölgelerde kızarıklık, ısı artışı, şişkinlik, hareket kısıtlılığı yoktu. Kanda ürik asit düzeyi tedavi öncesi ortalama: 4.6 mg/dL iken, tedavi sonrası 15. günde: 8.3 mg/dL, 30. günde: 8.5 mg/dL, 60. günde 8.3 mg/dL bulundu. PZA ve ETB 60. günde kesildikten sonra ürik asit seviyeleri yaklaşık olarak tedavi başlangıcındaki değerlerine (4.9 mg/dL) 120. günde geri döndü ve sonraki kontrolde de 180. gün: 4.9 mg/dL bulundu. Eklem ağrısı başlangıç süresi olgularda ortalama 20.7 gün iken, ağrının sona eriş süresi ortalama 77 gündü. Nonsteroid antiinflatuvar ve/veya ürikozürük tedavisi alanlarda ağrı sona eriş süresi 67, tedavi almayanlarda ise 70 gün bulundu ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışmamızda TB hastalarında ortaya çıkan hiperüriseminin ve eklem ağrısının PZA ve ETB'nin tedaviden çıkarılmasını gerektirecek kadar ciddi tablolara yol açmadığını gözlemledik.

ANAHTAR KELİMELE: Ürik asit, tüberküloz, pirazinamid, etambutol

SUMMARY

EVALUATION OF URIC ACID LEVELS IN TUBERCULOSIS PATIENTS

We investigated cases of significant hyperuricemia during pyrazinamide (PZA) or ethambutol (ETB) therapy of patients with tuberculosis (TB). In this study, 91 patients with newly diagnosed TB in our hospital between February 2004 and January 2005 are prospectively analysed. Patients consisted of 71 males (78%) and 20 females (22%). Of the cases 23 (25%) experienced joint pain during treatment. None had physical findings of redness, warmth, and swelling or decreased range of motion. Baseline uric acid mean levels before treatment was found 4.6 mg/dL, after treatment by day 15th 8.3 mg/dL, by day 30th 8.5 mg/dL and by day 60th 8.3 mg/dL. Following discontinuation of PZA and ETB on day 60, uric acid levels approximately returned to pretreatment levels on day 120th (4.9 mg/dL) and subsequent controls on day 180th, it was found 4.9 mg/dL. The mean beginning time of arthralgias was 20.7 day while the resolving time was 77 day. Patients treated with nonsteroidal antiinflammatory and/or uricosuric agents had their symptoms resolved on day 67 and those with no treatment on day 70 and difference was nonsignificant ($p > 0.05$). Our study demonstrated that hyperuricemia end arthralgias occurring during treatment of tuberculosis with PZA and ETB were not serious enough to necessitate discontinuation of these drugs.

KEY WORDS: Uric acid, tuberculosis, pyrazinamide, ethambutol

GİRİŞ

Tüberküloz (TB) geçmişten günümüze kadar toplum üzerindeki yaygınlığını pek kaybetmeden gelmiş ve son yıllarda insidansındaki artış nedeniyle tekrar dikkatleri üzerine çekmiştir. TB'nin tedavisinde uzun süreli ve kombine ilaç kullanımı, direnç gelişmesini önlemek için şart olduğundan bu çok sayıda ilaçtan kaynaklanan pek çok yan etki ortaya çıkmaktadır. Bunlar içinde en sık rastlananları; hepatit, cilt döküntüleri, gastrointestinal semptomlar, nörotoksite ve artralji gibi yakınmalardır (1).

Pirazinamid (PZA), TB tedavisi içindeki yerini yıllar önce almış olmasına rağmen yan etkileri, özellikle de hiperürisemi geliştiği zaman yapılacaklar konusunda dünyada netleşmiş bir konsensus yoktur. Etambutol (ETB), TB tedavisinde direnç gelişim riskini azaltması nedeniyle tartışılmaz bir öneme sahiptir. ETB, PZA kadar sık olmamakla birlikte hiperürisemi ve buna bağlı artralji gelişimine neden olmaktadır (2,3).

Ürik asit, nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenosin ve guanosin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Normal popülasyonda erişkin erkeklerin yaklaşık %10'unda hiperürisemi görülür. Hiperürisemi primer olabildiği gibi sekonder de olabilmektedir. Sekonder hiperüriseminin nedenleri, antiürikozürik ilaç kullanımı (özellikle PZA ve ETB), kurşun intoksikasyonu, psoriyazis, lösemi, polisitemia vera, sekonder polisitemi ve malign lenfomalardır (4).

Literatürdeki PZA ve ETB kullanımında ortaya çıkan çok sayıdaki ciddi hiperürisemi, hatta akut gut atağı nedeniyle kliniğimizde bunların sıklığını, yol açtığı tabloların ağırlık derecesini ve tedavinin akışı üzerindeki etkilerini görmek amacıyla çalışma planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak yapılan bu çalışmada Şubat 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında, S.B. Süreyyapaşa Göğüs Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi'ndeki 111 yeni TB'li hasta çalışmaya alındı. Hastaların dördü eksitus nedeniyle, 21'i de çeşitli nedenlerle takipten çıktıklarından çalışma 91 olguyla tamamlandı.

Hastalara 5 mg/kg/gün izoniazid (INH), 10 mg/kg/gün rifampisin (RIF), 25 mg/kg/gün PZA ve 25 mg/kg/gün ETB başlandı. Hastalar tedavilerini; ilk iki ay boyunca hastanede yatarak dördü (INH, RIF, PZA, ETB) ve tedavinin geri kalan dört aylık dönemini ise ayaktan kontrollere gelerek ikili (INH, RIF) ilaç kombinasyonu ile tamamladı. Hastalardan kan ürik asit düzeyleri tedavinin 0, 15, 30, 60, 120 ve 180.

günlerinde, 24 saatlik idrarda ürik asit düzeyi ise tedavi başlangıcında bir kez olmak üzere yapıldı.

Hastalar tedavi süresince daha önceden var olmayan, TB tedavisi başladıktan sonra ortaya çıkan klinik şikayetleri ve eklem ağrıları açısından düzenli olarak sorgulandı. Eklem ağrısı varsa tedavinin kaçınıcı günü ortaya çıktığı, nereye tuttuğu, tek/çift taraflı olduğu, ağrının özelliği, hastayı ne kadar rahatsız ettiği, günlük yaşantısını etkileyip etkilemediği sorgulandı. Tüm hastalar çalışma süresince rutin biyokimya (kan şekeri, üre, kreatinin, transaminazlar, LDH, total protein, albumin, globulin, total bilirubin, indirekt bilirubin, direkt bilirubin), hemogram ve periferik yaymalarla takip edildi. Serum ve idrarda ürik asit düzeyleri "Ürikaz PAP Enzimatik Kolorimetrik Metodu" ile "lineer" kitleri kullanılarak Kone Delta marka oto analizörde ölçüldü.

Sonuçların değerlendirilmesinde tanımsal istatistik ve Student's t-testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

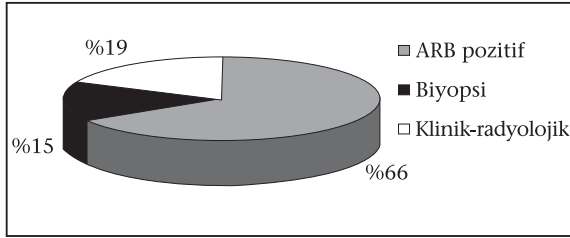
Çalışmamızdaki 91 olgunun 71 (%78)'i erkek, 20 (%22)'si kadın, yaşları 17 ile 75 arasında ve yaş ortalaması da 37.33 ± 15.35 yıldır. Hastaların tanı yöntemleri ve tutulum yerleri Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterildi.

TB tedavisi başladıktan sonra ürik asit seviyeleri olguların 86 (%94.5)'sında başlangıç düzeylerine göre yükseldi. İlk olarak tedavinin 15. gününde yapılan ürik asit seviyesi ölçümlerinde başlangıca göre yükselme tespit edildi, en yüksek seviyeler 30. günde ortaya çıktı. Ölçülen en yüksek ürik asit değeri 21.4 mg/dL idi. Bu olgunun başlangıç ürik asit düzeyi 5.2 mg/dL idi. Sadece beş hastada (%5.5) ürik asit düzeyleri normal sınırlar içinde devam etti. Tedavinin 60. gününde PZA ve ETB kesildi. Yüzyirminci ve 180. günlerde yapılan kontrollerde 80 (%87) hastada ürik asit seviyeleri başlangıçtaki düzeylerine döndü. Bu değerlerin tedavi süresince değişimi Şekil 2'de gösterildi.

Doksanbir olgunun 23 (%25)'ünde eklem ağrısı ortaya çıktı. Ağrıyan eklem bölgelerinde kızarıklık, ısı artışı, şişkinlik ve hareket kısıtlılığı yoktu. Ağrı kişinin günlük hayatını etkileyecek boyutlara hiçbir zaman ulaşmadı. Bu 23 olgunun 15 (%65)'ine asetil salisilik asit, tiaprofenik asit ve ksantin oksidaz inhibitörü başlandı (Tablo 2). Tedavi alan 15 hastanın sadece 5 (%33)'i tedaviden yarar gördüğünü, ağrısının geçtiğini ifade etti. Diğer 10 olguda ve tedavi almayan sekiz olguda, ancak PZA ve ETB kesildikten ve ürik asit düzeyleri normal sınırlara geldik-

Tablo 1. Tüberkülozun tutulum yerleri.

Tutulum yerleri	Sayı	%
Akciğer tüberkülozu	85	94
Plevra	3	3
Miliyer	2	2
Lenfadenit (ekstratorasik)	1	1

**Şekil 1.** Hastaların tanı yöntemleri.**Tablo 2. Hastalara uygulanan tedavi şekilleri.**

Tedavi şekli	Sayı	%
İzleme	9	37.5
Aspirin	6	25
Tiaprofenik asit	4	16.5
Hidrasyon	2	8.4
Ksantin oksidaz inhibitörü + aspirin	1	4.2
Ksantin oksidaz inhibitörü + tiaprofenik asit	1	4.2
Nonsteroid antiinflamatuvar	1	4.2
Toplam	24	100

ten sonra ağrılar kayboldu. Eklem ağrısı nedeniyle tedavi alan hastaların üçünde ürik asit düzeyleri bu tedavi süresince normal değerlere dönmedi, ancak tedavi sonundaki ürik asit düzeyleri başlangıç düzeylerinden daha düşük bulundu.

Hastaların kan ürik asit düzeylerinin yüksekliği ile ağrılarının arasında ilişki yoktu. Eklem ağrısı en sıklıkla omuz ve dizleri, sonra da ayak bileklerini tutuyordu. Erkek hastalarda omuz ve diz tutulumu yaklaşık aynı oranda iken, kadınlarda daha ağırlıklı olarak diz eklemi tutulumu gözleniyordu. Toplam eklem şikayeti sayısı 35 idi ve 13 (%37)'ü diz, 11 (%31)'i omuz, 5 (%14)'i ayak bileği, 3 (%9)'ü bacak, 2 (%6)'si dirsek, 1 (%3)'ünde de ayak parmağındaydı.

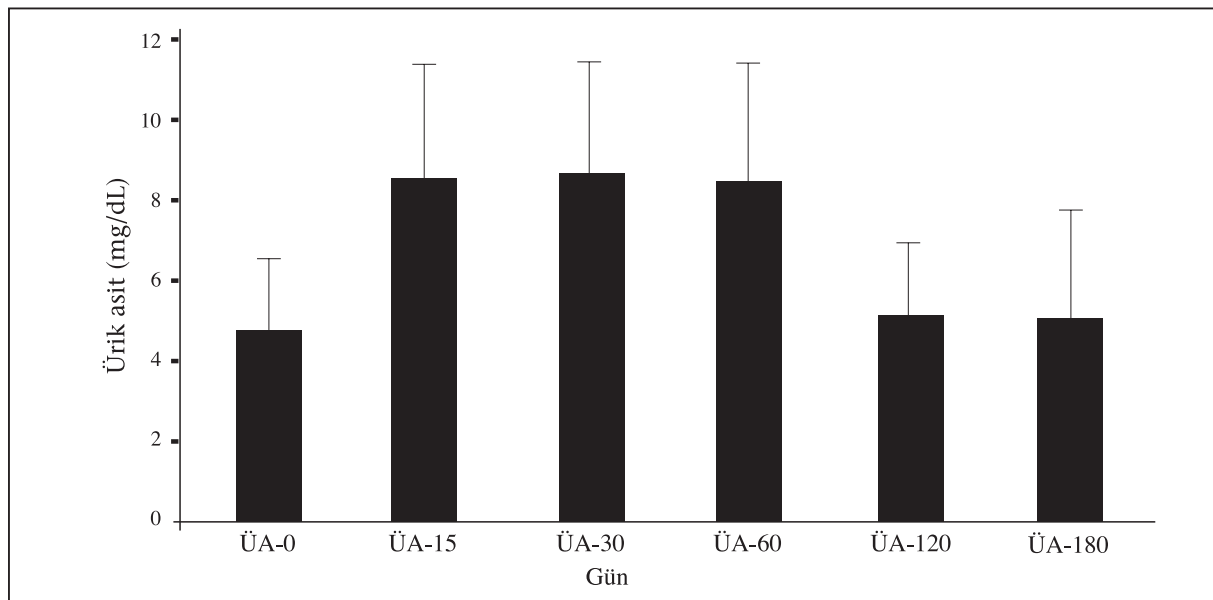
Ağrı başlangıç süresi olgularda 7. ile 45. gün arasında ortalama 20.72 ± 9.31 gün iken, ağrının sona eriş süresi 30 ile 120 gün arasında ortalama 77 ± 22.34 gündü. Tedavi alanlar ayrıca değerlendirilecek olursa; ağrı sona eriş süresi 30 ile 90 gün arasında ortalaması 67 ± 28.91 , tedavi almayanlarda ise 50 ile 120 gün arası ve ortalaması 70 ± 31.79 gün bulundu. Tedavi alan ve almayan grup arasında ağrının iyileşme süresi açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrası ağrısı olan ve olmayan grupların ürik asit seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

TB, bulaşıcı olması ve dirençli olguların günümüzde artmasıyla tedavisi her geçen gün zorlaşan toplum sağlığı problemleri içinde önemli yere sahip bir hastalıktır. TB'nin günümüzdeki kısa süreli tedavisi bile, altı ay gibi uzun dönemi kapsayan, hasta uyumunun güçlükle sağlanabildiği zorlu bir süreçtir. Bunu; aynı anda dört ilaçlı tedavi kullanımının zorunlu olması, buna bağlı pek çok yan etkilerin ortaya çıkması daha da zor bir durum haline getirmektedir (1). Hiperürisemi bunlar içinde en az değerlendirilmeye alınandır. Bizim çalışmamızdaki hastaların %94.5'inde başlangıç değerlerine göre kanda ürik asit seviyesi yükseldi, ancak eklemle ilgili şikayetler hastaların %25'inde ortaya çıktı.

PZA ve ETB'nin tolerans ve yan etkileriyle ilgili yayınlar INH ve RIF'a nispetle daha azdır. PZA alan hastalarda hiperürisemi sık rastlanan bir durumdur. Bu konuda ilk çalışmada, Yeager ve arkadaşları ilk kez PZA'yı TB tedavisinde kullanarak 1/4 hastada eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı olduğunu göstermişlerdir (5). Bu konudaki en eski çalışmalardan biri de, Shapiro ve Hyde tarafından yapılmıştı (6). Tüm PZA alan grupta hiperürisemi tespit edilmişti. Cullen ve arkadaşlarınca bildirilen PZA'nın çeşitli ilaç rejimlerine eklenmesiyle gözlenen hiperürisemi periyodları da aynı bulguyu desteklemektedir (7). Koumbaniou ve arkadaşları da 20 olguyu izlemişler ve PZA alan tüm olgularda ürik asitin başlangıç değerine göre yükseldiğini gözlemlemişlerdir (8). Sanchez-Albisua ve arkadaşlarının TB'li çocuk olgularda yaptıkları yayında da olguların ürik asit düzeylerinde %92.2 oranında tedavi öncesi değerlere göre artış saptanmıştır (9). Biz de çalışmamızdaki yeni TB'li olguların %94.5'inde ürik asit düzeylerinde artış saptadık. Tedavi süresince sadece 5 (%5.5) hastada değerler normoürisemik seyretti.

ETB'ye bağlı oluşan hiperüriseminin, Khanna ve Gupta tarafından 1976 yılında, Narang ve arkadaş-



Şekil 2. Tedavi sürelerine göre ürik asit düzeyleri.

Tablo 3. Ağrısı olan ve olmayan hastaların ürik asit seviyeleri.

	Ağrısı olanlar	Ağrısı olmayanlar	p
Toplam hasta sayısı	23 (%25)	68 (%75)	
Ürik asit düzeyi yüksek olanlar	21 (%24)	65 (%65)	
Ürik asit ortalaması	9.02 ± 2.07	8.42 ± 2.69	> 0.05

ları tarafından 1983 yılında yapılan çalışmalarda akut gut tablosu yaratabilecek kadar önemli olduğunun belirtildiği çalışmalar yanında, bunun serum ürik asit seviyelerinde sadece hafif düzeylerde artış ile sınırlı kaldığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur (2,10,11).

Çalışmamızda tedavinin 15. gününde yapılan ilk ölçümde ürik asit seviyelerinde yükselmenin olduğu görüldü. Khanna ve Kumar tarafından yapılan çalışmada PZA alan grupta hiperürisemi bizim çalışmamızda olduğu gibi ikinci haftada ortaya çıkmaya başlamıştır. Ancak hastaları sadece iki aylık dönemde takip etmişler, PZA kesildikten sonraki ürik asit düzeyleriyle ilgili bilgi vermemişlerdir (3).

Sanchez-Albisua'nın ve Jenner'in ekipleriyle yaptıkları çalışmalarda, en yüksek ürik asit seviyeleri tedavinin birinci ayında ortaya çıkıyor ve tedavi kesildikten bir ay sonra da tedavi öncesi düzeylerine dönüyordu (9,12). Çalışmamızda da en yüksek düzeylere 30. günde ulaşıldığını belirledik. PZA ve ETB kesildikten sonraki dönemde ise 120. günde hastalarımızda ürik asit seviyelerin normale döndü-

ğünü tespit ettik. Tedavinin ilk 15 günündeki ürik asit yüksekliğinden PZA sorumludur, çünkü Khanna ve Kumar yaptıkları bir çalışmada tek başına PZA alan (Grup 1) ve PZA ile ETB'yi beraber alan (Grup 2) grupları, sadece ETB alan (Grup 3) grupla karşılaştırdıklarında ürik asit seviyelerinin ilk iki grupta ikinci haftada yükselmeye başladığını oysa sadece ETB alan grupta bunun üçüncü haftadan sonra yükselmeye başladığını göstermişlerdir (3). Sharma ve arkadaşları, çalışmalarında ETB alan grupta her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hiperürisemi saptamışlarsa da bunun PZA'nın neden olduğu hiperürisemiyle kıyaslanamayacağını belirtmişlerdir (13).

Khanna ve Kumar'ın sonuçlarına bakacak olursak PZA ve ETB'nin beraber verildiği grupta %91.34 gibi yüksek oranlarda hiperürisemiye rastlanmıştır. Bu oran ETB alan gruptaki %51.61'lik değere ve PZA alan gruptaki %73.40'lık değere oranlandığında, aradaki fark oldukça anlamlıdır. PZA ve ETB'yi beraber alan grupta ölçülen en yüksek ortalama ürik asit değeri 9.07 olup, bizim çalışmamızda da

buna yakın bir değer olan 9.56 tespit edilmiştir (3). Sharma ve arkadaşlarının verileri de bunu desteklemektedir (13).

Inoue ve arkadaşlarının çalışmasında da tüm hastalarda ürik asit seviyeleri başlangıca kıyaslandığında artmıştı (14). Eklem ağrısı oranı %17 idi. Sadece bir hastada akut gut meydana gelmişti, o hastanın da zaten gut predispozisyonu düşündüren tedavi öncesi ürik asit yüksekliği vardı. Sharma ve arkadaşlarının sonuçlarında da PZA alan grupta eklem ağrısı oranı %19'du. Biz eklem ağrısı oranı %25 olarak bulduk. Bu aradaki %6'lık fark belli ki ETB'nin katkısındandır (13). Bizim çalışmamızda da Inoue'nin çalışmasını destekler şekilde en sık tutulan eklemler omuzlar ve dizlerdi. Eklem ağrısı ile ürik asit seviyesi arasında çok sıkı bir ilişki yoktu ve PZA ile ETB kesildikten sonra ağrılar kayboluyordu. Eklem ağrısı olan hastaların değerleriyle olmayan hastaların bazılarının değerleri birbirine çok yakın bulundu. Yüksek ürik asit seviyeleri izlenen bazı olgular ise şaşırıcı şekilde eklem ağrısından yakınmıyorlardı (3,14). Eklem ağrısı için tedavi alan hasta grubunun takiplerinde ürik asit seviyelerinde tahmin edilen kadar düşük değerlere rastlanmadı, ancak bu olgularda ilgi çeken nokta tedavi sonlandıktan sonra bu olguların ürik asit düzeylerinin başlangıçtaki seviyelerinin daha altında olmasıydı.

Bizim çalışmamızda da TB hastalarında ortaya çıkan hiperürisemi ve eklem ağrısı; PZA ve ETB'nin tedaviden çıkarılmasını gerektirecek kadar ciddi tablolara yol açmamaktadır. Eklem şişliği, kızarıklık, hareket kısıtlılığı gibi günlük hayatı etkileyebilecek problemlere çok rastlanmamaktadır. Bu çalışmada ayrıca tedavi ile ortaya çıkan hiperürisemide tedavinin etkili olmadığı ve ürik asit seviyesi ile ağrı şiddeti arasında bir korelasyon olmadığı gözlemlendi. Yine de TB tedavisi başlanması planlanan hastaların tedavi öncesi bazal ürik asit seviyelerinin bilinmesi, özellikle ürik asit ile ilişkili hastalık hikayesi olan olgularda ortaya çıkabilecek komplikasyonları gözden kaçırmamızı engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Iseman MD. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu. Çev: Şeref Özkara. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
2. Khanna BK, Gupta VP, Singh MP. Ethambutol-induced hyperuricemia. *Tubercle* 1984;65:195-9.

3. Khanna BK, Kumar J. Hyperuricemic effect of ethambutol and pyrazinamide administered concomitantly. *Ind J Tub* 1991;38:21-4.
4. Tierney LM, Mcphee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment. In: Hellman DB, Stone JH, eds. *Arthritis and Musculo Skeletal Disorders*. 43rd ed. International Edition. Lange Medical Books. Chapter 20. McGraw Hill, 2004;778-832.
5. Yeager RL, Munroe WGC, Dessau FI. Pyrazinamide in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1952;65:523-7.
6. Shapiro M, Hyde L. Hyperuricemia Due to Pyrazinamide. *Am J Med* 1957;23:596-9.
7. Cullen JH, LeVine M, Fiore JM. Studies of hyperuricemia produced by pyrazinamide. *Am J Med* 1957;23:587-95.
8. Koumbaniou C, Nicopoulos C, Vassiliou M, et al. Is pyrazinamide really the third drug of choice in the treatment of tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2: 675-8.
9. Sanchez-Albisua I, Vidal ML, Joya-Verde G, et al. Tolerance of pyrazinamide in short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in children. *Pediatr. Infect Dis J* 1997;16:760-3.
10. Narang RK, Agarwal MC, Rania AK, et al. Hyperuricemia induced by ethambutol. *Br J Dis Chest* 1983;77:403-6.
11. Matthiesen W, Wundschock M, Radenbach KL, et al. A pilot and a controlled study of the influence of ethambutol on serum urate concentration and uric acid clearance. *Prax Klin Pneumol (abstract)* 1979;33:1109-14.
12. Jenner PJ, Ellard GA, Allan WG, et al. Serum uric acid concentrations and arthralgia among patients treated with pyrazinamide-containing regimens in Hong Kong and Singapore. *Tubercle* 1981;62:175-9.
13. Sharma TN, Jain NK, Mathur BB, et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide therapy. *Ind Tub* 1981;28:92-7.
14. Inoue T, Ikeda N, Kurasawa T, et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment. *Nihon Kokyoku Gakkai Zasshi (abstract)* 1999;37:115-8.

Yazışma Adresi

Mustafa Kürşat ÖZVARAN
S.B. Süreyyapaşa Göğüs Kalp Damar
Hastalıkları Hastanesi
C Blok 24. Servis
Maltepe/İSTANBUL
e-mail: mkozvaran97@hotmail.com