



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR SADİ KONUK
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**TÜBERKÜLOZ HASTALIğI İÇİN TEDAVİ GÖREN
HASTALARIN ÜRİK ASİT DEğERLERİNİN
TEDAVİ SIRASINDA SEYRİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilüfer Uyar

İSTANBUL/2019



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI İÇİN TEDAVİ GÖREN
HASTALARIN ÜRİK ASİT DEĞERLERİNİN
TEDAVİ SIRASINDA SEYRİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Nilüfer Uyar

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nevin Hatipoğlu**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi, beceri ve tecrübe kazanmamda ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU'na, Sn. Doç. Dr. Sami HATİPOĞLU'na içtenlikle teşekkür ederim. Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan zevk aldığım, ihtiyaç duyduğum anlarda desteğine kolayca ulaşabildiğim, kendisiyle tanışmış olmaktan keyif aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU'na en derin saygılarımı sunarım. Beraber çalıştığımız bu süreçte desteklerini hissettiren eş kıdemlerime ve uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim. Desteğini hiç esirgemeyen, her zaman fedakârlıklara katlanan, tez yazım sürecinde dahi en büyük destekçim olmayı sürdüren annem başta olmak üzere tüm aile fertlerime, hayat ve yol arkadaşım aynı zamanda meslektaşım Dr.Aykut Uyar'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nilüfer UYAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
I. GİRİS VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
II. A. TÜBERKÜLOZ TANIM VE TARİHÇE	2
II. B. EPİDEMİYOLOJİ	3
II. C. MİKROBAKTERİLER	7
II. D. TÜBERKÜLOZ İMMÜNOPATOGENEZİ	10
II. E. TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI	13
II. E. 1. Tanı	16
II. E. 1. a. Klinik belirti ve bulgular	16
II. E. 1. b. Radyolojik bulgular	16
II. E. 1. c. Tüberkülin deri testi (TDT)	17
II. E. 1. d. Interferon gama salınım testi (IGST)	19
II. E. 1. e. M. tuberculosis enfeksiyonunun değeriendirmesi	21
II. E. 2. Tedavi	23
II. E. 2. a. İzoniazid	23
II. E. 2. b. Rifampisin	24
II. E. 2. c. Etambutol	24

II. E. 2. d. Pirazinamid ve etki mekanizması	25
II. E. 2. e. Tüberküloz koruyucu ilaç tedavisi	28
II. E. 2. f. Doğrudan gözetimli tedavi (DGT)	29
II. E. 3. Çok İlaça Dirençli Tüberküloz	29
II. F. ÜRİK ASİT METOBOLİZMASI	29
III. GEREÇ VE YÖNTEM	36
III. A. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ	37
III. A. 1. Tüberküloz Hastalığı Grubuna Dâhil Edilme Kriterleri	37
III. A. 2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri	38
III. B. BİYOKİMYASAL ANALİZ	38
III. C. İSTATİSTİKSEL İNCELEME YÖNTEMLERİ	38
IV. BULGULAR	39
V. TARTIŞMA	50
VI. SONUÇLAR	54
VII. KAYNAKLAR	55
VIII. EKLER	57
IX. ÖZGEÇMİŞ	62

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tüberküloz dünyanın en ölümcül bulaşıcı hastalıklarından biri olmaya devam etmektedir. Küresel Tüberküloz 2016 raporunda Türkiye'nin 2015 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 18 ve tahmini mortalite hızı yüzbinde 0.96 olarak verilmiştir. Biz de çalışmamızda tüberküloz hastalığı nedeniyle takip edilmekte olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki ürik asit düzeyleri incelenerek hiperüriseminin sık görülen bir ilaç yan etkisi olduğunu ve tedavi sırasında ürik asit seviyelerinin kontrol edilmesi gerektiğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Araştırmamıza, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Biriminde, Eylül 2013 ile Şubat 2019 tarihleri arasında klinik özellikler ve radyoloji bulguları ile tüberküloz hastalığı olarak değerlendirilen, ayrıca –yapılabildiyse– özgün mikrobiyolojik incelemeyle tüberküloz tanısı desteklenen 0-18 yaş hastalar dahil edildi. Hasta bilgileri ve tetkik sonuçları retrospektif olarak hasta dosyalarından incelendi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyetleri, tanı tarihi, tüberkülin deri testi sonucu, tutulum yeri, ko-morbidite durumu, tüberküloz kültür pozitifliği, lökosit, trombosit, üre, ürik asit, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), c reaktif protein (CRP) ve sedimantasyon değeri hasta dosyalarından elde edildi. %43,9'u (n=61) kız , %56,1'i (n=78) erkek toplam 139 olguyla yapıldı. Olguların %34,8'inde (n=47) komorbidite mevcuttu. Olgularda yaşlara göre komorbidite görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). En sık eşlik eden komorbiditenin astım olduğu görüldü.

Pirazinamid tedavisi tüberküloz tedavisinin ilk 2 ayında verilmektedir. Olguların pirazinamid dozları 12 - 40 mg/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama $26,94 \pm 4,73$ mg/kg/gün olarak saptanmıştır. Pirazinamid günlük maksimum dozu 2 gramdır. Olguların %5,3'ünün (n=7) 20 mg/kg/gün' den az, %63,9'unun (n=85) 20-30 mg/kg/gün arasında, %11,3'ünün (n=15) 30 mg/kg/gün ve %19,5'inin (n=26) 30-40 mg/kg/gün arasında pirazinamid aldığı gözlemlendi.

Ürik asit üst sınırı hastanemiz laboratuvarı baz alınarak 4.7 mg/dl olarak belirlendi. Tanı anında yapılan 1. ölçümde olguların %15,2'sinde (n=19) ürik asit yüksekliği

gözlenirken, 2. ayda yapılan ölçümde olguların %66,2'sinde (n=88) ürik asit yüksekliği gözlenmekte, 3. ayda yapılan ölçümde ise olguların %61,2'sinde (n=60) ve 4. aydaki ölçümde ise olguların %32,6'sında (n=15) ürik asit yüksekliği gözlemlendi. Genel itibariyle olgularda 2.aya kadar ürik asitin yükseldiği sonrasında düşüşe geçtiği görüldü. Pirazinamid dozlarına göre olguların 1. ölçüm, 2. ölçüm, 3. ölçüm ve 4. ölçüm ürik asit değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Yaşları 0-4 arasında olan olgularda mediastinal tüberküloz lenfadenit görülme oranı, yaşları 5-17 arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,012$; $p<0,05$). Yaş gruplarına göre olguların organ tutulumu (akciğer/akciğer dışı, milier, kemik) dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Yaş gruplarına göre olgularda akciğer tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken intratorasik tüberküloz lenfadenit tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,006$; $p<0,01$). Hiperürisemisi olan hastaların batın USG sonuçlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı.

Sonuç: Hiperürisemi sık görülen bir yan etkidir ve en yüksek seviyelere 2. ay sonu yapılan ölçümde çıkmaktadır. 20 ila 40 mg/kg/gün aralığında başlanan pirazinamid dozu hiperürisemi görülme olasılığını arttırmamaktadır. Ürik asit seviyesi pirazinamid tedavisi kesildikten sonra genellikle kendiliğinden düzelse de tüberküloz tedavisi başlanması planlanan hastaların tedavi öncesi bazal ürik asit seviyelerini öğrenip tedaviye başlamak, özellikle ürik asit ile ilişkili hastalık anamnezi olan olgularda ortaya çıkabilecek komplikasyonların gözden kaçırılmamasını ve gerektiğinde ürik asit düşürücü tedavinin düzenlenmesi gibi gerekli önlemlerin erken alınmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: tüberküloz, ürik asit, pirazinamid, hiperürisemi

ABSTRACT

Objective: We aimed to show that hyperuricemia is a common drug side effect by examining uric acid levels before and during treatment of patients followed up for tuberculosis disease and to show that uric acid levels should be controlled during treatment.

Materials and Methods: Between September 2013 and February 2019, Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Pediatric Infectious Diseases, who were evaluated as tuberculosis disease with clinical features and radiological findings, and also, if possible, who were diagnosed with tuberculosis by means of specific microbiological examination, were included. Patient data and examination results were retrospectively reviewed from patient files.

Results: Age and sex of the patients included in the study, date of diagnosis, tuberculin skin test result, involvement, co-morbidity status, tuberculosis culture positivity, leukocyte, platelet, urea, uric acid, creatinine, AST, ALT, CRP and sedimentation results, patient files and laboratory results. 43.9% (n = 61) were female and 56.1% (n = 78) were male. The presence of comorbidity was observed in 34.8% (n = 47) of the cases. No statistically significant difference was found between the rates of comorbidity in patients according to age ($p > 0.05$). The most common comorbidity was asthma. The pyrazinamide doses ranged from 12 to 40 mg / kg / day, with a mean of 26.94 ± 4.73 mg / kg / day. While 5.3% (n = 7) of the cases were taking pyrazinamide in less than 20 mg / kg / day, 63.9% (n = 85) were in the range of 20-30 mg / kg / day, 11%, 3 (n = 15) 30 mg / kg / day and 19.5% (n = 26) between 30-40 mg / kg / day were observed. The upper limit of uric acid was 4.7 mg / dl based on the laboratory of our hospital. While uric acid elevation was observed in 15.2% (n = 19) of the cases at the first measurement made at the time of diagnosis, elevation of uric acid was observed in 66.2% of the cases (n = 88) in the second month measurement. Uric acid elevation was observed in 61.2% (n = 60) of the cases and in 32.6% (n = 15) of the cases at the fourth month. According to the pyrazinamide doses, uric acid values of the first measurement, second measurement, third measurement and fourth measurement did not show statistically significant difference ($p > 0.05$). There was no

statistically significant difference between the distribution of the number of cases according to age groups ($p > 0.05$). No statistically significant difference was found between the rates of lung involvement in the cases according to age groups ($p > 0.05$). There was a statistically significant difference between the incidence of intrathoracic tuberculous lymphadenitis in patients according to age groups ($p = 0.006$; $p < 0.01$). The incidence of mediastinal tuberculous lymphadenitis was significantly lower in patients aged 0-4 years than in patients aged 5-17 years ($p = 0.012$; $p < 0.05$).

Conclusion: Hyperuricemia is a common side effect and reaches its highest levels at the end of the second month. The dose of pyrazinamide initiated between 20 and 40 mg / kg / day does not increase the possibility of hyperuricemia. Although the uric acid level usually decreases spontaneously after discontinuation of pyrazinamide treatment, learning the basal uric acid levels of the patients planned to start tuberculosis treatment and starting the treatment will enable us not to overlook the complications that may arise especially in cases with a history of disease associated with uric acid and to take necessary precautions early.

Key Words: tuberculosis, uric acid, pyrazinamide, hyperuricemia

SİMGE VE KISALTMALAR

SİMGE	AÇIKLAMA
AD-TB	: Akciğer dışı tüberküloz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARB	: Acid resistant bacteria
AST	: Aspartat aminotransferaz
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
CRP	: C-reaktif protein
ÇİD-TB	: Çoklu ilaca dirençli tüberküloz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HIV	: Human immundeficiency Virus
IGST	: Interferon Gama Salınım Testi
IL	: Interlökin
IFN gama	: Interferon gama
LTBE	: Latent Tüberküloz enfeksiyonu
MDR	: Multi drug resistance
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NRAMP-1	: Natural Resistance Associated Macrophage protein-1
PLT	: Platelet
SED	: Sedimentasyon
TB	: Tüberküloz
TDT	: Tüberkülin Deri Testi
TH	: T helper

TNF alfa	: Tumor necrosis faktor alfa
USG	: Ultrasonografi
WBC	: White blood cell
XDR	: Extreme drug resistance
XOR	: Ksantin oksidoredüktaz



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	DSÖ Bölgelerine Göre Tahmini TB Hastalık Yüğü, 2015	4
Tablo 2.	TB hastalarında HIV testi yapılma durumu ve HIV (+) hasta sayısı	6
Tablo 3.	Çocuk Tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavi	15
Tablo 4.	Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ve BCG'nin zorunlu aşılar içinde bulunduğı ülkemizde TDT pozitifliği kriterleri	18
Tablo 5.	Tüberkülin Deri Testi (TDT) Pozitif olan Çocuğun Değerlendirilmesi	19
Tablo 6.	Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz hastalığında tedavi rejimleri	23
Tablo 7.	Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi rejimleri	27
Tablo 8.	Denovo Ürik Asit Sentezi	31
Tablo 9.	Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	39
Tablo 10.	Hastalara ilişkin özelliklerin dağılımı	41
Tablo 11.	Yaşlara Göre Komorbidite Varlığının Değerlendirilmesi	43
Tablo 12.	Tüberküloz grubunda yaşlara göre komorbidite dağılımının değerlendirilmesi	43
Tablo 13.	Biyokimya sonuçlarının dağılımları	44
Tablo 14.	Ürik asit dağılımı	45
Tablo 15.	Pirazinamid Dozuna Göre Ürik Asit Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	47
Tablo 16.	Tüberküloz grubunda yaşlara göre tutulum yerlerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 17.	Batın ultrason bulgularına göre ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Ülkelere Göre Tahmini TB İnsidans Hızları, 2015 (Global Tuberculosis Report 2016)	5
Şekil 2.	Yeni, önceden ve tedavi görmüş toplam olgularda olgu hızı, 2005-2015	6
Şekil 3.	Yaş dağılımı	40
Şekil 4.	Cinsiyet dağılımı	40
Şekil 5.	Komorbidite dağılımı	41
Şekil 6.	Mikrobiyoloji Bulgusuna İlişkin Dağılım	42
Şekil 7.	Pirazinamid dozu dağılımı	42
Şekil 8.	Ölçümlere göre ürik asit dağılımı	46
Şekil 9.	Ölçümlere göre ürik asit yüksekliğinin dağılımı	46



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Bulaşıcı hastalıklar içinde tüberküloz, halen dünyada en çok sayıda insanı etkileyen ve ölümüne sebep olan hastalıktır. 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre en ölümcül 10 hastalıktan birisidir. Dünyada gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz tanısı alan hastaların yaklaşık %15-20'si 15 yaşın altındaki çocuklardır ve bu oran TB'nin çok yoğun olduğu ülkelerde %40'a kadar çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde genellikle %5'in altındadır (1).

Tüberkülozun önlenabilir ve tedavi edilebilir olmasına rağmen çok sayıda ölüm vakasının görülmesi dünya çapında konsensuslar oluşturulmasına ve rehberler hazırlanmasına yol açmıştır. Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığının en sık görüldüğü yerlerden biri olan ülkemizde de ulusal tedavi ve koruma programı yürütülmektedir. Verem savaş dispanserleri tarafından ilaç temini ve tedavi takibi yapılmakta, sağlık bakanlığının belirlediği aşı takviminde de tüberküloz aşısı yer almaktadır. Latent tüberküloz enfeksiyonunda koruyucu ilaç tedavisi başlanmaktadır. Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, tüberküloz hastası ile temaslı olan kişilerde enfeksiyon gelişimini ya da tüberküloz ile enfekte kişide tüberküloz hastalığı gelişimini önlemektir. Tedavide tekli ilaç rejimi uygulanır ve genellikle izoniazid tercih edilmektedir. Tüberküloz hastalığının tedavisi ise uzun sürelidir ve kombine ilaç kullanımını gerektirmektedir. Bu nedenle ilaç yan etkisi, çok sık görülen ve tedavi sürecini etkileyen bir durumdur.

Antimikobakteriyel ilaçlardan pirazinamid; tüberküloz hastalığında dördü kombine tedavide kullanılan ilaçlardandır. Pirazinamid tüberküloz tedavisinin kısaltılmasında çok önemli bir rol oynar, çünkü pirazinamid diğer tüberküloz ilaçları tarafından öldürülmeyen asidik ortamdaki yarı dorman basil popülasyonunu öldürür (2).

Pirazinamid kullanımı esnasında en sık görülen yan etkilerden biri de ürik asit yüksekliğidir. Ciddi hiperürisemi varlığında artralji ve artrit geliştiği ve tedavinin değiştirilmesi gerektiği bilinmektedir.

Biz de çalışmamızda; hastanemiz çocuk enfeksiyon hastalıkları polikliniğinden takipli Eylül 2013 ve Şubat 2019 tarihleri arasında tüberküloz enfeksiyonu tedavisini

tamamlamış olan 0-18 yaş grubu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki ürik asit düzeylerini retrospektif olarak inceledik.

Hiperüriseminin tüberküloz tedavisi sırasında sık görülen yan etkilerden birisi olması nedeniyle ürik asitin tedavi sırasında takip edilmesi gereken parametrelerden biri olduğunu göstermeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

II. A. TÜBERKÜLOZ TANIM VE TARİHÇE

Tüberküloz(TB), *mycobacterium tuberculosis* kompleksinin (*mycobacterium tuberculosis*(%98), *mycobacterium bovis*, *mycobacterium africanum*, *mycobacterium canetti*, *mycobacterium microti*) neden olduğu kronik nekrotizan bir enfeksiyon hastalığıdır. Sıklıkla akciğerleri tutmakla beraber tüm organlarda TB enfeksiyonu görülebilir.

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz hakkında ilk bilgiler, İsa'nın doğumundan üç bin yıl önce Nil nehri kıyısında eski adı ile Dar Abu-El-Naga olan bir kasabada yaşayan ve kanlı balgam çıkararak ölen genç bir kıza kadar uzanmaktadır. İsa'nın ölümünden 1000 yıl önce yaşamış olan rahip Nesperehan'ın mumyasında Pott apsesi bulunduğu saptanmıştır. Günümüzden 2500 yıl önce Kos adasında yaşamış olan Hippocrates'in kitabında tüberkülozun daha çok 18-35 yaşları arasındaki insanlarda görüldüğü yazılıdır. Günümüzde de önemini yitirmeyen bu hastalığa tarihsel süreçte birçok isim verilmiştir. Yakaladığı insanı eriterek öldürdüğü için “Tüketim Hastalığı” (Consumption), hastaları soldurarak yok ettiği için “Beyaz Ölüm” veya “Beyaz Veba” (White Death; White Plaque) ve asırlar boyu birçok kişinin yaşamını sonlandığı için de “Ölümün Kaptanı” (Captain of the Death) adıyla bilinir. Romalılar bu hastalığa hırıltılı nefes alıp verme ve öksürükle balgam atma anlamında “Phthisis” adını koymuşlardır. Bu yüzden veremle ilgilenen doktorlara da Ftizyolog denilmekteydi. Bizim dilimizde ise “İnce Hastalık” en çok kullanılan tanımdır.

1870-1871 Prusya-Fransa savaşında askerlerin yaralarındaki mikrobik etkenleri bulan ve 1876'da şarbon mikrobunu keşfeden Dr. Kobert Koch (1843-1910), 1880'de Berlin'de Kraliyet Sağlık Dairesi Bakteriyoloji Laboratuvarı direktörlüğüne getirildi ve çalışmaları için gerekli metodolojiyi bu büroda geliştirdi. Dr. Koch hastaların balgamından materyalde mikroskop altında tüberküloz bakterisini gösterdiği gibi, aynı

materyalden bir deney tüpünde üretmeyi ve deneysel olarak hastalık bulaştırdığı hayvanlarda da aynı mikroorganizmayı göstermeyi başardı. Dr. Koch, 24 Mart 1882’de tüberküloz basilini bulduğunu ilan etti. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) daha sonra bu tarihi Dünya Tüberküloz Günü ilan etmiştir. Koch bu çalışmasıyla 1905’te Nobel ödülüne layık görüldü. 1903 yılında Von Pirgued, tüberkülinin tüberkülozlu olgularda gösterdiği reaksiyonlar için alerji terimini öne sürmüş ve 1907 yılında tüberkülin deri testini (TDT) geliştirmiştir. 1921’de Paris’te Pasteur Enstitüsü’nde Calmette ve Guerin isimli araştırmacılar verem aşısını geliştirdiler. 20. yy’da Bacillus Calmette Guérin (BCG) aşısının ve TB ilaçlarının ardı ardına keşfi ile TB hastalığının kontrolü sağlanmaya başlanmıştır (3).

II. B. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapında tüberküloz ölümün en önemli 10 nedeninden biridir ve tek enfeksiyöz ajanın sorumlu olduğu en sık görülen enfeksiyon hastalığıdır. 2017 yılında tüberküloz tahmini 1.3 milyon (1.2 milyon-1.4 milyon aralığında) HIV negatif insanın ve buna ek olarak 300.000 (266.000-335.000 aralığında) HIV pozitif insanın ölümüne neden olmuştur. 2017’de küresel olarak en iyi tahminle 10 milyon (9-11.1 milyon aralığında) insanda tüberküloz hastalığı gelişti. Bunların 5.8 milyonu erkek, 3.2 milyonu kadın ve 1 milyonu çocuktur. Tüm ülkelerde ve tüm yaş gruplarında vakalar mevcuttur ama çoğunluğu (%90’ını) yetişkinler (15 yaş üstü), %9’unu HIV enfeksiyonlu hastalar, üçte ikisini ise 8 ülkeden insanlar oluşturdu. Bu ülkeleri ise sırasıyla Hindistan (27%), Çin (9%), Endonezya (8%), Filipinler (6%), Pakistan (5%), Nijerya (4%), Bangladeş (4%) ve Güney Afrika (3%) oluşturur. Bu ülkelerde ve Dünya Sağlık Örgütü listesindeki tüberküloz yüklü ülkeler listesindeki 22 diğer ülkede tüm dünya vakalarının %87’si görülür. Küresel vakaların sadece %6’sı DSÖ Avrupa Bölgesi (%3) ve DSÖ Amerika Bölgesi’nde (%3) görülmektedir.

İlaca dirençli tüberküloz halk sağlığı krizi olmaya devam ediyor. En iyi tahminle 2017’de dünya çapında 558.000 insanda rifampisine direnç (RR) ve bunların %82’sinde ise çoklu ilaca direnç (MDR) vardır. Üç ülke MDR ve RR vakaların neredeyse yarısını oluşturur. Bu ülkeler; Hindistan (%24), Çin (%13), Rusya Federasyonu (%10). Dünya çapında, yeni tüberküloz vakalarının %3.5’u ve daha önce tedavi edilmişlerin %18’i, MDR veya RR tüberkülozdur. 2017 yılı MDR vakalarının yaklaşık %8.5’u (%6.2-%11 aralığında) yaygın ilaca dirençli (XDR) tüberküloz olduğu

tahmin edilmektedir. Tüm dünya popülasyonun %23ünün yani yaklaşık 1.3 milyar insanın latent tüberküloz enfeksiyonuna sahip olduğu ve bu yüzden hayatlarının herhangi bir evresinde aktif tüberküloz enfeksiyonu geçirme riski bulunduğu tahmin edilmektedir.

Dünya geneli ve DSÖ bölgelerine göre TB hastalık yükü ile ilgili veriler Tablo 1’de gösterilmiştir,

TABLO 1. DSÖ Bölgelerine Göre Tahmini TB Hastalık Yükü, 2015 *(Yüzbin nüfusta) (5).

BÖLGE	Tahmini İnsidans (100.000 de)	Tahmini Mortalite (100.000 de)
Afrika Bölgesi	275	75
Güney Doğu Asya Bölgesi	246	41
Doğu Akdeniz Bölgesi	116	13
Avrupa Bölgesi	36	4.1
**TÜRKİYE	18	0.96
Amerika Bölgesi	27	2.5
DÜNYA GENELİ	142	24

* Hızlar, nokta tahmin değerlerini göstermektedir.

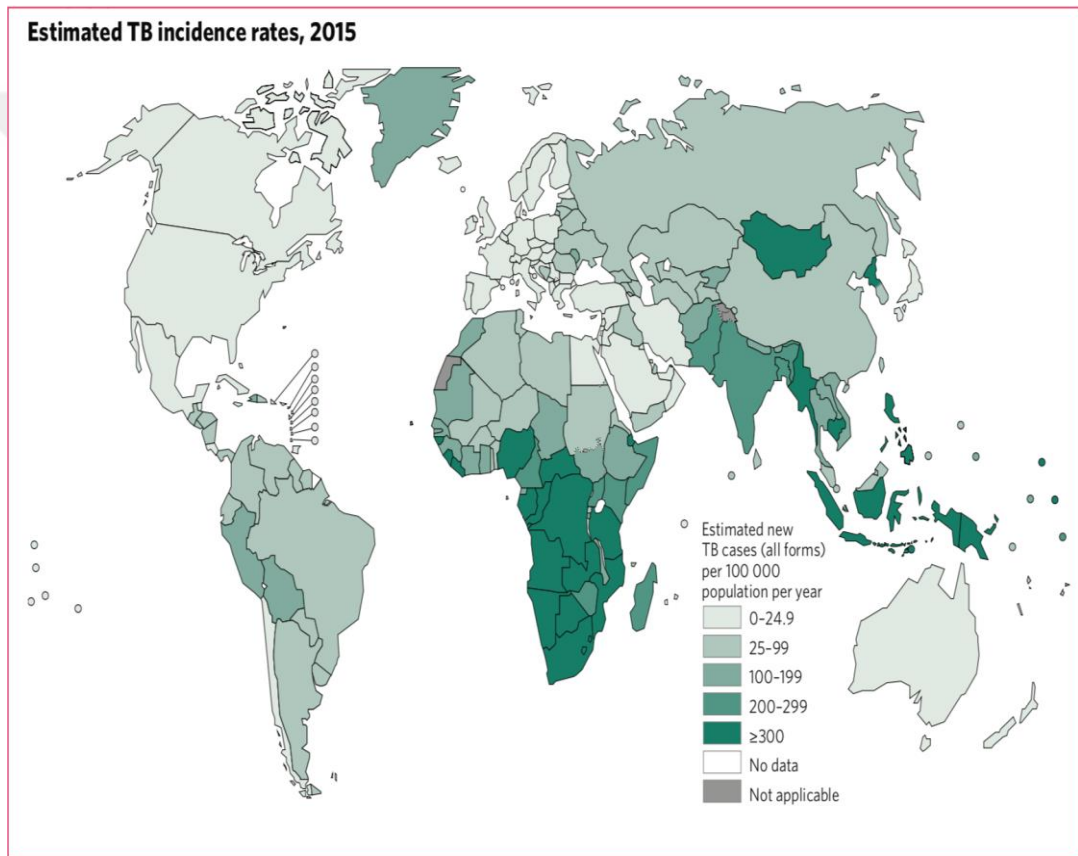
**Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.

Dünya çapında tüberküloz insidansının yılda %2 oranında düştüğü bilinmektedir.2013-2017 arasında en hızlı düşen bölge DSÖ verilerine göre Avrupa (%5) ve Afrika (%4) kıtasıdır. Yine 2013-2017 arasında Güney Afrika (yılda %4-8) ve Rusya Federasyonu (yılda %5) tüberküloz görülme oranının hızlı düşüş gösterdiği bölgelerden olmuştur. Bunda tüberküloz yükünü azaltmak için yürütülen yoğun politikaların çok büyük bir etkisi olmuştur.

Dünya çapında tüberkülozdan ölen insan sayısı HIV negatif kişilerde 2000 ile 2017 arasında %29 oranında azalmış ve 1.8 milyondan 1.3 milyona düşmüştür. HIV pozitifilerde ise 2000’den bu yana %44 oranında 2015ten bu yana ise %20 azalmıştır. (2000 yılında 534.000 2017 yılında 300.000).

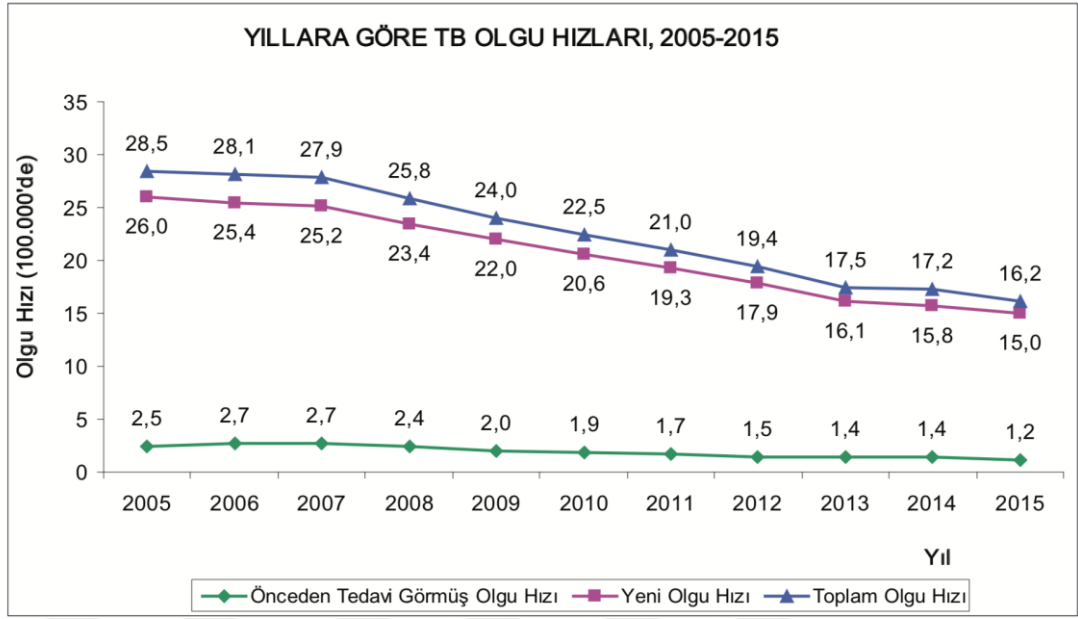
Tüberküloz'un mortalite oranı yılda %3 azalırken 2000-2017 arasında ise toplam azalma oranı %42 olmuştur. DSÖ verilerine göre son 5 yıldaki en hızlı düşüş Avrupa'da (yılda %11) ve Güneydoğu Asya'da (yılda %4) olmuştur. Tüberküloz yükü fazla olan ülkelerdeki mortalite düşüşü ise yılda %6'yı geçmiştir. 2013-2017 arasında bu ülkelerden Rusya Federasyonu'nda yılda %13, Etiyopya'da yılda %12, Kenya'da %8, Vietnam'da %8 oranında mortalitede düşüş görülmüştür (4).

DSÖ tarafından ülkeler bazında hesaplanan 2015 yılı tahmini insidans hızları Şekil 1'de görülmektedir.



ŞEKİL 1. Ülkelere Göre Tahmini TB İnsidans Hızları, 2015 (Global Tuberculosis Report 2016) (5)

Küresel Tüberküloz 2016 Raporu'nda Türkiye'nin 2015 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 18 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,96 olarak verilmiştir.



ŞEKİL 2. Yeni, önceden ve tedavi görmüş toplam olgularda olgu hızı, 2005-2015

TABLO 2. TB hastalarında HIV testi yapılma durumu ve HIV (+) hasta sayısı

YIL	Toplam TB Olgusu	HIV Testi Yapılan*		HIV(+) TB Hastası	
		Sayı	%**	Sayı	%**
2009	17.402	?		1	0,0
2010	16.551	581	3,5	14	0,1
2011	15.679	7.241	46,2	29	0,2
2012	14.691	8.646	58,9	45	0,3
2013	13.409	8.787	65,5	32	0,2
2014	13.378	9.344	69,8	45	0,3
2015	12.772	8.906	69,7	61	0,5

* 04.03.2011 tarihinde 2011/14 sayılı “Tüberküloz hastalarda HIV tanı testi yapılması” konulu Genelge yayınlanmıştır.

** Yüzdeler toplam TB hasta sayısı üzerinden alınmıştır.

Türkiye’de 2015 yılında kayıtlara giren 12.772 TB olgusundan 8.906’sına (%69,7) HIV testi yapılmıştır. Yeni ve nüks olgularda test yapılan hasta sayısı 8.759’dur. Küresel Tüberküloz 2016 Raporunda Türkiye’de 2015 yılında HIV durumu bilinen yeni ve nüks TB hasta oranı %50-74,9 aralığında verilmiştir. Türkiye’de 2015 yılında kayıtlara giren 12.772 TB olgusundan 61’inin HIV (+) olduğu tespit edilmiştir. Küresel Tüberküloz 2016 raporunda Türkiye’nin 2015 yılı yeni ve nüks TB olgularında HIV prevalansı %0 - 4.9 aralığında verilmiştir.

II. C. MİKOBAKTERİLER

Mycobacterium tuberculosis, 50’den fazla tür barındıran Mycobacterium ailesine aittir. Diğer türler genel olarak tüberküloz dışı mikobakteriler olarak adlandırılır. TB, M. tuberculosis kompleksin üyeleri tarafından oluşan enfeksiyon hastalığıdır. Kompleks üyelerini M. tuberculosis, M. bovis, M.africanum, M.microti, M.canetti, M.caprae, M.pinnipedii ve M.orygis oluşturur.

Hücre duvarı, Mycobacterium cinsine ait organizmaların ayırt edici bir özelliğidir. Mikobakteriyel hücre zarfı, birbirlerine kovalent olarak bağlanmış üç makromolekülün bir çekirdeğinden (peptidoglikan, arabinogalaktan ve mikolik asitler) ve plazma zarına bağlandığı düşünülen bir lipopolisakkarit, lipoarabinomannandan (LAM) oluşur. En dıştaki katman, mikobakteriyel dış membran (MOM), bir lipit çift katmanlı yapıdan oluşur. Bir beta-hidroksi yağ asidi olan mikolik asit, ağırlıkça yüzde 50’den fazlasını oluşturan hücre zarfının ana bileşenidir; bu yapı cinsi tanımlar. Glikolipitler, mikolik asit tabakasına bir bağlantı yoluyla zarf tabakasının dışına tutturulur; proteinler de bu hücre duvarı kompleksi içine gömülür. Glikolipid bileşenleri, "kord oluşumu" na dâhil edilir, böylece tüberküloz basili birlikte mikroskopide görülen yılan gibi bir yapı oluşturur. Hücre duvarı bileşenleri Mycobacterium'a karakteristik boyama özelliklerini verir. Organizma Gram lekeli ile pozitif lekelenir. Mikolik asit yapısı, belirli anilin boyaları ile lekelenenlerden sonra asit alkolü ile kirlenmeye karşı direnç gösterme kabiliyetine sahiptir, bu da asit-dirençli basil (ARB) terimine yol açar. ARB'yi saptamak için mikroskopi (Ziehl-Neelsen veya Kinyoun boyası kullanılarak) dünyada, özellikle sınırlı laboratuvar kapasitesine sahip gelişmekte olan ülkelerde TB teşhisinde en sık kullanılan yöntemdir. Bir örnek, pozitif bir lekelenme elde etmek için en az 104 koloni oluşturan ünite (CFU) / mL içermelidir. Florokrom boyayla boyanan örneklerin mikroskopisi (örneğin auramin O gibi) daha

kolay, daha verimli ve yaklaşık 10 kat daha hassas bir alternatif sunar. Bununla birlikte, mikobakterilerin mikroskopik tespiti, *M. tuberculosis*'i tüberküloz olmayan mikobakterilerden ayırmaz.

M. tuberculosis'in ayırt edici bir özelliği de yavaş büyüme hızıdır. Yapay ortamlarda ve hayvansal dokularda, üretim süresi yaklaşık 20 ila 24 saattir.

M. tuberculosis üretmek için kullanılan yapay ortam, Middlebrook 7H10 veya 7H11 gibi patates ve yumurta bazlı ortamları veya Löwenstein-Jensen ortamı gibi agar bazındaki albümini içerir. Middlebrook 7H9 gibi bir sıvı ortam, alt kültürler için ve moleküler tanısal ve tür değiştirme prosedürleri için DNA'yı çıkarmak üzere basilin yayılması için kullanılır. Örnekteki organizmaların ilk miktarına bağlı olarak organizmayı geri kazanmak için üç ila dört hafta gerekir. Et suyuna dayalı kültür sistemleri, algılama hızını ve hassasiyetini arttırmak için vardır. BACTEC 460 sistemi, diğer bakterilerin üremesini bastırmak için antibiyotik (PANTA) karışımı ile 14C palmitik asit içeren Middlebrook 7H12 ortamına dayanmaktadır. Ortamda NAP (p-nitro-alfa-asetilamino-beta-hidroksipropiyofenon) ilavesi, *M. bovis* gibi diğer *M. tuberculosis* kompleks organizmalarının büyümesini baskılar, ancak *M. tuberculosis*'i tüberküloz olmayan mikobakterilerden ayırmaz. BACTEC 460, üreticisi tarafından iptal edilmiştir. Bakteriyel büyüme, palmitik asidi metabolize ettiği için *M. tuberculosis* tarafından salınan 14C'nin tespiti ile gösterilir. ARB pozitif örneklerde, BACTEC sistemi *M. tuberculosis*'i yaklaşık 8 gün içinde tespit edebilir (ARB negatif örnekler için yaklaşık 14 gün ile karşılaştırıldığında). Bununla birlikte, ekipmanın yüksek maliyeti ve imha edilmesi gereken radyoaktif malzemelere duyulan ihtiyaç çoğu endemik ortamda kullanımını kapsam dışı bırakmaktadır. Diğer et suyu bazlı sistemler arasında Septi-Chek ARB (BBL) ve Mikobakteriyel Büyüme Gösterge Tüpü (MGIT) bulunur. Septi-Chek AFB, CO₂ altında modifiye Middlebrook 7H9 çorbasını içeren bir kapaklı şişeden ve Middlebrook 7H11 ve Löwenstein-Jensen besiyeri gibi katı agar ile kaplanmış bir raketten oluşan bir bifazik sistemdir. Bu prosedürle ARB negatif numunelerden *M. tuberculosis* kompleksinin iyileşme oranı, geleneksel ortamdan yaklaşık yüzde 15 ila 30 daha yüksektir ve iyileşmeye kadar geçen ortalama gün sayısı iki ila beş gün daha kısadır. Benzer bir et suyu bazlı ve kolorimetrik algılama sistemi ise MB / BacT sistemidir. Bu sistemde, bir şişenin dibine bir kolorimetrik sensör yerleştirilmiştir ve karbon dioksit büyüyen bir mikroorganizma tarafından

üretildiğinde, sensör koyu yeşilden sarıya dönüşür. Renkteki bu değişim bir tespit cihazı tarafından sürekli izlenir. Bu sistemin BACTEC 460 ile karşılaştırıldığında yüzde 96 ila 100'lük bir duyarlılığa ve yüzde 78 ila 100'lük bir özgüllüğe sahip olduğunu bulunmuştur.

Organizma izole edildikten sonra, tanımlama morfolojik ve biyokimyasal özelliklere dayanmaktadır, ancak nükleik asit bazlı tespit yöntemleri geleneksel testlerin çoğunu engellemiştir. *M. tuberculosis*, albümin bazlı agarlardaki kaba, pigmentiz, "kablolu" kolonileri ile tanımlanır. Niasin testinde tipik olarak pozitif, 68°C'de inaktif edilmiş zayıf bir katalaz aktivitesine sahiptir ve nitrata azaltır. Niasin testi pozitif olan ve yavaş büyüyen tek *Mycobacterium* ise *M. simiae*'dir. Mikobakteri türlerinin tüm üyeleri niasin üretse de (genellikle niacin testi ile saptanamaz), *M. tuberculosis*'teki nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentezindeki kurtarma yolunda yer alan enzimlerin aktivitesindeki farklılıklar *M. tuberculosis*'te niasin pozitifliğini belirler. Niasin, *M. tuberculosis* içinde birikir, çünkü nikotinamidi niasine dönüştüren nikotinamidaz, birkaç kat daha aktiftir ve niasini NAD üretmek için geri dönüştüren enzim, diğer birçok mikobakteriyel türün üyelerinden daha az aktiftir. Niasin testi pozitif olan diğer yavaş büyüyen tek *Mycobacterium* ise *M. simiae*'dir. Mikobakteri türlerinin tüm üyeleri niasin üretse de (genellikle niacin testi ile saptanamaz), *M. tuberculosis*'teki nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentezindeki kurtarma yolunda yer alan enzimlerin aktivitesindeki farklılıklar *M. tuberculosis*'te niasin pozitifliğini belirler. Niasin, *M. tuberculosis* içinde birikir, çünkü nikotinamidi niasine dönüştüren nikotinamidaz, birkaç kat daha aktiftir ve niasini NAD üretmek için geri dönüştüren enzim, diğer birçok mikobakteriyel türün üyelerinden daha az aktiftir.

Niasin, nitrat redüktaz ve katalaz testleri; *M. tuberculosis*'i diğer mikobakteriyel türlerden ayırmak için en sık kullanılan üç biyokimyasal testtir. Pirazinamidaz üretiminin yanı sıra tiyofen-2-karboksilik asit hidrazidine (TCH) duyarlılık testleri, *M. tuberculosis*'i, *M. tuberculosis* kompleksinin bir başka üyesi olan *M. bovis*'ten ayıracaktır. *M. bovis*, pirazinamidazı (veya nikotinamidazı) eksprese etmez ve 5 mcg / mL'den daha az TCH'ye karşı hassastır. Pirazinamidaz aktivitesinden yoksun *M. tuberculosis* klinik izolatları, pirazinamidazı kodlayan gende (*pncA*)

nükleotit nokta mutasyonları içeren tanımlanmıştır; Bu izolatlar, TB tedavisinde kullanılan birinci basamak ilaçlardan biri olan pirazinamide (PZA) dirençlidir.

M. tuberculosis suşu H37Rv'nin tam genom dizisi 1998'de bildirilmiştir. Bu laboratuvar türünde bir takım özellikler tanımlanmıştır. Bunlar; genomun Guanin ve sitozin(GC) içeriği% 65.6 olan yaklaşık 4000 gen içeren 4.411.529 baz çifti vardır, hücre zarfının tanınan yapısına uygun olarak, birçok gen lipid biyosentezi ve metabolizmasına ayrılmıştır, organizma normalde memelilerde ve bitkilerde bulunan yağ asidi ve polipeptid biyosentetik enzimleri ve yağ asidi bozulmasında yer alan yaklaşık 250 enzimi içerir ve *E. coli* gibi organizmalarda 30'dan fazla çiftin aksine, sadece 11 tam çift bileşenli düzenleyici sisteme sahiptir.

M. tuberculosis'teki genlerin yaklaşık yüzde 10'u, PE (prolin-glutamin motifleri) ve PPE (prolin-prolin-glutamin motifleri) olarak adlandırılan iki glisin zengini protein ailesinin üretimine ayrılmıştır. Bu genler, polimorfik GC bakımından zengin tekrarlayan dizilerden ve soy suşları *M. tuberculosis* klinik izolatları için bir temel teşkil eden majör polimorfik tandem tekrarlarından oluşur. Bu protein ailelerinin işlevleri bilinmemektedir. Bununla birlikte, balık ve amfibi tüberkülozu olan *M. marinum*'daki PE / PGRS genleri granülom ve makrofajlarda tercihli olarak ifade edilir (6).

II. D. TÜBERKÜLOZ İMMÜNOPATOGENEZİ

Tüm dünyanın üçte biri *M. tuberculosis* ile enfektedir; ancak enfekte olan kişilerin %90'dan fazlasında, hayatları boyunca etkili bir immünite sayesinde aktif hastalık tablosu ortaya çıkmaz. Bu gerçek, bize tüberküloz hastalığında immünitinin önemini göstermektedir.

Tüberküloz immünopatogenezi; doğal immün yanıt ve kazanılmış immün yanıt olmak üzere iki alt başlık altında incelenmektedir. Doğal immün yanıt; basilin makrofaj tarafından 'patern tanıma reseptörleri' (PPR) ile tanınması, fagositozu, çeşitli gen ekspresyonları ve sitokinler aracılığı ile basile karşı ilk ortaya çıkan immün yanıtları içermektedir. Kazanılmış immün yanıt; doğal immünite tarafından toll like reseptörlerin aktivasyonu ile kontrol edilmektedir. Antijen spesifik T-hücreleri, özellikle CD4+ T-lenfositler ve Th1/Th2 dengesi, kazanılmış immün yanıtı belirlemektedir (7)

Tüberküloz basil ilk önce bir polimorfonükleer lökosit reaksiyonu ortaya çıkarır. Daha sonra basil akciğer makrofajları tarafından yutulur. Organizmalar virulan ise veya inhale edilen doz büyükse, basiller makrofajların fagositik vakuolleri içinde çoğalabilir. Bu lezyon da kan akışındaki makrofaj ve monositlerin yerleşimine bağlı büyüyebilir. Bu aşamadaki immün cevap çoğunlukla doku hasarına bağlı olarak gecikmiş tip immün yanıttır. Basil yüklü makrofajların öldürülmesiyle oluşturulan kazeöz merkezden böylelikle ekstraselüler alana basil taşınmış olur. Lezyonun bir sonraki aşaması, hücre aracılı immünitenin kalitesine ve yoğunluğuna bağlıdır.

Hücrel immünite mikropla karşılaştıktan yaklaşık 3 hafta sonra gelişir. İşlenmiş mikobakteriyel antijenler drene eden lenf notlarına ulaşır ve dendritik hücre makrofajları tarafından CD4+ T hücrelerine MHC2 özellikleri ile sunulur. Makrofajlar tarafından salınan IL12 nin etkisi ile IFN gama salgılayabilen TH1 alt tipinde CD4 + T hücreleri oluşturulur. TH1 alt tipindeki CD4+ T hücreleri tarafından secrete edilen IFN gama makrofajların aktive edilmesinde çok önemlidir. Aktive makrofajlar süreçte önemli etkileri olan çeşitli mediyatörleri salgılar. Bunlar; monositlerin toplanmasını sağlayan TNF, enfeksiyon bölgesindeki nitrik oksit düzeylerinde artmaya neden olan iNOS (inducible nitric oxide) geni ekspresyonu ve antibakteriyel aktivitesi olan reaktif oksijen türlerinin oluşumudur. TH1 yanıtının herhangi bir aşamasındaki defekt granülom oluşumunun zayıflamasına, direncin gelişmemesine ve hastalık progresyonuna yol açar.

Eğer sadece zayıf hücre aracılı immün yanıt gelişirse, basil, kazeöz merkezinin çevresinden kaçır ve makrofajlar tarafından yutulur. Yine gecikmiş aşırı duyarlılık yanıtıyla, kazeöz merkezin genişlemesine ve hastalığın ilerlemesine neden olan bu makrofajlar öldürülür. Öte yandan, etkili bir hücre aracılı immünite oluşturulursa ve lezyon yüksek oranda aktive edilmiş makrofajlarla (epiteloid hücreler gibi) çevrilirse, bu makrofajlar basili yok eder ve lezyon subklinik evrede kalır. Ancak birçok olguda basil ekstraselüler alandadır. Gecikmiş tip immün yanıt, lokal doku hasarına neden olabilir, böylece lezyonun çevre dokulara yayılmasıyla aşamalı olarak genişlemesi sağlanır. Zaman geçtikçe, kazeöz nekroz likefaksiyon nekrozuna dönüşür. Bunun nedeni bilinmemektedir. Ölü enflamatuar hücrelerden ve basil hücre duvarı ürünlerinden salınan muhtemel hidrolitik enzimler bunda rol oynayabilir. Likefaksiyon nekrozu, hastalığın ilerlemesinde iki yol önemli bir rol oynar. İlk olarak,

bu alan tüberkül basili için mükemmel bir büyüme ortamıdır. İkincisi de likefaksiyon nekrozlu materyal daha fazla doku hasarına neden olur. Kan damarları ve bronşlar yapıları aşındırıp hastalığın diğer bölgelere yayılımını kolaylaştırır. Geniş lokalize doku hasarı da kavite oluşumuna zemin hazırlar.

Basillerin ekstraselüler çoğalması, tüberkülozun insanlıkta kendini sürdürmesine antimikrobiyal ilaçlara direncin de temel sebebidir.

Mikobakteri enfeksiyonuna verilen doku yanıtının morfolojik özelliği, granülom adı verilen nodüler mikroskopik lezyonlardan oluşan inflamasyondur. Granülomlar genellikle 2 mm'den küçüktür ve bir lenfosit kenarı ile çevrili epitelioid hücrelerinin agregatlarından oluşur. Epitelioid hücreler, bol miktarda eozinofilik granüler sitoplazma ve göreceli olarak küçük, genellikle eksantrik bir çekirdekle karakterize yüksek aktive edilmiş makrofajlardır. Epitelioid hücreler yüzeysel olarak epitel hücrelerini taklit edebilir. Bu hücrelerin sitoplazmaları lizozomlar ve bol miktarda kaba endoplazmik retikulum bakımından zengindir. Bu hücreler, tipik makrofajlardan daha az aktif olarak fagositiktir, ancak bol miktarda lizozomal içeriğe bağlı olarak güçlü bakteri öldürücü fonksiyonlara sahiptir. Granülomların çarpıcı bir başka morfolojik özelliği de çok çekirdekli dev hücrelerin varlığıdır. Sitoplazma boyunca eşit bir şekilde dağılmış çekirdeklere sahip olan çok çekirdekli hücrelerin bazılarını yabancı cisim dev hücreleri denir. Diğerleri at nalı düzenine yerleştirilmiş çekirdeklere sahiptir ve Langerhans dev hücreleri olarak adlandırılmaktadır. Her iki dev hücrenin de birkaç epitelioid hücrenin birleşmesinden oluştuğu düşünülmektedir. Granülomlar, mikobakteriyel enfeksiyona karşı hücre aracılı bağışıklığın ayrılmaz bir parçası olan bir lenfositik hücre bölgesi ile çevrilidir. Mikobakteriyel enfeksiyonlardaki granülomların çoğu ise merkezi nekroz alanlarının varlığı ile karakterizedir (8).

Kişinin genetik yapısı da hastalığın seyrinde etkilidir. NRAMP1 (natural resistance associated Macrophage protein-1) endozom ve lizozomlarda bulunan transmembran iyon transport proteinidir ve mikropların öldürülmesine katkıda bulunduğuna inanılır. NRAMP1 geni polimorfizmi olan bazı kişilerde hastalık bu noktadan itibaren etkili bir immün yanıt gelişmeden ilerler.

Özetle tüberküloz enfeksiyonuna karşı immünite gelişimi primer olarak makrofajları bakterileri öldürmesi amacıyla uyaran TH1 hücreleri ile olmaktadır. Bakterilere karşı büyük oranda etkili olan bu immün yanıt, hipersensitivite ve eşlik eden doku yıkımı pahasına bu etkiyi göstermektedir. Daha önce duyarlılaşmış konakta enfeksiyonun reaktivasyonu veya basille yeniden karşılaşma immün yanıtın erken oluşumuna, bir taraftan da artmış doku nekrozuna yol açar. Hipersensitivite ve rezistansın paralel gelişmesi gibi hipersensitivitenin kaybı da (tüberkülin pozitif bir kişideki tüberkülin negativitesi gelişimi ile gösterilen) organizmaya karşı direncin azaldığını gösteren bir bulgu olabilir (9).

II. E. TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI

Çocuklar tüberküloz basilini genellikle erişkin tüberkülozlu olgulardan aldıkları için, çocukluk çağı tüberkülozu, erişkinlerdeki tüberküloz kontrol programlarının etkinliğinin en önemli göstergelerinden birisidir. Çocuk tüberkülozunda 3 ana evre bulunur. Bunlar; temas, enfeksiyon ve hastalıktır. Temas evresi çocuğun, genellikle erişkin ya da ergen akciğer tüberkülozlu bir olgu ile temasıyla gerçekleşir. Temas genellikle ev içinde olmakla birlikte, okul, kreş, bakım evi veya diğer kapalı alanlarda da olabilir. Temas aşamasında tüberkülin deri testi (TDT) negatif, akciğer grafisi normaldir ve çocukta hastalığın belirti ve bulguları yoktur. Kişi M. tuberculosis içeren damlacıkları inhale ettikten sonra TDT pozitifleşirse bu 2-12 haftada gerçekleşir (10).

Tüberküloz hastalığına *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinin organizmalarının neden olduğu enfeksiyon neden olur. Çocuklarda ve ergenlerde M tuberculosis kompleksinin neden olduğu enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir. Akciğer tüberkülozu ortaya çıktığında, klinik belirtiler en sık enfeksiyondan 1 ila 6 ay sonra ortaya çıkar ve ateş, kilo kaybı veya zayıf kilo alımı, büyüme gecikmesi, öksürük, gece terlemeleri ve titremeleri içerir. Göğüs radyoloji bulguları nadiren tüberküloza özgüdür. En sık görülen bulguları; hiler, subkarinal, paratrakeal veya mediastinal lenfadenopatisi; bir segment veya lobun atelektazisi; küçük interstisyel lezyonları gizleyebilen plevral efüzyon; interstisyel boşluklar veya milier tutulumudur. Seçilmiş olgularda, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme, net olmayan radyografik bulguları netleştirebilir, ancak rutin tanı için bu yöntemler gerekli değildir. Kavitasyonun “yetişkin” tüberkülozun yeniden etkinleşmesinde yaygın

olmasına rağmen, çocukluk çağı tüberkülozunda kavitasyon nadir görülür. Nekroz ve kavitasyon, çok genç veya immün sistemi baskılanmış hastalarda ve lenfobronşiyal hastalık oluşumunda progresif primer odaklanmadan kaynaklanabilir. Ekstrapulmoner bulgular menenjit ve lenf bezlerinin granümatöz enflamasyonunu, kemikleri, eklemleri, cildi, orta kulak ve mastoidi içerir. Gastrointestinal sistem tüberkülozu, enflamatuvar barsak hastalığını taklit edebilir. Renal tüberküloz ve latent tüberküloz enfeksiyonundan hastalığa ilerleme, küçük çocuklarda nadir görülür, ancak ergenlerde görülebilir. Ek olarak, *Mycobacterium bovis*'in neden olduğu hastalıklarda peritonitli kronik karın ağrısı ve aralıklı parsiyel barsak tıkanıklığı mevcut olabilir. Konjenital tüberküloz, yenidoğan sepsisini taklit edebilir veya bebek bronkopnömoni ve hepatosplenomegali ile yaşamın ilk 90 gününde bulgu verebilir. İlaça dirençli tüberküloz hastalığı olan hastaların klinik bulguları ilaca duyarlı hastalığı olan hastalardan farklı değildir (11).

Enfeksiyon evresinde ise; basiller inhale edildikten sonra akciğerdeki primer odakta çoğalır ve bölgesel lenfatik sistem yolu ile primer odağın drene olduğu en yakın lenf bezine ve lenfohematojen yolla organ ve dokulara taşınırlar. Bu olaylar genellikle subklinik düzeydedir. Klinik olarak nadiren düşük düzeyde ateş ve öksürük olur. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun başlaması ile lezyon kazeöz bir karakter kazanır ve sınırlı hale gelir. Kazeöz lezyonların çoğu genellikle 6 aylık bir süre sonunda kalsifiye hale gelirler. Tüberküloz basilleri bu sınırlı odaklarda yıllarca canlı kalabilir. Latent tüberküloz enfeksiyonu; tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınım testinin (İGST) pozitif olması ile anlaşılır. Enfekte çocukta hastalığa ait belirti ve bulgu yoktur. Akciğer grafileri normal veya akciğer parankiminde veya lenf nodlarında kalsifikasyon ve/veya granülom görünümü olabilir. Enfekte çocuklar bulaştırıcı değildir. Enfekte çocuklar en sık ilk 2 yılda olmak üzere ileride hastalanma riski taşırlar (11).

Hastalık evresinde ise; *M. tuberculosis*'e bağlı enfeksiyon sınırlandırılmazsa hastalık ortaya çıkar. Akciğer parankimi içerisinde basil çoğalmaya devam eder. Buna karşı oluşan bağışıklık yanıtı ile hem parankim içerisinde infiltrasyon alanında, hem de lenf bezlerinde büyüme olur. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda ilk 5 yaşta enfeksiyon varsa hastalanma riski yüksektir. Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir. Bağışıklığı baskılanmamış çocuklarda

primer enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski, konuyla ilgili yapılmış çalışmaların derlemesinin yapıldığı bir yayında 0-12 ay arasındaki çocuklarda %50 (akciğer hastalığı %30-40, miliyer veya menenjit TB %10-20), 1-2 yaş arasındaki çocuklarda %20-25 (akciğer hastalığı %10-20, miliyer veya menenjit TB %2-5), 2-5 yaş arasındaki çocuklarda %5 (akciğer hastalığı %5, miliyer veya menenjit TB %0,5), 5-10 yaş arasındaki çocuklarda %2 (akciğer hastalığı %2, miliyer veya menenjit TB <%0,5), >10 yaş çocuklarda %10-20 (akciğer hastalığı %10-20, miliyer veya menenjit TB <%0,5) saptanmış olduğu bildirilmiştir. Başta malnütrisyon olmak üzere hücrel bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar (diyabet, kronik böbrek yetmezliği), kortikosteroidler veya diğer bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar ile tedavi ve vitamin D yetersizliği gibi faktörler TB enfeksiyonunun hastalığa dönüşme veya TB'nin reaktivasyon riskini arttırlar. Kanıtlanmış akciğer tüberkülozu olan çocukların %90'ında TDT pozitifdir. Hastalığa ait klinik ve radyolojik bulgular vardır (11).

TABLO 3. Çocuk Tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavi (29)

	TEMAS	ENFEKSIYON	HASTALIK
TDT	Negatif	Pozitif	%50-85 Pozitif
IGST	Negatif	Pozitif	%60-85 Pozitif
Akciğer grafisi	Normal	Genellikle Normal*	Genellikle bulgu vardır **
Fizik Muayene Bulguları	Normal	Normal	Genellikle bulgu vardır ***
Koruyucu İlaç Tedavisi	Gereklidir	Gereklidir	-
Hastalık Tedavisi	-	-	Gereklidir

* Enfeksiyonda akciğer grafisinde veya BT'de lenf nodu veya parankimde kalsifikasyonlar görülebilir.

** Akciğer dışı TB'li çocuklarda akciğer grafiği normal olabilir.

*** Bazı akciğer TB'li çocuklarda fizik bulgular normal iken akciğer grafiğinde bulgu olabilir.

II. E.1. Tanı

II. E.1. a. Klinik belirti ve bulgular: Tüberküloz tanısı klinik bulgular, mikrobiyolojik testler, laboratuvar ve radyolojik bulgularla konulmaktadır. Akciğer tüberkülozu olan bebekler (0-12 ay) ve ergenlerde belirti ve bulgular daha yüksek oranda görülür. Diğer çocuklarda klinik bulguların görülme oranı daha düşüktür. Kuru öksürük ve hafif dispne en sık görülen belirtilerdir. Ateş, gece terlemesi, iştahsızlık ve azalmış aktivite gibi sistemik yakınmalar çok daha az görülür. Bebeklerde kilo almada zorluk ve gelişme geriliği görülebilir. Paratrakeal lenf bezlerinin büyümesi sonucu bronşial obstruksiyon gelişen bazı bebekler ve küçük çocuklarda bölgesel hışıltı (wheezing) veya solunum seslerinde azalma, belirgin solunum sıkıntısı gibi bulgular klinik tabloya eşlik edebilir. Çocuklarda lenfo-hematojen yayılım sık olduğundan akciğer dışı organların tutulumu fazla görülür ve bunlara ait klinik bulgular eşlik edebilir. Akciğer dışı organ tüberkülozu olguları arasında en sık lenf bezi tüberkülozu görülür (11).

II. E.1. b. Radyolojik bulgular: Çocukluk çağı tüberkülozunda en sık radyolojik bulgu tek taraflı lenfadenopati ve aynı tarafta konsolidasyondur. Çocuklarda akciğerdeki primer odağın yerleştiği yere göre paratrakeal, hiler veya subkarinal lenf bezlerinde büyüme görülebilir. Çocuklarda lenf bezi büyümesi önemli bir radyolojik bulgu olduğu için yan akciğer grafileri mutlaka çekilmelidir.

Bazı çocuklarda özellikle bebeklerde, bölgesel lenf bezleri ilgili oldukları bronşu tam veya kısmen tıkayacak kadar büyüyebilir. Bronşun tam veya kısmen tıkanması lobar ve segmental atelettaziye veya hiperaerasyona neden olabilir. Bazı olgularda plevral efüzyon, apse, kavitasyon görülürken, miliyer tüberkülozlarda miliyer görünüm saptanabilir. Hastalık ilerlediğinde bronş duvarının hasarı ile kazeöz materyal bronş içerisine akarak bronşu tıkayabilir (endobronşiyal tüberküloz) Ergenlerde erişkin tipi tüberkülozun tipik radyolojik görünümü olan üst zonlarda infiltrasyon ve kavitasyon görünümü saptanabilir. Tedavi ile hastaların üçte ikisinde parankimal odak radyolojik sekel bırakmadan iyileşirken, üçte birinde radyolojik olarak fibrozis, kalsifikasyon, bronşektaziler gibi sekeller kalır.

Kalsifikasyon çocukların %20-50'sinde vardır. Primer enfeksiyondan sonra küçük çocuklarda 6-12 ay, diğerlerinde 12-24 ayda gelişir. Tedaviyle radyolojik

düzelme olguların %40'ında 6 ayda, %30'unda 1 yılda olur. Geri kalanında daha uzun sürede olur. Tam radyolojik düzelme olmaması tedavi süresinin uzatılması için bir neden değildir. Akciğer bilgisayarlı tomografileri ancak tanı güçlüğü olan olgularda kullanılmalıdır (11).

II. E. 1. c. Tüberkülin deri testi (TDT): TDT, tüberküloz enfeksiyonunu saptamada dolaylı bir yöntemdir. Latent tüberküloz enfeksiyonu(LTBE) tanısı için 2 yöntemden biridir, diğer yöntem ise interferon gama salınım testidir. Her iki yöntem de enfeksiyondan sonra spesifik hücresel duyarlılığa dayanır. Lenfosit sayılarını veya işlevini azaltan koşullar, bu testlerin hassasiyetini azaltabilir. Cilt testinin uygulanmasındaki rutin (yani Mantoux) tekniği, 27 gauge'lık bir iğne ve 1.0-mL'lik bir şırınga kullanılarak volan yönüne 27 gauge'lık iğne kullanılarak intradermal olarak enjekte edilen 5 tüberkülin ünite saflaştırılmış protein türevi (PPD; 0.1 mL) içermektedir. Ön kolun medial kısmına. çapı 6 ila 10 mm arasında palpe edilebilir bir kabarıklık oluşturulması doğru testler için çok önemlidir.

TDT'lerin yönetimi ve sonuçların yorumlanması eğitimli ve deneyimli sağlık personeli tarafından yapılmalıdır, çünkü vasıfsız kişiler ve aile üyeleri tarafından idare ve yorumlama güvenilirmezdir. TDT sonucunu değerlendirmek için standart süre, uygulamadan 48 ila 72 saat sonradır. Girintinin çapı, milimetre cinsinden, ön kolun uzun eksenine çapraz olarak ölçülür ve sonuç olarak kaydedilmelidir. Tablo 4'te tanımlandığı gibi pozitif TDT sonuçları birkaç hafta sürebilir. Bir TDT'de reaksiyon eksikliği, LTBE veya tüberküloz hastalığını dışlamaz. Kültürel olarak belgelenen tüberküloz hastalığı olan immünokompetan çocukların yaklaşık % 10 ila % 40'ı başlangıçta bir TDT'ye tepki göstermez. Genç yaş, zayıf beslenme, immünsüpresyon, viral enfeksiyonlar (özellikle kızamık, varicella ve grip), yeni tüberküloz enfeksiyonu ve yayılmış tüberküloz hastalığı gibi konakçı faktörler TDT reaktivitesini azaltabilir.

TDT sonuçlarının sınıflandırılması epidemiyolojik ve klinik faktörlere dayanmaktadır. Pozitif sonuç olarak endürasyon büyüklüğünün milimetre olarak yorumlanması, kişinin LTBE riski ve tüberküloz hastalığına ilerleme olasılığı ile birlikte değişir. TDT sonucu pozitif olan tüm çocuk ve ergenlerin hızlı klinik ve radyografik değerlendirilmesi önerilmektedir.

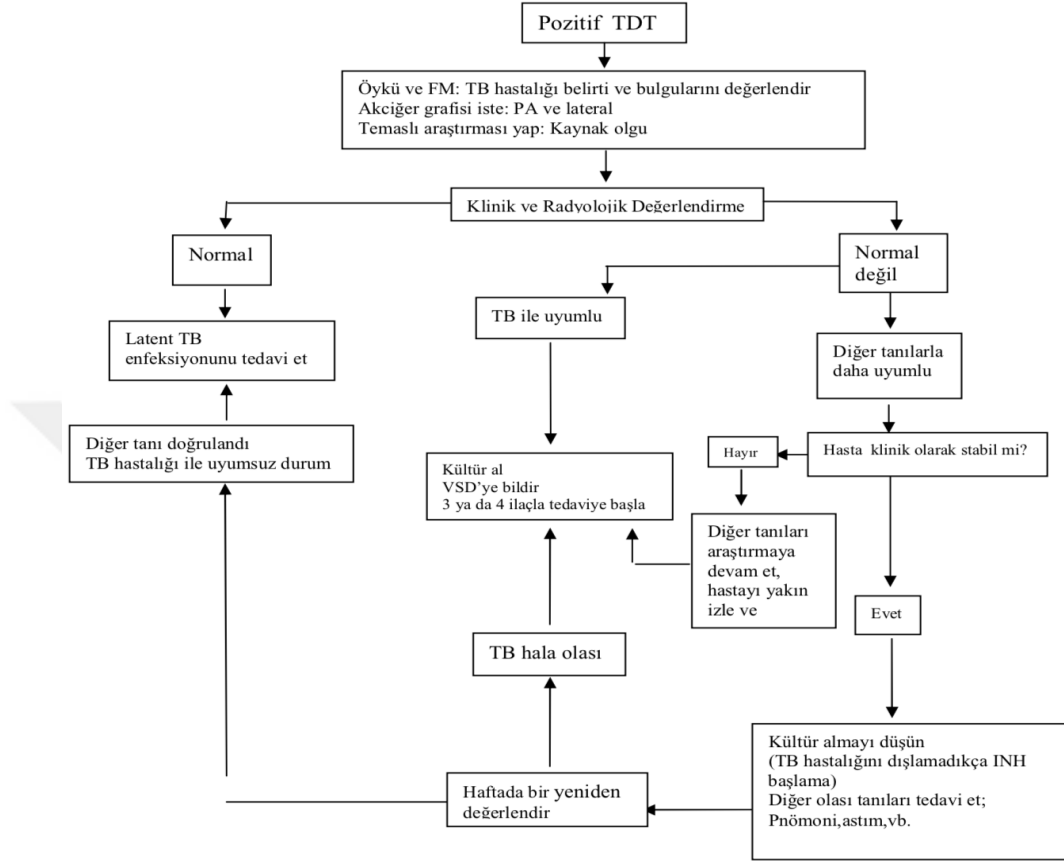
Genel olarak, TDT'nin yorumlanması, tüberküloz hastalığı olan bir kişiye bilinen teması olan veya tüberküloz hastalığı riski yüksek olanlar için BCG aşısı yapılan veya BCG aşısı yapılmayan kişilerle aynıdır. BCG immünizasyonundan sonra, M tuberculosis kompleksi enfeksiyonunun neden olduğu pozitif bir TDT sonucuyla BCG'nin neden olduğu endürasyonla arasında ayırım yapmak zordur. BCG aşısı yapılanların bazılarında ise TDT reaktivitesi hiç oluşmaz.

BCG'ye bağlı TDT reaktivasyonu birçok faktöre bağlıdır. Aşı yapılma yaşı, kullanılan BCG aşısının kalitesi ve suşu, yapılan BCG aşısının dozlarının sayısı, yapılan kişinin beslenme ve immünolojik durumu, TDT uygulamasıyla aşı arasında geçen zaman bu faktörlerden bazılarıdır. Pozitif bir TDT sonucuyla LTBE tanısı koyma olasılığını arttıran faktörler ise bulaşıcı tüberkülozu olan bir kişiyle bilinen temas, tüberküloz hastalığının aile öyküsü, BCG bağışıklamasından bu yana 5 yıldan uzun bir süre geçmesi ve 15 mm veya daha büyük bir TDT reaksiyonunu içerir (11).

TABLO 4. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ve BCG'nin zorunlu aşılar içinde bulunduğu ülkemizde TDT pozitifliği kriterleri (10).

5 mm ve üzeri pozitif	- İki-dört haftadan uzun süre 15 mg/gün prednizolon veya eş değeri dozda steroid ya da diğer immünosüpressif ilaç kullanımında, - Bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda: Malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retiküloendotelyal sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitif çocuklar, vb.
10 mm ve üzeri pozitif	BCG aşısı olmayan ve risk faktörü taşımayan çocuklar
15 mm ve üzeri pozitif	BCG aşısı bulunan çocuklar

TABLO 5. Tüberkülin Deri Testi (TDT) Pozitif olan Çocuğun Değerlendirilmesi
(10).



II. E. 1. d. Interferon gama salınım testi (IGST): Son yıllarda M. tuberculosis'e özgü antijenik bölgelere karşı oluşan interferon gama yanıtını ölçen testler (Quantiferon ve ELISPOT testleri) çocuklarda da kullanılmaktadır. Bu testler hastalık ile enfeksiyon ayrımı yapmaya yardımcı olmaz. Kullanılan IGST antijenleri BCG'de bulunmaz. TDT gibi, IGST de latent enfeksiyon ile hastalık arasında ayrım yapamaz ve bu testlerden elde edilen negatif sonuç, düşündürücü klinik bulguları olan bir hastadaki tüberküloz hastalığının olasılığını dışlatmaz. Enfeksiyonu saptamada IGST testlerinin duyarlılığı, yetişkinlerde ve çocuklarda TDT'ye benzerdir. Birçok klinik ortamda, IGST'lerin özgüllüğü TDT'dekinden daha yüksektir, çünkü kullanılan antijenler BCG'de bulunmaz veya çoğu patojenik non-tüberküloz mikobakterilerde bulunur (örneğin, M avium kompleksinde bulunmaz, ancak M kansasii ve M marinum'da bulunur). IGST yapılmış çocuklar hakkındaki yayınlar, IGST'lerin 2 yaş ve üstü çocuklarda sürekli olarak iyi performans gösterdiğini ve bazı verilerde daha

küçük çocuklar için kullanımı desteklediğini göstermektedir. Genel olarak, asemptomatik, maruz kalmamış BCG aşıları bir çocukta IGST sonucu negatifse ve TDT sonucu pozitif ise, LTBE tanısı dışlanabilir. Bir TDT veya bir IGST için negatif bir sonuç, özellikle 3 aydan küçük bebeklerde güvenilir değildir. İki yaşından küçük çocuklar için TDT, M tuberkulosis enfeksiyonunun tespiti için tercih edilen yöntemdir. 2 yaş ve üstü çocuklar için TDT veya IGST kullanılabilir, ancak daha önce BCG ile aşılanmış kişilerde, aşılamadan kaynaklanan yanlış pozitif bir TDT sonucunu önlemek için IGST tercih edilir. 2 yaş ve üzeri BCG aşıları bir çocukta pozitif TDT, LTBE veya önceki BCG aşısına bağlı olabilir. Bunu ayırt etmek için IGST gerçekleştirilebilir. Düşük dereceli, yanlış pozitif IGST sonuçları görülebilir. Ama yine de bir IGST' den pozitif sonuç alan çocuklar enfekte olarak düşünülmeli ve bu doğrultuda değerlendirilmelidir. Negatif bir IGST sonucu ile enfeksiyonun olmadığı düşünülemez. Belirsiz veya geçersiz IGST sonucu ise hastadan veya testin kendisinden kaynaklanabilir. Bu sonuçlar tüberküloz enfeksiyonunu dışlamaz ve muhtemelen farklı bir testle tekrarını gerektirebilir. Belirsiz veya geçersiz IGST sonuçları klinik kararlar vermek için kullanılmamalıdır.

Uzun süreli sistemik kortikosteroid uygulaması, organ transplantasyonu, TNF-alfa antagonistlerinin veya blokerlerinin kullanımı veya diğer immünsupresif tedavileri gerektiren herhangi bir çocukta tedaviye başlamadan önce bir TDT veya IGST yapılmalıdır. Bazı uzmanlar tüberküloz enfeksiyonu için en az bir risk faktörü taşıyanlarda hem IGST hem de TDT testi yapılmasını duyarlılığı maksimum seviyeye çıkarmak adına önermekte ve herhangi bir testin pozitif sonuçlanmasını da tüberküloz enfeksiyonu kanıtı olarak kabul etmektedirler.

Canlı aşılarından önce herhangi bir tüberküloz testi yapmaya gerek yoktur. Kızamık aşısı tüberkülin aktivitesini geçici olarak en az 4-6 hafta baskılayabilir. Ancak suçiçeği, sarı humma ve canlı zayıflatılmış influenza aşılarının TDT reaktivitesi ve IGST sonuçları üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Eğer gerekiyorsa, bu aşıların uygulandığı ziyarette aşı öncesi IGST veya TDT uygulanabilir. Canlı virüs aşılarının IGST özellikleri üzerindeki etkileri henüz belirlenmemiştir; TDT ile aynı önlemlere uyulmalıdır. İnaktive edilmiş aşıların, polisakkarit aşılarının rekombinant veya alt ünite aşılarının veya toksoitlerinin TDT veya IGST'lerin sonuçlarını değiştirdiğine dair

kanıt yoktur. PPD tüberkulin antijenine duyarlılık, etkili tedaviden sonra bile çoğu durumda yıllarca devam eder (11).

II. E. 1. e. M. tuberculosis enfeksiyonunun değerlendirilmesi: Her iki IGST ve TDT testi de M. tuberculosis enfeksiyonu için kanıt sağlasa da, tüberküloz hastalığını latent tüberküloz enfeksiyonundan kesin olarak ayırt edemezler. Bu nedenle, M. tuberculosis enfeksiyonu açısından IGST veya TDT pozitif test sonucu olan hastalar, herhangi bir tedaviye başlamadan önce tüberküloz hastalığı için değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme; aktif tüberküloz hastalığı semptomlarını değerlendirme, aktif tüberküloz hastalığı bulguları için fizik muayene ve göğüs grafisi incelemeyi kapsamaktadır. Radyografik olarak aktif tüberküloz belirtileri (örn. Hava sahası opasiteleri, plevral efüzyonlar, boşluklar veya seri radyografilerde değişiklikler) görülürse, balgam veya gastrik aspirasyon örnekleme aşağıda açıklandığı gibi yapılmalıdır. Uzmanların çoğu, 12 aydan daha küçük çocuklarda pulmoner veya ekstrapulmoner tüberküloz hastalığı olduğundan şüphelenilirse (örneğin, TDT sonucu, semptomları, fizik muayene bulguları veya tüberküloz hastalığı ile uyumlu göğüs radyografisi anormallikleri olan) nörolojik semptomu olsun veya olmasın tüberküloz menenjitini değerlendirmek için lomber ponksiyon yapılmasını önermektedir. Bazı uzmanlar tüberküloz hastalığı olan ve nörolojik semptomları olan ve olmayan 12 ila 23 aylık çocuklarda da lomber ponksiyon yapılmasını önermektedir. Tüberküloz hastalığı olan 24 ay ve üstü çocuklar sadece nörolojik belirti veya semptomları varsa lomber ponksiyon gerektirir.

Balgam, gastrik aspirat, bronşiyal yıkama, plevral sıvı, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar veya diğer vücut sıvısı veya doku biyopsi numunesinden kültürle M. tuberculosis kompleksinin laboratuvar izolasyonu, hastanın tüberküloz teşhisi olduğunu doğrular. 2 yaşından büyük çocuklar ve ergenler sıklıkla spontan balgam çıkarabilir ya da hipertonic salin nebul inhalasyonu ile üretebilirler. Çalışmalar pulmoner tüberkülozlu bebeklerden indüklenmiş balgam toplanmasının başarılı şekilde toplandığını göstermiştir, ancak bu özel uzmanlık gerektirir. Öksürüğü olmayan veya balgam üretemeyen çocuk veya ergenlerde akciğer tüberkülozu teşhisi için en iyi örnek, sabah erken saatte alınan bir gastrik aspirattır. Gastrik aspirat örnekleri, çocuğu uykudan uyandırarak veya beslenmeden önce nazogastrik bir tüp ile

alınmalıdır. 3 ayrı sabah toplanan aspiratlar boyanarak ve kültürle teste tabi tutulmalıdır.

Örnekler için flüoresan boyama yöntemleri geleneksel Kinyoun asit hızlı boyamasından daha hassastır ve tercih edilir. Klinik olarak şüphelenilen çocuklarda gastrik aspiratların ve balgamın mikroskopik boyasıyla tanı koyma olasılığı düşüktür.

Biyopsi örneklerinde lenf nodu, plevra, mezenter, karaciğer, kemik iliği veya diğer dokulardan ARB ve granülomların histolojik incelemesi faydalı olabilir, ancak *M. tuberculosis* kompleksi organizmaları diğer mikobakterilerden güvenilir bir şekilde ayırt edilemez. ARB sonuçlarından bağımsız olarak, her bir örnek kültüre ekilmelidir.

M. tuberculosis kompleksi organizmalarının yavaş büyümesi nedeniyle, bu organizmaların tespiti katı ortamları kullanarak 10 hafta kadar sürebilir; sıvı ortam ve sürekli izleme sistemlerinin kullanılması, 1 ila 6 hafta içinde ve genellikle 3 hafta içinde tespit edilmesini sağlar. Optimal kültür teknikleriyle bile, *M. tuberculosis* kompleksi organizmalar, klinik olarak tanı alan bebeklerin% 75'inin daha azından ve akciğer tüberkülozu olan çocukların % 50'sinden, izole edilir. Kültürden izolatların türlerinin tanımlanması için mevcut yöntemler arasında moleküler proplar, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler), genetik dizilim, kütle spektrometrisi ve biyokimyasal testler bulunur. *M. bovis*'ten genellikle, neredeyse tüm *M. bovis* izolatlarının karakteristiği olan pirazinamid direncinden şüphelenilir, ancak *M. bovis*'i *M. tuberculosis*'den ayırmak için daha fazla biyokimyasal veya moleküler test gereklidir.

Klinik olarak şüpheli tüberküloz hastalığı olan bir çocuk için, kültür-pozitif kaynak vakasını bulmak, çocuğun şüpheli tanısını destekler ve çocuğun organizmasının muhtemel ilaç duyarlılığının saptanmasını sağlar. Kültüre özellikle ihtiyaç duyulan durumlar; varsayılan kaynak vakanın ilaca dirençli tüberkülozu varsa; çocuğun hastaneye yatmasını gerektirecek şekilde immunsupresif veya hasta olması veya çocuğun ekstrapulmoner bir hastalığı olmasıdır. İlaç duyarlılığının belirlenmesinde geleneksel yöntemler, bakteriyel izolasyon gerektirir. Direkt klinik örneklerden ilaç direncini hızlı bir şekilde belirleyen birkaç yeni moleküler yöntem mevcuttur (11).

II. E. 2. Tedavi: Antitüberküloz ilaçlar, M. tuberculosis kompleksi organizmalarının çoğalmasını inhibe eder, böylece enfeksiyonun ilerlemesini durdurur ve çoğu komplikasyonu önler. Kemoterapi hâlihazırda kazeöz veya granülatöz lezyonların (örneğin, mediastinal lenfadenit) hızlı bir şekilde kaybolmasına neden olmaz. Doz önerileri ve daha sık bildirilen majör antitüberküloz ilaçların advers reaksiyonları Tablo 4'te özetlenmiştir. Tüberküloz hastalığının tedavisi için, bu ilaçlar her zaman, ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasını en aza indirmek için önerilen kombinasyon ve dozajda kullanılmalıdır. Standart olmayan rejimlerin herhangi bir nedenle (örneğin, ilaç alerjisi, ilaç direnci) kullanımı yalnızca tüberküloz tedavisinde uzman bir kişi tarafından yapılmalıdır (10)

TABLO 6. Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz hastalığında tedavi rejimleri (29)

Tutulmuş Yeri	Başlangıç dönemi Tedavisi	İdame Tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı tüberküloz	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli-yaygın ya da yayma pozitif akciğer TB Ağır akciğer dışı TB Miliyer TB* Konjenital-Neonatal TB	2 ay HRZE	4 ay HR
Bağışıklığı baskılanmışlarda TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR
Eklem-Kemik TB Menenjit TB	2 ay HRZE	10 ay HR
H: İsoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E: Etambutol * Merkezi sinir sistemi, kemik eklem tutulumu yoksa 6 ay, varsa 12 ay tedavi edilir.		

II. E. 2. a. İsoniazid: Bakterisit etkili, hızlı emilen, iyi tolere edilen ve BOS dâhil olmak üzere vücut sıvılarına nüfuz eder. İsoniazid karaciğerde metabolize

edilir ve esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Hepatotoksik etkiler çocuklarda nadir görülür ancak hayatı tehdit edici olabilir.

Önerilen dozdan tedavi alan çocuklarda ve ergenlerde, piridoksin metabolizmasının inhibe edilmesi nedeniyle görülen periferik nörit veya nöbetler nadiren de olsa görülür ve çoğu piridoksin takviyesine ihtiyaç duymaz. Piridoksin takviyesi, emzirilen bebekler için veya et ve süttten fakir beslenen çocuklar ve gençler için semptomatik HIV bulaşmış tüm çocuklar dâhil olmak üzere beslenme yetersizliği olan çocuklar; hamile ergenler ve kadınlara tavsiye edilir (11).

II. E. 2. b. Rifampisin: Rifampisin, hızla emilen ve BOS da dâhil olmak üzere vücut sıvılarına nüfuz eden rifampisin sınıfından bakterisit bir ajandır. Tüberküloz tedavisi için onaylanan rifampisin sınıfındaki diğer ilaçlar rifabutin ve rifapentin'dir. Rifampisin karaciğer tarafından metabolize edilir ve diğer birçok ilacın farmakokinetiğini ve serum konsantrasyonlarını değiştirebilir. Nadir advers etkiler arasında hepatotoksisite, grip benzeri semptomlar, kaşıntı ve trombositopeni bulunur. Rifampisin safra ve idrarla atılır ve yumuşak kontakt lenslerin renginin solması ile portakal rengi idrar, ter ve gözyaşlarına neden olabilir. Rifampisin oral kontraseptifleri etkisiz hale getirebilir, bu nedenle cinsel açıdan aktif kadın ergenlere ve yetişkinlere rifampisin uygulandığında hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri benimsenmelidir. Bebekler ve küçük çocuklar için, kapsüllerin içerikleri aromalı şurup içinde süspanse edilebilir veya yarı-katı yiyecekler üzerine serpilebilir (örn. Puding).

Rifabutin, HIV ile enfekte olan çocuklarda, rifampisinin antiretroviral tedaviyle olan ilaç etkileşimleri nedeniyle rifampisin alımını kısıtlayan durumlarda kullanılan uygun bir alternatif olsa da çocuklarda kullanım tecrübesi sınırlıdır ve ilacın pediatrik formu bulunmamaktadır.

Rifapentin, seçilen yetişkinlerde ve tüberküloz hastalığına sahip ergenlerde haftalık doz ayarlamasına izin veren ve LTBI için kısa süreli çoklu ilaç tedavisi için kullanılan uzun etkili bir rifampisindir (11).

II. E. 2. c. Etambutol: Oral uygulamadan sonra iyi emilir, dokulara iyi yayılır ve idrarla atılır. Günde 20 mg / kg'da etambutol bakteriyostatiktir ve birincil terapötik rolü, ilaç direncinin ortaya çıkmasını önlemektir. Etambutol geri dönüşlü

veya geri dönüşümsüz olarak optik nörite neden olabilir, ancak normal böbrek fonksiyonu olan çocuklarda raporlar nadirdir.

Daha az kullanılan (örneğin, “ikinci basamak”) antitüberküloz ilaçları, dozları ve yan etkileri Tablo 7'de listelenmiştir. Bu ilaçlar, etkinliğinin daha az olması ve toksisitesinin daha fazla olması nedeniyle daha az optimal kullanışlılığa sahiptir ve sadece çocukluk çağı tüberkülozu tanıyan bir uzmana danışılarak kullanılmalıdır.

Bazen, hastalar oral ilaçları tolere edemez. Isoniazid, rifampin, kanamisin, linezolid ve florokinolonlar parenteral olarak da uygulanabilir (11).

II. E. 2. d. Pirazinamid ve etki mekanizması: Çalışmamızın konusuyla yakından ilişkili olduğu için pirazinamid hakkında daha detaylı bilgi verilecektir. Pirazinamid, aktif tüberküloz enfeksiyonu tedavisinin ilk 2 ayında diğer ajanlarla kombine kullanılır. Etki spektrumu dardır ve genellikle *M. tuberculosis* ile *M. africanum*a etkindir. Terapötik BOS konsantrasyonlarına ulaşır, makrofajlarda tespit edilebilir, oral yoldan verilir ve karaciğer tarafından metabolize edilir.

Ana bileşik, pirazinik aside pirazinamidaz (PZaz) ile metabolize edilir; pirazinoik asit ilacın aktif şeklidir. Pirazinamid (PZA) için tam etki mekanizması bilinmemektedir. PZA ve analogu 5-kloro-PZA, *M. tuberculosis*'in yağ asidi sentetaz I (FASI) enzimini inhibe edebilir. PZA genellikle bakteriyostatik bir ajan olarak kabul edilir.

PZA'nın asidik bir pH'ta (örneğin makrofajlar içinde) ve uykuda veya semidormant mikroorganizmalara karşı daha aktif olduğu düşünülse de, PZA'nın hücre içi organizmalara karşı rolü belirsiz kalmaktadır. Bir çalışmada, pirazinoik asit, *M. tuberculosis* hücrelerinin dışında, nötr ya da alkalik bir pH'ta kalmıştır ancak hücreler arasında asidik bir pH'ta birikmiştir. Aynı çalışmada, *Mycobacterium smegmatis*'in (PZA'ya duyarlı olmayan) PZA'yı pirazinoik aside dönüştürdüğü, ancak aktif bir akış mekanizmasından dolayı asidik bir pH'ta bile metabolit biriktirmediği bulunmuştur. Diğer mikobakteriyel suşlar, PZaz aktivitesinin olmaması veya ilacı almak için nakil mekanizmalarının bulunmamasından dolayı PZA'ya doğal direnç sahip görünmektedir. Hemen hemen tüm *M. bovis* izolatları pirazinamide karşı dirençlidir. PZA, *M. tuberculosis* tedavisinde ilaca karşı direncin hızlı gelişmesi nedeniyle monoterapi olarak kullanılmaz. PZA'ya karşı başlıca direnç mekanizması, PZaz,

pncA'yı kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu gende bir dizi farklı mutasyon gösterilmiştir. PZA'ya tüberküloz direnci oranları yaklaşık yüzde 16 olarak bildirilmiştir, ancak coğrafyaya ve hasta popülasyonuna bağlı olarak yüzde 10 ila 85 arasında değişebilir. Pirazinamid'in (PZA) absorpsiyonunun oral uygulamadan sonra hızlı olduğu ve en fazla serum konsantrasyonlarının bir ila iki saat içinde elde edildiği düşünülmektedir. PZA öğünlerle birlikte alındığında, biyoyararlanım ve zirve serum konsantrasyonlarında yalnızca küçük değişiklikler gösterilmiştir. Serum konsantrasyonlarının 25 mg / kg'luk bir dozdan sonra 30 ila 50 mcg / mL arasında değiştiği bildirilmiştir. PZA'nın protein bağlanması çok düşüktür. PZA'nın birçok vücut doku ve sıvısında yaygın olarak dağıldığı, dağılım hacminin 0,6 ila 0,7 L / kg olduğu tahmin edilmektedir. İntrapulmoner PZA konsantrasyonları yüksektir. PZA serebrospinal sıvıya iyi dağılır, konsantrasyonların eşzamanlı serum örneklerinde gözlemlenenlere benzer olduğu bildirilir. Hücre içi PZA konsantrasyonları, hücre dışı sıvılarınkilere benzer. Çocuklarda PZA yetişkinlere göre daha geniş bir dağılım hacmine sahiptir ve daha yavaş emilmekte ve temizlenmektedir. PZA geniş hepatik metabolizmaya maruz kalır. Dozun yaklaşık yüzde 70'i idrarda metabolitler halinde atılır. Yarı ömrü, normal böbrek ve karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarda yaklaşık 9 ila 10 saattir. İlaç ve metabolitleri hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılır.

Pirazinamid (PZA) uygulamasıyla ilişkili klinik olarak en önemli yan etkiler, hepatotoksisite, gastrointestinal intoleransı, poliartralji ve asemptomatik hiperürisemidir. PZA'ya bağlı hepatotoksisite, yüksek aspartat aminotransferaz (AST) konsantrasyonu, sarılık ve karaciğer hassasiyetinde kendini gösterir. Hepatotoksisite doza bağlı görünmektedir ve günlük ≤ 25 mg / kg günlük dozlarda nadirdir. Önceki karaciğer hastalığı, 60 yaşın üzerindeki yaş ve eşlik eden izoniazid ve rifampinin kullanımı, hepatotoksisite gelişimi için riski artırıyor gibi görünmektedir. Bazı raporlar, PZA'nın, etionamid tedavisi ile bağlantılı hepatotoksisiteyi güçlendirebileceğini öne sürdü.

PZA'nın aktif metaboliti olan pirazinik asit, böbrekler yoluyla elimine edilmesi için ürik asit ile rekabet eder, asemptomatik hiperürisemi ve hassas bireylerde gut alevlenmesi ile sonuçlanır. Çalışmamızın konusu olduğundan ürik asit metabolizması ve pirazinamidin buna etkisi ileride daha detaylı bir şekilde anlatılacaktır. Diyabetik hastalarda labil kan glukoz konsantrasyonlarına, gastrointestinal intoleransa, bulantı

ve kusmaya neden olabilir. Dermatolojik (makülopapüler döküntü, ürtiker, ışığa duyarlılık) ve hematolojik (trombositopeni, sideroblastik anemi) yan etkileri tarif edilmiştir, ancak nispeten nadirdir. Pirazinamid alan hastaların (PZA; diğer antitüberküloz ajanlarla kombinasyon halinde) karaciğer fonksiyonunun periyodik olarak izlenmesi gerekir. Serum ürik asit ölçümleri; gut öyküsü olan, ürik asit atılımını değiştiren (loop diüretikler gibi) eşzamanlı ilaçlar alan veya altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle hiperürisemi riski taşıyan kişilerde daha önemli olmakla birlikte rutin olarak da alınmalıdır.

PZA serum konsantrasyonu izlemesi rutin olarak yapılmaz. Bununla birlikte, uygulamayı takip eden iki saat sonra önerilen bir terapötik aralığın 20 ila 60 mcg/ml olması gerektiği rapor edilmiştir (12).

TABLO 7. Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi rejimleri (10).

İlaç	Çocukta Günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniazid	10-15 mg/kg	300 mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	10-15 mg/kg	600 mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tablo
Pirazinamid	20-40 mg/kg	2 gr (tek doz)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji
Etambutol	15-25 mg/kg	1.5 gr (tek doz)	Kırmızı ve yeşil renklerde ayırımın bozulması ve görmede azalma ile giden optik nörit, gastrointestinal yan etkiler
Streptomisin Amikasin Kanamisin Kaproemisin	12-18 mg/kg	1 gr (tek doz)	Ototoksisite, nörotoksisite, nefrotoksisite

Etionamid, protionamid	15-25 mg/kg	1 gr (iki dozda)	Gastrointestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	10-20 mg/kg	1 gr (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800 m (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Para aminosalisilik asit	150 mg/kg	12 gr (iki dozda)	Gastrointestinal yan etki

II. E. 2. e. Tüberküloz koruyucu ilaç tedavisi: Bulaştırıcı tüberkülozlu hasta ile yakın teması olan çocuklar (tüberküloz hastası değilse, TDT sonucuna bakılmaksızın koruyucu tedavi verilir), tüberküloz hastalığı olmayan TDT pozitif 15 yaş altı çocuklar (latent tüberküloz enfeksiyonu) tüberkülozlu anneden doğan bebekler, TDT konversiyonu (arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde TDT en az 6 mm artan ve pozitifleşenler) koruyucu tedavi başlanır. Koruyucu tedavinin etkinliği %60-90'dır ve etkisinin 19 yıla dek sürdüğü gösterilmiştir. Başlangıçta pozitif olan TDT, koruyucu tedavi sonrası halen pozitifdir, genellikle değişiklik beklenmez ve tedavi sonrası TDT kontrolü gerekmez.

Koruma tedavisinde izoniazid (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde en az 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9-12 aydır.

Kaynak olgu izoniazid dirençli ise rifampisin 4 ay süreyle (günlük 10mg/kg, maksimum 600mg) verilir. Sadece izoniazid ve rifampisin (HR) direnci olan erişkinler ile temaslı çocuklarda pirazinamid ve etambutol ile koruma tedavisi yapılır. HR ve etambutol direnci de olan durumlarda pirazinamid ve kinolon kombinasyonu ile koruma tedavisi verilir. Bu tedaviler 6-9 ay süreyle verilir. Bağışıklık sistemi normal olanlara 6, baskılanmışlara 9 ay tedavi verilir. İzoniazid tedavisine başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır (10).

II. E. 2. f. Doğrudan gözetimli tedavi (DGT): Verem savaş dispanseri(VSD) hekimi, DGT'nin yeri, zamanı, uygulayıcısını aile ile birlikte ve onlara en uygun şekilde belirler. DGT sağlık personeli tarafından uygulanamıyorsa bu görev aileden bu sorumluluğu taşıyacak bir kişiye verilir. Hasta için VSD tarafından hazırlanan ve içinde günlük ilaç poşetleri ve “DGT izlem formu” olan “DGT paketi” DGT gözetmenine ulaştırılır. DGT gözetmeni, ilaçların dozları, olası yan etkileri, tedavinin süresi ve kontroller konusunda bilgilendirilir. DGT gözetmeni ve hasta ya da velisi, ilaç içirilince, günlük olarak DGT formuna imza atarlar. Aile bireyi tarafından DGT yapılıyorsa, sık aralıklarla denetlenmesi, ilaç sayımı yapılması ve DGT'nin düzenli uygulandığından emin olunması gerekir (10).

II. E. 3. Çoklu ilaca Dirençli Tüberküloz:

Çocuklarda; çoklu ilaca dirençli (ÇİD) tüberkülozlu erişkinle temas öyküsü varsa, kronik tüberkülozlu erişkinle temas varsa, tedavi başarısızlığı ve tekrarlayan tedavileri olan hastayla teması varsa ÇİD-TB den şüphelenilmelidir.

DSÖ tarafından TB ilaçları 5 gruba ayrılarak, ÇİD-TB tedavisi için öneriler belirtilmiştir. 1. grup birinci seçenek oral antitüberkülozlar olan izoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamiddir. Bunlardan duyarlı olanlar tedavide kullanılır. 2. grup parenteral antitüberkülozlardan streptomisin, kanamisin, amikasin, kapreomisindir. Bu ilaçlardan bir tanesi kullanılır. 3. grup fluorokinolonlar denilen ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasindir. Bu gruptan bir ilaç kullanılır. 4. grup oral bakteriyostatik ikinci seçenek ilaçlar olan etionamid, protionamid, sikloserin, terizidon (benzer ilaçlar olduklarından etionamid ve protionamid'den birisi, sikloserin ve terizidon'dan birisi kullanılır). Bu ilaçlar, ilk üç gruptan seçilen ilaçlara eklenir. 5. grup ise etkinliği şüpheli olan ilaçlar olan klofazimin, linezolid, amoksisilin- klavulonat, thiasetazon, imipenem/cilastatin, yüksek doz izoniazid ve klaritromisindir. Eğer ilk dört gruptan ilaçlarla yeterli bir rejim oluşturulamazsa bu gruptan ilaçlar eklenir (10).

II. F. ÜRİK ASİT METABOLİZMASI

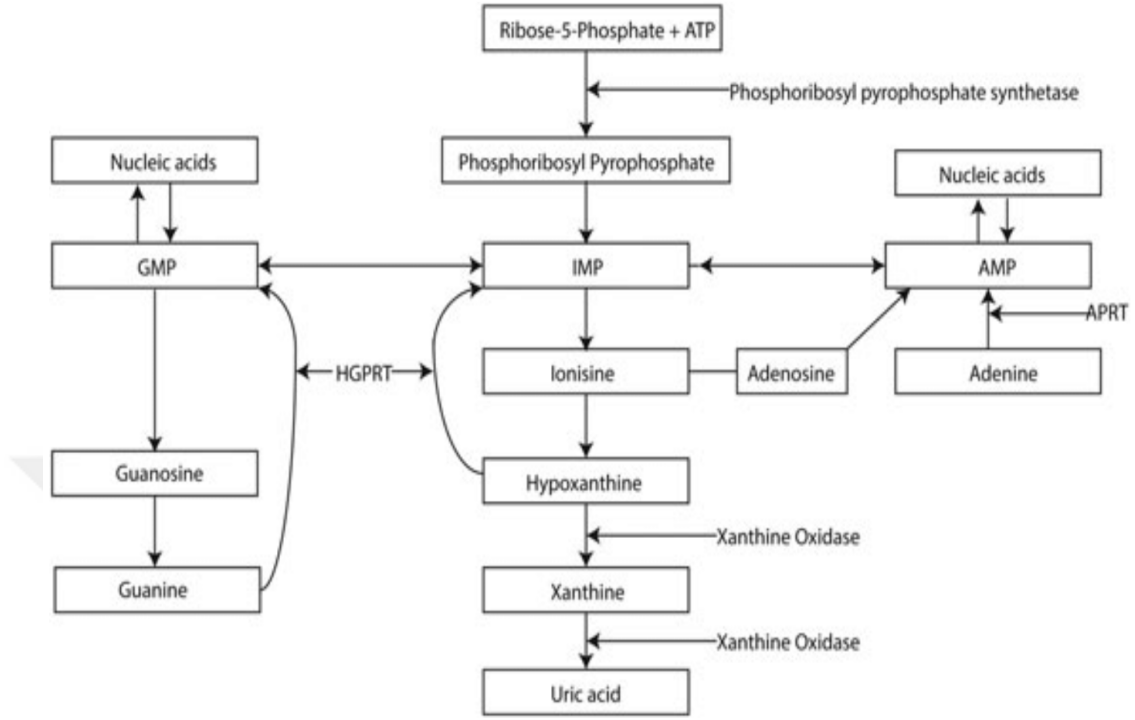
Ürik asit, pürin bileşiklerinin metabolizmasının son ürünüdür. Sonuç olarak, çoğu ürik asit, ürat anyonu olarak dolaşımdadır. Normal yetişkin erkeklerde, yetişkin kadınların neredeyse iki katı olan, ortalama olarak 1200 mg ürat havuzu bulunur. Ürik asit karaciğerde diyet ve endojen olarak sentezlenmiş purin bileşiklerinden üretilir.

Ürik asit doğrudan alınmaz, ama diyet alımı önemli bir ürat kaynağı sağlar. Ürat üretimi, pürin mononükleotitlerinin, guanilik asit, inosinik asit ve adenilik asidin, pürin bazları olan guanine ve hipoksantine parçalanmasıyla oluşur. Bu son iki bileşik daha sonra ürik asit üretmek için ksantin oksidaz tarafından geri dönüşümsüz olarak oksitlenen ksantine metabolize edilir.

İnsan dokuları, homeostazı korumak için böbrek ve bağırsak tarafından elimine edilmesi gereken, üratı metabolize etme konusunda çok sınırlı bir yeteneğe sahiptir. Böbrek tarafından yapılan ürik asit atılımı, kandan ve tübüllerden yeniden emilim ve salgılanma mekanizmalarıyla glomerüle süzölmüş olan ürik asidin yaklaşık yüzde 90'ının kandan geri emilimiyle sonuçlanan üratın glomeröler filtrasyonunu içerir. Üratın bağırsak içine girmesine, proksimal renal tüböler epitelde de ifade edilen ABCG2 geninin ürünü olan ABCG2'nin yüksek kapasiteli ürat taşıyıcısı aracılık eder. Bağırsak yolu bakterileri ürik asidi bozar. Bu süreç (intestinal urikolizis) toplam ürat imha etme işleminin yaklaşık üçte birine karşılık gelir. İdrarla ürik asit atılımı ise günlük ürik asit atılımının kalan üçte ikisini oluşturur.

Ürat transportunun moleköler genetik ve fizyolojik çalışmaları, proksimal renal tübölde çalışan çoklu renal ürat taşıyıcılarını tanımlamış ve bu taşıyıcıların bir çoğunu kodlayan genlerdeki polimorfizmleri ve bunun yanı sıra düzensiz ürik asit dengesinin altında yatan farmakolojik ajanların etkilerini oluşturmuştur. Renal tüböldeki üratın başlıca emici taşıyıcıları URAT1 (SLC22A12 geninin ürünü) ve GLUT9'dur(SLC2A9). Bazı böbrek ürat taşıyıcıların polimorfizmlerinin, hiperürisemi ve gut riskini arttırdığı bildirilmiştir. Düşük renal ürik asit atılımı, primer veya sekonder hiperüriseminin yaklaşık yüzde 85 ila 90'ından sorumludur. Yüksek serum ürat konsantrasyonu, ürik asitin üriner atılımının azalmasından kaynaklanır. Hiperürisemi hastalarının kalan yüzde 10 ila 15'inin idrarında aşırı ürik asit bulunmaktadır. Bazı durumlarda bu, pürin nükleotid sentezinin düzenlenmesinin kusurlarını, adenosin trifosfat (ATP) metabolizmasının düzenlenmesini veya hücre yenilenmesindeki bozuklukları yansıtmaktadır. İdrarla ürik asitin fazla miktarda atılmasına sebep olan bir diğler durum ise ekstrarenal ürat atılımını sağlayan ABCG2 geninin defektiyle bağırsak içine olan ürat atılımının bozukluğundan kaynaklanır. Hipoürisemi, üretimin azalması (özellikle nadir enzim kusurları nedeniyle) veya ürik asitin idrarla atılımının artmasıyla tetiklenebilir (13)

TABLO 8. Denovo Ürik Asit Sentezi (14).



Ürik asit üretimi ve metabolizması, hepatik üretimi düzenleyen çeşitli faktörlerin yanı sıra bu bileşiğin renal ve bağırsak atılımını içeren karmaşık işlemlerdir. Ürik asit, ekzojen pürin havuzunun ve endojen pürin metabolizmasının son ürünüdür. Eksojen havuz diyetle birlikte önemli ölçüde değişir ve hayvan proteinleri bu purin havuzuna önemli ölçüde katkıda bulunur. Ürin asidinin endojen üretimi esas olarak karaciğerden, bağırsaklardan ve kaslar, böbrekler ve vasküler endotelyum gibi diğer dokulardandır. Ürik asit, 168 Da molekül ağırlığı olan bir $C_5H_4N_4O_3$ (7,9-dihidro-1H-purin-2,6,8 (3H) -trion) heterosiklik organik bileşiktir. Nükleik asidin iki pürin bazı olan, adenin ve guaninin, ürik aside dönüştürülmesinde görevli birçok enzim bulunur. Başlangıçta, adenosin monofosfat (AMP) iki farklı mekanizma yoluyla inozine dönüştürülür; ilk olarak inozin monofosfat (IMP) oluşturmak üzere deaminaz ile bir amino grubunun çıkarılması, ardından inozin oluşturmak için nükleotidaz ile fosforilasyon yapılması veya ilk olarak adenosin oluşturmak için nükleotidaz ile bir fosfat grubunun çıkarılması ve ardından inozin oluşturmak için deaminasyon gerçekleşir. Guanin monofosfat (GMP), nükleotidaz ile guanozine dönüştürülür. Nükleozitler, inozin ve guanozin, pürin nükleosid fosforilaz (PNP) ile sırasıyla pürin baz hipoksantin ve

guanine dönüştürülür. Hipoksantin daha sonra, ksantin-oksidaz (XO) ile ksantini oluşturmak üzere oksitlenir ve guanin, guanin deaminaz ile ksantini oluşturmak üzere deamine edilir. Ksantin, nihai ürün olan ürik asidi oluşturmak üzere ksantin oksidaz ile tekrar oksitlenir. Fizyolojik pH'ta, ürik asit, pKa'sı 5.8 olan zayıf bir asittir. Ürik asit kanda, tuzu olan ürat olarak bulunur. Kandaki ürat konsantrasyon arttıkça, ürik asit kristal oluşumu artar. İnsan kanındaki ürik asitin normal referans aralığı, kadınlarda 1.5 ila 6.0 mg / dL ve erkeklerde 2.5 ila 7.0 mg / dL'dir. Ürik asitin sudaki çözünürlüğü düşüktür ve insanlarda kandaki ortalama ürik asit konsantrasyonu çözünürlük limitine (6,8 mg / dL) yakındır. Ürik asit seviyesi 6.8 mg / dL'den yüksek olduğunda, ürik asit kristalleri monosodyum ürat (MSU) olarak oluşur. İnsanlar, ürik asit enziminin bulunmamasından dolayı ürik asidi daha çözünür bir bileşik allantoin oksitleyemezler. Normalde ürik asit atılımının çoğu böbrek yoluyla gerçekleşir. Ürik asit konsantrasyonu serum, plazma, idrarda ve ekshale edilmiş soluktan ölçülebilir. Ürik asit konsantrasyonunun belirlenmesi fosfotungistik asit metotlarını (PTA), ürikaz metotlarını, yüksek performanslı sıvı kromatografi metotlarını, kuru kimya sistemlerini ve biyosensör metotlarını içerir. İdrarda üre tayininden önce, idrarda alkalileştirme gerekli olabilir, çünkü 5.75'ten düşük pH'da ürat kristalize olur. Pürin üretimi ve katabolizması günde 300 ila 400 mg arasında nispeten sabittir. Böbrekler yaklaşık üçte ikisini ortadan kaldırırken, gastrointestinal sistem ürik asit yükünün üçte birini yok eder. Hemen hemen tüm ürik asit glomerüllerden süzülür, glomerüler yeniden emilim ve sekresyon sonrası ürik asit atılım miktarını düzenler. Proksimal tübül ürik asit emilim ve salgılandığı bölgedir ve yaklaşık % 90'ı kana geri emilir. Bu öncelikle proksimal tübüler düzeyde, ürik asit için hücre içi anyonları değiştiren taşıyıcılar tarafından gerçekleştirilir. Ürik asidin yeniden emiliminin hemen hepsi proksimal tübülün S1 segmentinde gerçekleşir. Proksimal tübülün S2 segmentinde, ürik asit, yeniden emilen kısımdan daha büyük miktarda salgılanır. Salgılama sonrası yeniden emilim, proksimal tübülün daha distal bölgesinde meydana gelir ve süzölmüş ürik asidin yaklaşık % 10'u idrarda ortaya çıkar.

Hiperürisemi, gut, böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve obezite gelişimi için anahtar risk faktörüdür. Hiperürisemi, artan ürik asit üretimi, bozulmuş renal ürik asit atılımı veya ikisinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkar. Kandaki yüksek ürik asit seviyesi ile karakterizedir, eklemlerde ve böbreklerde ürat kristallerin birikmesine neden olur. Genellikle yetişkinlerde hiperürisemi,

erkeklerde 7.0 mg / dL'den yüksek, kadınlarda 6.0 mg / dL'den yüksek kan ürik asit konsantrasyonu olarak tanımlanır. Üç ürat taşıyıcısının, URAT1 / SLC22A12, GLUT9 / SLC2A9 ve ABCG2 / BCRP'nin, serum ürik asitin (SUA) düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve işlev bozukluklarının ürat taşıma bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında, ABCG2 nin genetik varyasyonun, hiperürisemi ve gutun ana nedeni olduğunu kanıtladı. Ayrıca, renal hipoürisemi renal urate atılımının artmasından kaynaklanır. URAT1'in, insan proksimal tübülünün dominant apikal ürat değiştiricisi olarak moleküler tanımlanması, ürat homeostazının fizyolojisinde önemli bir olaydır. URAT1 proteini, büyük SLC22 organik iyon taşıyıcı ailesinin bir parçası olan SLC22A12 geni tarafından kodlanır. ABCG2 aracılı renal ürat salgılanmasının azalması, renal ürat geri emiliminin artmasına neden olur. Bunun da gut hastalarının büyük çoğunluğunda altta yatan hiperüremik mekanizma olduğu düşünülür. GLUT9 (SLC2A9) membran taşıyıcı, substrat spesifikliği ve sekans özdeşliği nedeniyle glikoz taşıyıcıların (GLUT veya SLC2) familyasının diğer üyeleri arasında farklıdır. GLUT süper ailesinin 14 üyesinin çoğunluğunun glikozu veya diğer monosakaritleri taşıırken, GLUT 9'un esas olarak anyon taşıdığı gösterilmiştir. SLC2A9 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri ayrıca gut, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü ile de ilişkilendirilmiştir. GLUT9a ve b proteinlerini kodlayan iki izoform tanımlanmıştır. GLUT9a, her yerde açık bir şekilde ifade edilirken, GLUT9b, karaciğer ve böbrek gibi ürat taşınmasında rol oynayan ana organlarla sınırlıdır. GLUT9 aracılı ürat taşınması sodyum, klorür ve anyonlardan bağımsızdır, ancak gerilime bağlıdır ve akımlar fizyolojik pH'ta kaydedilmiştir. Toplamda, bugüne kadar sağlanan veriler, diğer tüm olasılıkları resmen dışlamadan GLUT9 un bir uniport taşıma modeliyle uyumlu olduğunu göstermiştir.

Pürin veya fruktoz ağır diyetler veya kurşuna maruz kalma da yüksek ürik asit seviyelerine katkıda bulunabilir. Fruktoz, ATP'yi hızla tüketen ve ürik asit miktarını artıran eşsiz bir şeker molekülüdür. Bazı insanlarda, genetik mutasyonlardan kaynaklanan enzim eksikliği de kan ürik asit seviyelerinde artışa neden olabilir. Örneğin, hipoksantin-guanin fosforibosil transferaz (HGPRT), bir p-substrat olarak 5-fosforibosil-alfa-pirofosfat (PRPP) ile pürin bazlarının geri dönüşümü için IMP ve GMP oluşumunu katalize eder. HGRPP'nin eksikliğinden kaynaklanan nadir görülen kalıtsal X'e bağlı bir hastalık olan Lesch-Nyhan sendromu, hipoksantin ve guaninin kurtarma yolunda kullanılan pürin ve PRPP birikimine yol açar. HGPRT defekti,

yüksek ürik asit seviyelerine yol açan hipoksantin ve guanin birikimine neden olur. Aşırı PRPP ayrıca, pürin de novo sentezi oranını artırır ve sonuç olarak son bozunma ürünü ürik asit üretimini teşvik eder. Lesch-Nyhan sendromu, bebeklikten itibaren vücutta yüksek seviyede ürik asit birikmesi sonucu, ciddi gut, böbrek fonksiyon bozukluğu, zihinsel gerilik, nörolojik fonksiyon bozukluğu ve kendi kendine zarar verme davranışlarına yol açar. Yüksek kan ürik asit seviyeleri uzun zamandır gutla ilişkilendirilmiştir. Gut artriti (gut), akut enflamatuar artritin tekrarlayan ataklarının neden olduğu kırmızı, hassas, sıcak ve şişmiş eklemlerle karakterize tıbbi bir durumdur. Bazal kan ürik asit seviyelerinin yüksek olması nedeniyle erkeklerin gut gelişimi riski daha yüksektir. Patolojik olarak, gut, eklemlerde, tendonlarda ve diğer dokularda ve ürik asit böbrek taşlarında kristal birikimine yol açan kan ürik asit seviyelerinin artmasından kaynaklanır. Son zamanlarda, gut kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, çok sayıda çalışma, hipertansiyon, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların ve ayrıca serebrovasküler hastalık, vasküler demans, preeklampsi ve böbrek hastalığı gibi vasküler hastalıkların hiperürisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar hiperüriseminin, hipertansiyonu olan hastalarda yüksek plazma renin aktivitesi ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Ürikaz inhibitörü ile tedavi edilen hafif bir hiperürisemi modeli, birkaç hafta sonra renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonu ile ürik asit aracılı renal vazokonstriksiyona bağlı olarak hipertansiyon geliştirmiştir. Yakın tarihli bir klinik çalışma, kısmen başarısız kalbe salgılanan yüksek plazma ürik asit seviyesinin, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda prognostik bir belirleyici olduğunu bildirmektedir. İn vitro çalışmalar, ürik asidin, kemokinlerin ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin gen ekspresyonunu indüklediğini ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, vasküler düz kas hücrelerinde ürik asit ile indüklenen MCP-1 ekspresyonu, redoks bağımlı mekanizmanın dâhil olduğunu öne süren antioksidanlar tarafından zayıflatılmıştır. Vasküler düz kas hücrelerinde ürik asit, kritik proinflamatuar yolları aktive eder ve hücre çoğalmasını uyarır. Endotel hücrelerinde ürik asit, nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır ve kısmen C-reaktif protein ekspresyonunun aracılık ettiği hücre göçünü ve çoğalmasını önler. Adipositlerde, ürik asidin redoks bağımlı etkilerine NADPH oksidaz yoluyla hücre içi oksidan üretimi aktivasyonu aracılık eder. Ürik aside

cevaben ERK aktivasyonu vasküler düz kas hücrelerinde ve adipositlerde gösterilmiştir. Kronik hiperüriseminin aksine, plazma ürik asidin (UA) akut artması, insan denekler için çeşitli faydalı etkiler meydana getirebilir. UA'nın uygulanması, plazma antioksidan kapasitesini artırır, sağlıklı deneklerde egzersizle ilişkili oksidatif stresi azaltır ve tip 1 diyabetli ve düzenli sigara içen hastalarda endotel fonksiyonunu geri kazandırır.

Ksantin oksidoredüktaz enziminin (XOR) fizyolojik rolü, insanda pürin katabolizmasının iki reaksiyonunu katalize etmektir. Özellikle XOR, aynı anda NAD + veya O₂ indirgemesi ile hipoksantinden ksantine ve ksantinden ürik aside oksidasyonu katalize eder. XOR, pürin katabolizmasında bir temizlik ve oranı sınırlayan enzimdir. Bu enzim iki şekilde bulunur: NAD + 'ı elektron alıcısı olarak tercih eden ksantin dehidrojenaz (XDH) ve O₂'yi tercih eden ksantin oksidaz (XO). Oksijen son elektron alıcısı olduğunda elektronlar, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve süperoksit anyonunu (O⁻) oluşturan oksijene dengesiz bir şekilde bağlanır. XOR tarafından üretilen bu reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik ve patolojik koşullarda sitotoksiteden sorumludur. XOR tarafından gönderilen bu reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik ve patolojik alanlarda sitotoksiteden sorumludur.

Spontan tümör lizis sendromu da hiperürisemi ile ilişkilidir. Hızlı büyüyen neoplazmlarda hızlı hücre devri olması nedeniyle nükleoprotein yıkımı yoluyla ürik asit yükselmektedir. (30) Akciğer grafisinde mediasten genişliği görülmesi durumunda aklımıza ilk gelen ayırıcı tanılar lenfoma ve tüberküloz olmaktadır. Tüberküloz tedavisi sırasında yükselen ürik asit nedeniyle maligniteden tam anlamıyla uzaklaşmasak da PZA kesildikten sonra ürik asidin tedricen düşmesi bizi maligniteden uzaklaştırmaktadır. Yüksek serum ürik asit seviyelerinin, gut ve eklem dejeneratif bozuklukları, vasküler inflamasyon ve ateroskleroz gibi birçok hastalık durumunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ürik asit oluşumu ve atılımı dengesi, metabolik ürünler ve serbest radikal türler dahil olmak üzere patofizyolojik belirleyiciler tarafından da yüksek oranda regüle edilen farklı genetik olarak tanımlanmış izoformlar yoluyla meydana gelen birkaç enzimatik yoldan etkilenir. XOR, ürik asit aşırı üretimi ile ilgili en uygun yolu temsil eder ve hiperürisemi ile ilişkili vasküler ve vasküler olmayan bozuklukların tedavisi için daha iyi bir farmakolojik yaklaşım için önemli perspektifler sunar (15).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Biriminde, Eylül 2013 ile Şubat 2019 tarihleri arasında klinik özellikler ve radyoloji bulguları ile tüberküloz hastalığı olarak değerlendirilen, ayrıca –yapılabildiyse– özgün mikrobiyolojik incelemeyle tüberküloz tanısı desteklenen 0-18 yaş hastalar dâhil edildi. Çalışma 61 kız, 78 erkek toplam 139 olgu ile yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyetleri, tanı tarihi, PPD sonucu, tutulum yeri, ko-morbidite durumu, kültür pozitifliği, lökosit, trombosit, ürik asit, üre, kreatinin, CRP, AST, ALT ve sedimentasyon sonuçları, batin usg bulguları, kullanılan pirazinamid ilaç dozu hasta dosyaları ve laboratuvar sonuçlarından retrospektif elde edildi.

(Olgu Tanımı) Akciğer ve akciğer dışı TB

Akciğer tüberkülozu: Akciğer parankimini ya da trakea bronş ağacını tutan tüberküloz için kullanılır. Akciğer parankiminde tutulum yoksa plevral efüzyonu ya da toraks tüberkülozu için kullanılır. Akciğer parankiminde tutulum yoksa plevra efüzyonu ya da toraks içinde (hilusta, mediastende) lenf bezi büyümesi ile olan tüberküloz, akciğer dışı tüberküloz kabul edilir.

Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB): Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterebilen ya da tüberkülozda uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar bu gruba girmektedir.

Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz: Akciğer tüberkülozu ve AD-TB birlikte ise bu grup hastalarda her iki tutulumun da olduğu belirtilir; akciğer dışı tutulan organ(lar) da belirtilir.

(Not: Miliyer tüberküloz, akciğer ve AD TB olarak kabul edilir, kayıta ayrıca ‘miliyer tüberküloz’ olarak belirtilir. Larinks tüberkülozu, akciğer tutulumu yoksa akciğer dışı tüberküloz kabul edilir. Plevra tüberkülozu, AD-TB olarak kaydedilir, AD-TB bölümüne ‘plevra TB’ eklenir. Mediastende, hilusta lenf bezi tüberkülozu olması, AD-TB olarak belirtilir.)

III. A. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

III. A. 1. Tüberküloz Hastalığı Grubuna Dâhil Edilme Kriterleri

- ☐ 0 ay-18 yaş arasında olan,
- ☐ Hastanemize aşağıdaki bulgular ile başvurarak tüberküloz şüphesiyle tetkik edilen hastalar.

Bulgular

- ☐ 15 günden uzun süren ateş
- ☐ 15 günden uzun süren öksürük
- ☐ Açıklanamayan kilo kaybı ve malnutrisyon
- ☐ Gece terlemesi
- ☐ Lenfadenopati
- ☐ Tüberküloz orijinli olduğu düşünülen menenjit (beyin omurilik sıvısında lenfositöz/yüksek protein düzeyi/düşük glikoz/adi kültürde üreme olmaması/ Tüberküloz kültüründe üreme)
- ☐ Eksudatif vasıfta lenfosit zengin plevral efüzyon
- ☐ Tüberkülozu destekleyen radyolojik bulgular (nonspesifik antibiyotik tedavisiyle düzelmeyen infiltrasyon, hiler lenfadenopati, infiltrasyon ve lenfadenit birlikteliği, kollaps-konsolidasyon, kavite, ateletazi ya da plevral sıvı)

Aktif Tüberküloz Grubuna Dâhil Edilme Kriterleri

- ☐ Açlık mide suyunda ARB görülen ve/veya Löweinstein-Jensen besiyerinde M. tuberculosis üretilen hastalar,
- ☐ Kültür ve ARB negatif olan ancak Tüberküloz düşündürülen klinik bulgular (iki haftadan uzun süren öksürük, ateş, kilo kaybı, istahsızlık),

- ☐ Tüberküloz menenjit bulguları (Beyin omurilik sıvısında lenfositöz/yüksek protein düzeyi/düşük glikoz/adi kültürde üreme olmaması/kültüründe üreme),
- ☐ PPD pozitifliği
- ☐ Tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü
- ☐ Tüberküloz düşündüren radyolojik bulgular

III. A. 2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- ☐ Daha önce PPD 'ye karşı allerjen durum gelişme
- ☐ Daha önce aktif tüberküloz geçirmiş olmak
- ☐ Tüberküloz hastalığı tanısı aldığında, mevcut kronik hastalığı ile ilişkili aktif enfeksiyonunun olması
- ☐ Yaş aralığı dışında olanlar

III. B. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında WBC, PLT ve sedimentasyon değerleri EDTA içeren hemogram tüpüne alınan kan örneği, Sysmex XN-1000/3000 analizörüyle çalışılmaktadır. Olguların tam kan sayımı örnekleri de aynı cihaz ve yöntemle çalışıldı. Ürik asit, üre, kreatinin, AST, ALT, CRP değerleri ise sarı kapaklı 5 mL BD Vacutainer plastik SST jelli tüpte çalışıldı. Ürik asit normal aralığı 1.7-4.7 mg/dl olarak kabul edildi.

III. C. İSTATİSTİKSEL İNCELEME YÖNTEMLERİ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası

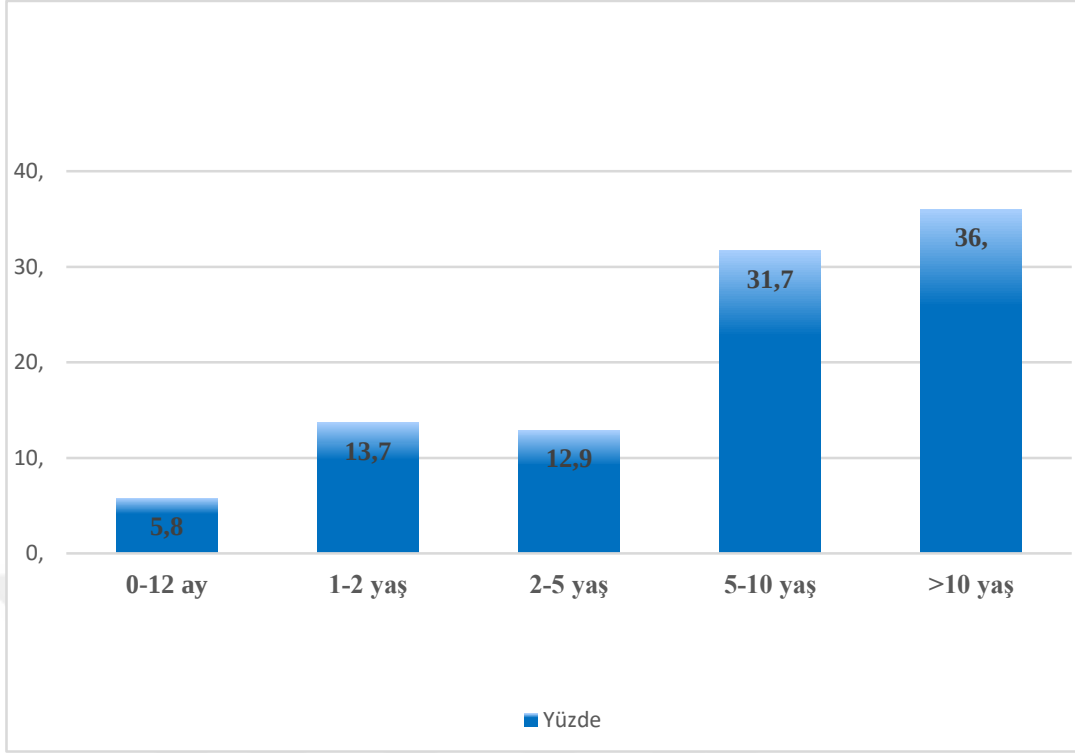
karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

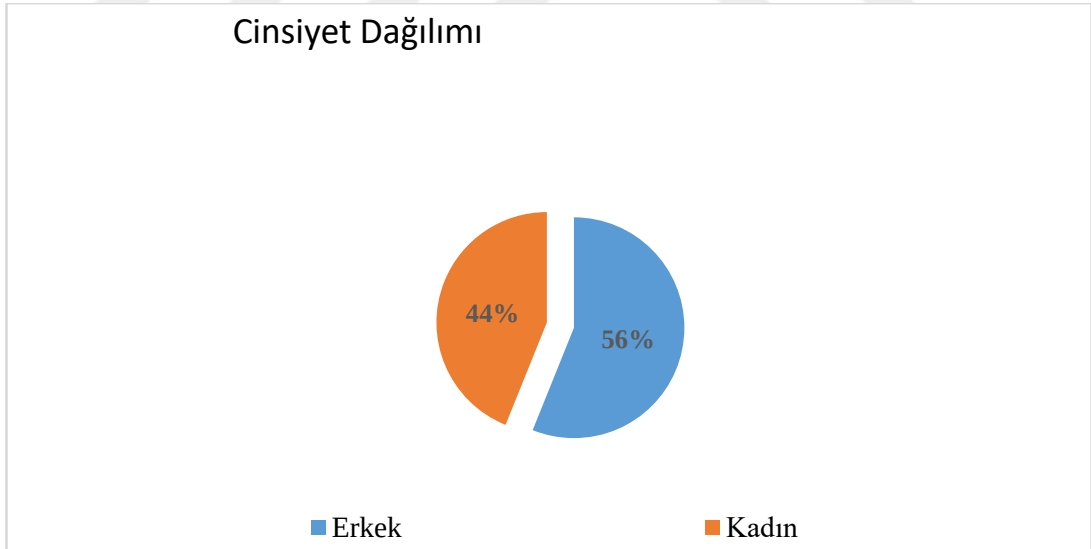
Çalışma Eylül 2013- Şubat 2019 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Birimi'nde %43,9'u (n=61) kız, %56,1'i (n=78) erkek toplam 139 olguyla yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların %5,8'inin (n=8) yaşları 0-12 ay arasında, %13,7'sinin (n=19) 1-2 yaş arasında, %12,9'unun (n=18) 2-5 yaş arasında, %31,7'sinin (n=44) 5-10 yaş arasında ve %36'sının (n=50) 10 yaş üzerinde olduğu gözlemlendi.

TABLO 9. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı (Yaş, Sayı, %)

YAŞ	SAYI	%
0-12 Ay	8	(5,8)
1-2 Yaş	19	(13,7)
2-5 Yaş	18	(12,9)
5-10 Yaş	44	(31,7)
>10 Yaş	50	(36,0)
Cinsiyet	Kız	(43,9)
	Erkek	(56,1)
Tartı Ağırlığı (kg)	Min-Maks (Medyan)	3,5-84 (25)
	Ort±Ss	28,20±17,02



ŞEKİL 3. TB tanılı hastaların yaş dağılımı



ŞEKİL 4. TB tanılı hastaların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya katılan olguların tartı ağırlıkları 3,5 ile 84 kg arasında değişmekte olup, ortalama $28,20 \pm 17,02$ kg olarak saptanmıştır.

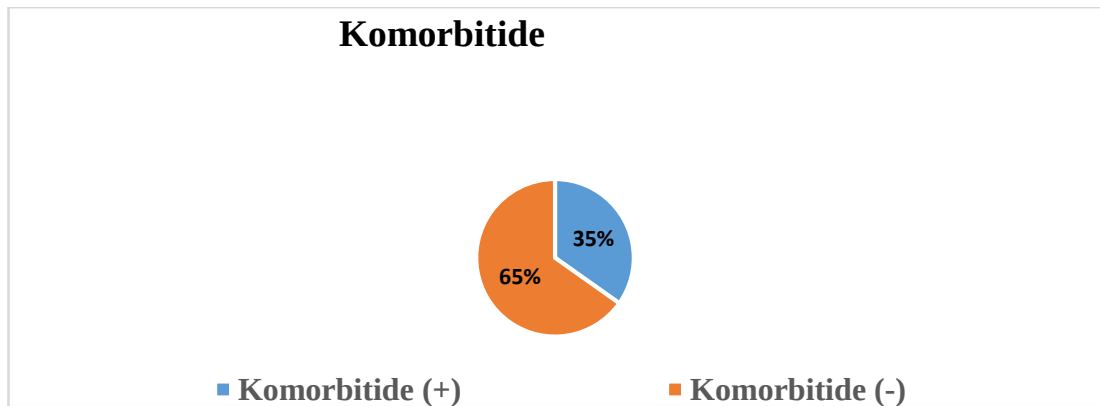
TABLO 10. Hastalara ilişkin özelliklerin dağılımı

PPD Testi	Min-Maks (Medyan)	0-32 (15)
	Ort±Ss	12,28 ± 8,34
Komorbidite	Yok	88 (65,2)
	Var	47 (34,8)
Mikrobiyoloji	Kültür (-)	130 (93,5)
	Kültür (+)	9 (6,5)
Pirazinamid Dozu	Min-Maks (Medyan)	12-40 (27)
	Ort±Ss	26,94 ± 4,73
	<20 mg/kg/gün	7 (5,3)
	20-30 mg/kg/gün	85 (63,9)
	30 mg/kg/gün	15 (11,3)
	30-40 mg/kg/gün	26 (19,5)

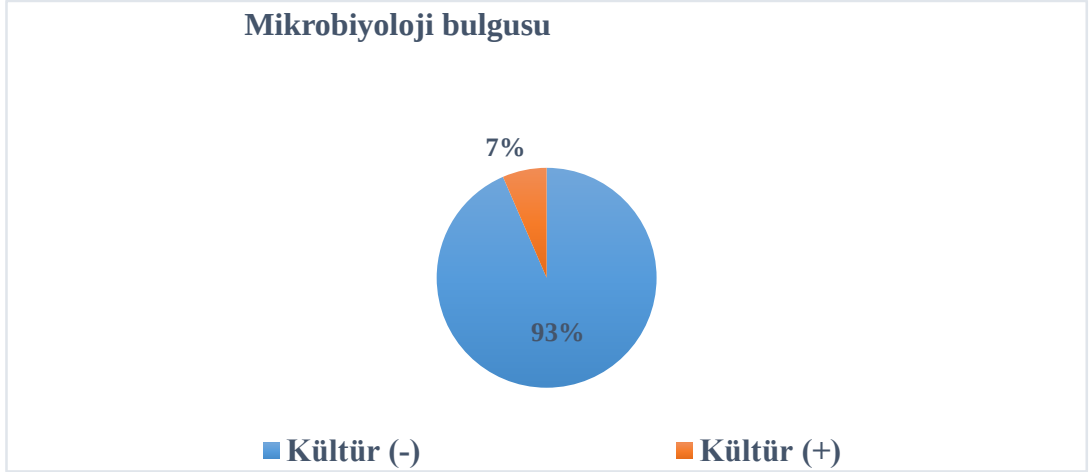
Pirazinamid tedavi doz aralığı 20-40 mg/kg/gün olmasına rağmen 20 mg/kg/gün altında doz başlanması ilacın maksimum dozuna (2 gr/gün) ulaşılmış olmasındandır.

Olguların PPD testi sonuçları 0 ile 32 arasında değişmekte olup, ortalama 12,28±8,34 olarak saptanmıştır.

Olguların %34,8'inde (n=47) komorbidite varlığı gözlenmiştir.



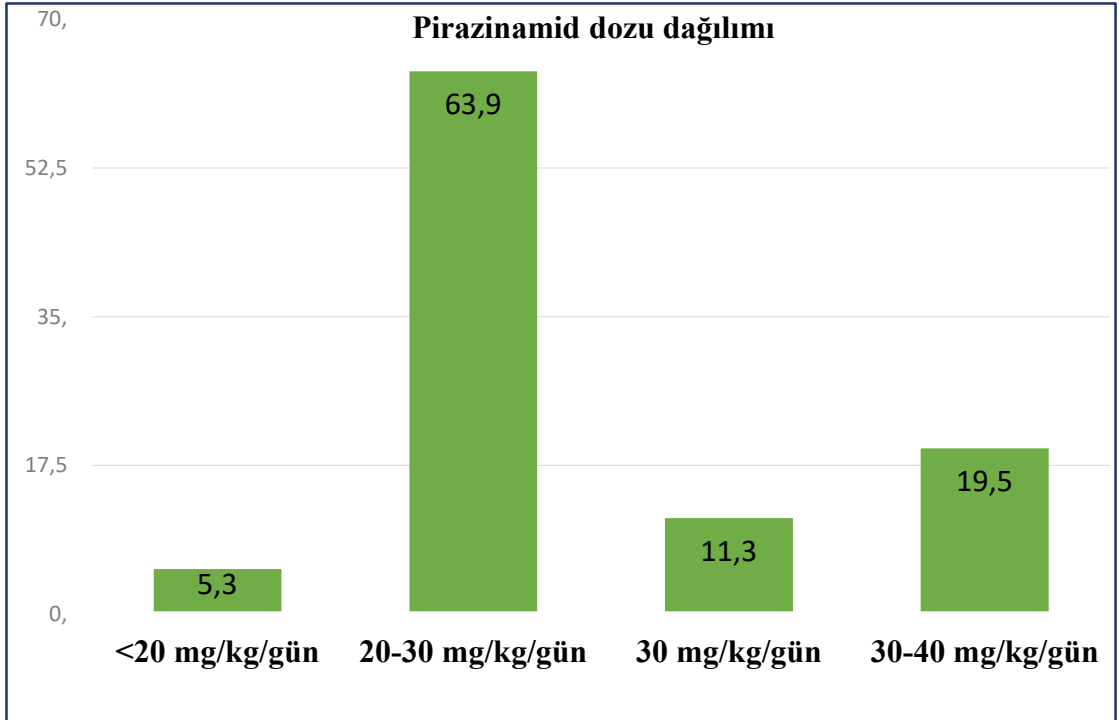
ŞEKİL 5. Komorbite Dağılımı



ŞEKİL 6. Mikrobiyoloji Bulgusuna İlişkin Dağılım

Olguların %6,5'inde (n=9) kültür (+) gözlenmiştir.

Olguların pirazinamid dozları 12 ile 40 mg/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama $26,94 \pm 4,73$ mg/kg/gün olarak saptanmıştır. Olguların %5,3'ü (n=7) 20 mg/kg/gün' den az dozda pirazinamid aldığı gözlenirken, %63,9'u (n=85) 20-30 mg/kg/gün arasında, %11,3'ü (n=15) 30 mg/kg/gün ve %19,5'i (n=26) 30-40 mg/kg/gün arasında doz aldığı gözlenmiştir.



ŞEKİL 7. Pirazinamid dozu dağılımı

TABLO 11. Yaşlara Göre Komorbidite Varlığının Değerlendirilmesi

		Yaş		Test Değeri
		≤4 Yaş	>4 Yaş	
		n (%)	n (%)	p
Komorbidite	Yok	23 (59,0)	69 (69,0)	$\chi^2:1,260$
	Var	16 (41,0)	31 (31,0)	a0,262

aPearson Chi-Square Test

Yaşlara göre olgularda komorbidite görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

TABLO 12: Tüberküloz grubunda yaşlara göre komorbidite dağılımının değerlendirilmesi.

TÜBERKÜLOZ Grubu	Yaş			Test Değeri
	0-1 Yaş	2-5 Yaş	6-17 Yaş	p
Komorbidite Yok	12 (63,2)	23 (67,6)	64 (64,6)	$\chi^2:6,873$
Astım	1 (5,3)	1 (2,9)	12 (12,1)	
Bronşiektazi	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	
Obezite	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,0)	
Serebral Palsi	1 (5,3)	2 (5,9)	3 (3,1)	
Diğer	5 (26,3)	8 (23,5)	15 (15,2)	

dFisher Freeman Halton Test

Komorbidite oranlarında yaşlara göre anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$) En sık eşlik eden komorbidite astım olarak dikkat çekmektedir.

TABLO 13. Biyokimya Sonuçlarının Dağılımı

LÖKOSİT (n=139)	Min-Maks (Medyan)	3,84-26,4 (8,07) /mm ³
	Ort±Ss	9,26±4,07 / mm ³
PLATELET (n=139)	Min-Maks (Medyan)	29,6-904 (322) / mm ³
	Ort±Ss	333,49±120,91 / mm ³
SEDİMENTASYON (1 Saat) (n=92)	Min-Maks (Medyan)	0-88 (16,5)
	Ort±Ss	24,97±21,89
CRP (n=134)	Min-Maks (Medyan)	0-49,6 (0,33) mg/L
	Ort±Ss	2,10±6,14 mg/L
Üre (n=137)	Min-Maks (Medyan)	4-42 (21) mg/dl
	Ort±Ss	20,70±6,75 mg/dl
Kreatinin (n=136)	Min-Maks (Medyan)	0,10-1.18 (0,38) mg/dl
	Ort±Ss	0,37±0,81 mg/dl
AST (n=136)	Min-Maks (Medyan)	8-168 (27) U/L
	Ort±Ss	28,86±16,88 U/L
ALT (n=137)	Min-Maks (Medyan)	2,3-134,2 (16) U/L
	Ort±Ss	19,33±16,99 U/L

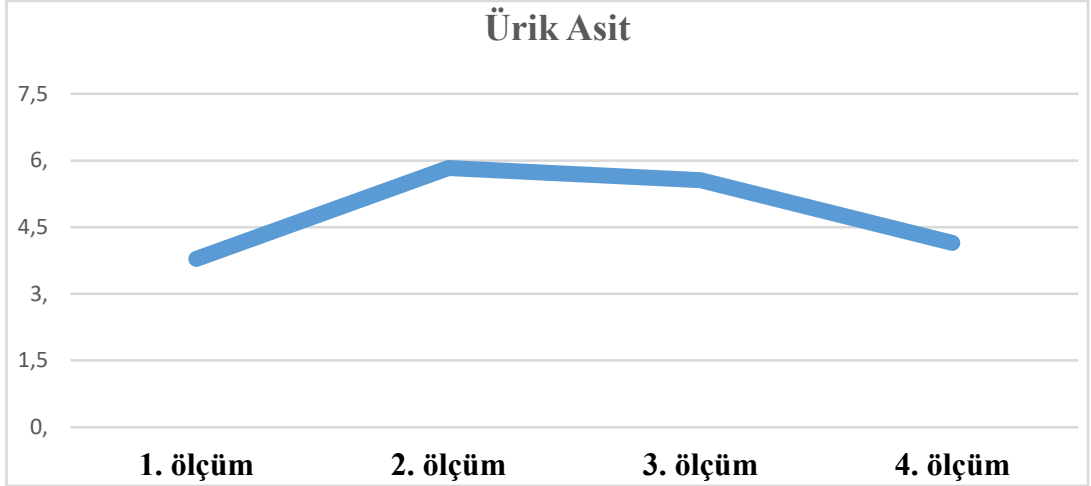
Çalışmaya katılan olguların tanı anındaki biyokimya ve hemogram tetkikleri alınmıştır. Lökosit ölçümleri 3,84 /mm³ ile 26,4/ mm³ arasında değişmekte olup, ortalama 9,26±4,07 /mm³ olarak, platelet (PLT) ölçümleri 29,6 /mm³ ile 904 /mm³ arasında değişmekte olup, ortalama 333,49±120,91 /mm³ olarak, sedimentasyon (SED) (1 saat) ölçümleri 0 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama 24,97±21,89 olarak, CRP ölçümleri 0 ile 49,6 mg/L arasında değişmekte olup, ortalama 2,10±6,14 mg/L olarak, üre ölçümleri 4 mg/dl ile 42 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 20,70±6,75 mg/dl olarak, kreatinin ölçümleri 0,10 mg/dl ile 1.18 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 0,98±3,81 mg/dl olarak, AST ölçümleri 8 U/L ile 168 U/L

arasında değişmekte olup, ortalama $28,86 \pm 16,88$ U/L olarak ve ALT ölçümleri 2,3 U/L ile 134,2 U/L arasında değişmekte olup, ortalama $19,33 \pm 16,99$ olarak saptanmıştır.

TABLO 14. Ürik asit dağılımları

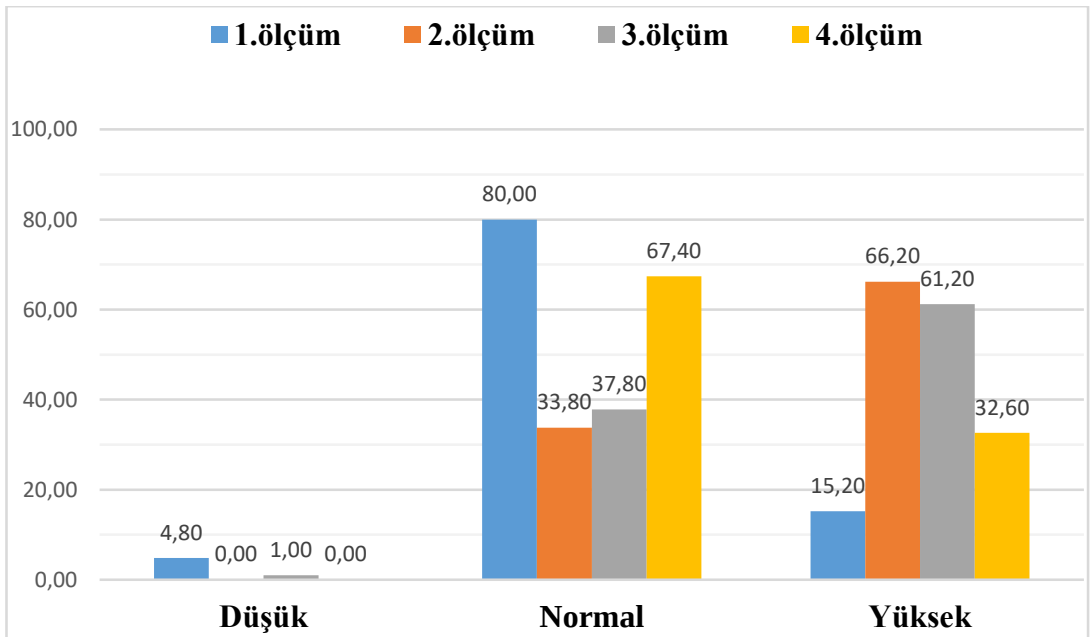
		1. Ölçüm Tanı Anında (n=133)	2. Ölçüm Tedavinin 2. Ayında (n=133)	3. Ölçüm Tedavinin 3. Ayında (n=98)	4. Ölçüm Tedavinin 4. Ayında (n=46)
Ürik Asit	<i>Min-Max (Medyan)</i>	0,07 - 8,7 (3,7) mg/dl	2,4 - 9,8 (5,7) mg/dl	1,4 - 10,8 (5,55) mg/dl	2,3 - 8,4 (3,9) mg/dl
	<i>Ort±Ss</i>	$3,79 \pm 1,43$ mg/dl	$5,83 \pm 1,85$ mg/dl	$5,56 \pm 2,04$ mg/dl	$4,15 \pm 1,18$ mg/dl
	Düşük	6 (4,8)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
	Normal	100 (80,0)	45 (33,8)	37 (37,8)	31 (67,4)
	Yüksek	19 (15,2)	88 (66,2)	60 (61,2)	15 (32,6)

Çalışmaya katılan olguların 1. Ölçümündeki (tanı anında) ürik asit değerleri 0,07 mg/dl ile 8,7 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama $3,79 \pm 1,43$ mg/dl olarak, 2. ölçümündeki (tedavinin 2. ayında) değerleri 2,4 mg/dl ile 9,8 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama $5,83 \pm 1,85$ mg/dl olarak, 3. ay ölçümündeki değerleri 1,4 mg/dl ile 10,8 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama $5,56 \pm 2,04$ mg/dl olarak ve 4. ay ölçümündeki değerleri 2,3 mg/dl ile 8,4 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama $4,15 \pm 1,18$ mg/dl olarak saptanmıştır.



ŞEKİL 8. Ölçümlere göre ürik asit dağılımı

Ürik asit üst sınırı hastanemiz laboratuvarı baz alınarak 4.7 mg/dl olarak belirlendi. 1. ölçümde olguların %15,2'sinde (n=19), 2. ölçümde olguların %66,2'sinde (n=88), 3. ölçümde olguların %61,2'sinde (n=60) ve 4. ölçümde olguların %32,6'sında (n=15) ürik asit yüksekliği gözlemlendi. Hiperürisemi görülme oranının bir hayli yüksek olduğu, pirazinamid tedavisinin son ayı olan 2. Ayda ürik asidin en yüksek seviyeye ulaştığı, ilacın kesilmesiyle daha sonraki kontrollerde ise giderek düştüğü görülmektedir.



ŞEKİL 9. Ölçümlere göre ürik asit yüksekliğinin dağılımı

TABLO 15. Pirazinamid dozuna göre ürik asit ölçümlerinin değerlendirilmesi

		Pirazinamid Dozu				Test Değeri
		<20 mg/kg/gün	20-30 mg/kg/gün	30 mg/kg/gün	30-40 mg/kg/gün	<i>p</i>
1.Ölçüm	<i>n</i>	6	77	14	22	χ^2 :2,234
	<i>Min-Maks</i>	1,7-5,2 (4,1)	1,1-8,7 (3,7)	0,07-6,9 (3,2)	1,4-6,3 (3,8)	<i>b</i>0,525
	<i>(Medyan)</i>	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	
	<i>Ort±Ss</i>	3,87±1,20 mg/dl	3,95±1,50 mg/dl	3,33±1,68 mg/dl	3,59±1,07 mg/dl	
2.Ölçüm	<i>n</i>	7	81	14	25	χ^2 :3,199
	<i>Min-Maks</i>	3,4-8,5 (6,3)	2,5-9,8 (5,6)	2,4-8,5 (5,4)	3,5-9,3 (6,1)	<i>b</i>0,362
	<i>(Medyan)</i>	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	
	<i>Ort±Ss</i>	6,00±1,91 mg/dl	5,77±1,86 mg/dl	5,39±1,74 mg/dl	6,32±1,67 mg/dl	
3.Ölçüm	<i>n</i>	6	58	10	20	χ^2 :3,156
	<i>Min-Maks</i>	3,2-8,8 (5,9)	1,9-10,8 (6)	1,4-5,9 (4,8)	2,6-9,8 (6)	<i>b</i>0,368
	<i>(Medyan)</i>	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	
	<i>Ort±Ss</i>	5,87±1,99 mg/dl	5,64±2,07 mg/dl	4,55±1,23 mg/dl	5,97±2,18 mg/dl	
4.Ölçüm	<i>n</i>	1	29	5	8	χ^2 :0,438
	<i>Min-Maks</i>	6,2 mg/dl	2,3-8,4 (3,9)	3,04-4,9 (4,4)	2,9-5,4 (3,7)	<i>b</i>0,803
	<i>(Medyan)</i>	6,2 mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	
	<i>Ort±Ss</i>		4,15±1,31 mg/dl	4,27±0,77 mg/dl	4,01±0,95 mg/dl	

*b*Kruskal Wallis Test

•4. Ölçümde pirazinamid dozu <20 mg/kg/gün olan grup kişi yetersizliğinden dolayı karşılaştırmaya dâhil edilmemiştir.

Pirazinamid dozlarına göre olguların 1. ölçüm, 2. ölçüm, 3. ölçüm ve 4. ölçüm ürik asit değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Ürik asit düzeyleri ile pirazinamid dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($r = -0.095$; $p>0.05$) Post hoc power incelendiğinde; effect size 0,308 olarak saptanmış olup post hoc power %93.8 olarak saptandı.

TABLO 16. Tüberküloz grubunda yaşlara göre tutulum yerlerinin değerlendirilmesi

Tüberküloz Grubu		Test Değeri		
		0-4 Yaş	5-17 Yaş	<i>p</i>
Akciğer Tutulumu	Yok	21 (39,6)	55 (53,4)	χ^2 :3,369
	Var	32 (60,4)	48 (46,6)	^b 0,186
İntratorasik Lenfadenit	Yok	44 (83)	62 (60,2)	χ^2 :10,238
	Var	9 (17)	41 (39,8)	^b 0,006**
Plörezi	Yok	52 (98)	91 (88,3)	χ^2 :3,597
	Var	1 (2)	12 (11,7)	^d 0,145
Servikal Tutulum	Yok	49 (92,4)	95 (92,2)	χ^2 :0,581
	Var	2 (7,6)	8 (7,8)	^d 0,805
Menenjit	Yok	51 (96,2)	98 (95,1)	χ^2 :0,426
	Var	1 (3,8)	5 (4,9)	^d 1,000
Diğer	Yok	40 (75,4)	94 (91,3)	χ^2 :9,653
	Var	13 (24,6)	9 (8,7)	^d 0,008**

^bPearson Chi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

****p<0,01**

Yaş gruplarına göre olguların tutulum sayılarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Yaş gruplarına göre olgularda akciğer tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Yaş gruplarına göre olgularda intratorasik tüberküloz lenfadenit tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,006; p<0,01). Yaşları 0-4 arasında olan olgularda mediastinal tüberküloz lenfadenit görülme oranı, yaşları 5-17 arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,012; p<0,05).

Yaş gruplarına göre olgularda plörezi tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Yaş gruplarına göre olgularda servikal tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yaş gruplarına göre olgularda menenjit görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yaş gruplarına göre olgularda diğer bölgelerde (deri, kemik, miliyer, konjenital) tutulum görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$; $p<0,01$). Yaşları 0-4 arasında olan olgularda tutulumun diğer bölgelerde görülme oranı, yaşları 5-17 arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$).

Tablo 17: USG bulgularına göre ürik asit düzeyinin karşılaştırılması

		Batın USG			TEST DEĞERİ
ÜRİK ASİT		MEZENTER LENFADENİT	DİĞER USG BULGUSU	NORMAL	P
1. ÖLÇÜM	N	9	17	55	$\chi^2:2,276$
	MIN-MAKS (MEDYAN)	2,2-5,7 (4,1) mg/dl	1,3-7,6 (4) mg/dl	0,07-7,5 (3,6) mg/dl	^b 0,321
	ORT±SS	3,83±1,10 mg/dl	3,91±1,29 mg/dl	3,51±1,27 mg/dl	
2. ÖLÇÜM	N	10	18	58	$\chi^2:5,472$
	MIN-MAKS (MEDYAN)	4,3-9,6 (6,8) mg/dl	2,8-9,2 (5,8) mg/dl	2,4-9,4 (5) mg/dl	^b 0,065
	ORT±SS	6,79±1,75 mg/dl	6,00±1,83 mg/dl	5,37±1,85 mg/dl	
3. ÖLÇÜM	N	8	16	40	$\chi^2:4,771$
	MIN-MAKS (MEDYAN)	4,6-9,7 (6,9) mg/dl	2,6-10,8 (5,3) mg/dl	1,4-9,6 (5,3) mg/dl	^b 0,092
	ORT±SS	6,95±1,53 mg/dl	5,44±2,36 mg/dl	5,41±1,98 mg/dl	
4. ÖLÇÜM	N	6	5	18	$\chi^2:2,982$
	MIN-MAKS (MEDYAN)	2,4-4,3 (3,3) mg/dl	3,09-8,4 (4,8) mg/dl	2,8-7,0 (4,2) mg/dl	^b 0,225
	ORT±SS	3,35±0,65 mg/dl	4,89±1,13 mg/dl	4,19±1,15 mg/dl	

Batın USG bulgularına göre olguların 1. ölçüm, 2. ölçüm, 3. ölçüm ve 4. ölçüm ürik asit değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tüberküloz tedavisi almakta olanların mediastinal LAP'ları küçülmesine rağmen ürik asit düzeyleri artmadığı, yapılan batın USG'de mezenter lenfadenit saptanmış olanların tedavinin 3.ayındaki kontrol batın USG'de mezenter lenfadenitin küçüldüğü ve bu durumun ürik asit yüksekliği oluşturmadığı görüldü.

V. TARTIŞMA

Tüberküloz, çocuklarda dünya çapında olan HIV salgını sonrasında çok yüksek bir şekilde hastalık ve ölüm riskine neden olmaya devam etmektedir. Artan uluslararası seyahat ve göç, geleneksel olarak tüberküloz için düşük yüklü, endüstriyellemiş ortamlarda bile çocukluk çağı tüberkülozu oranlarında artışa neden olmuş ve çok ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasını ve yayılması tehdidinde bulunmaktadır. Yeni tanı, tedavi ve önleyici müdahalelere yönelik yoğun bilimsel ve klinik araştırma çabaları erişkinlerde tüberküloza odaklanmış olsa da, çocukluk çağı tüberkülozu nispeten ihmal edilmiştir. Acil olarak, epidemiyoloji, bağışıklık mekanizmaları, tanı, tedavi ve çocukluk çağı tüberkülozu önleme konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Çocuklarda tüberküloz anlayışımızdaki ilerlemeler, bu hastalığı kontrol altına alma çabalarını arttırma konusunda içgörü ve fırsatlar sağlayacaktır (16). DSÖ, uluslararası toplumların ortak çabaları ile tüberkülozu 2050 yılında eradike etmeyi hedeflemektedir (17).

Çalışmamızın verileri incelendiğinde olguların %43,9'u ($n=61$) kız, %56,1'i ($n=78$) erkek olduğu bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı 2018 yılı verem savaş raporunda çocuk yaş grubu hastaların %57 erkek, %42 kız olduğu bizim çalışmamıza benzer olduğu görülmüştür (18). Kamer İ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yine benzer şekilde hastala çocukların %40,7'si kız, %59,3'u erkek olarak saptandı (19).

Türkiye 2016 yılı verilerinde, 0-4 yaş arası olgu %33,1; 5-14 yaş arası olgu %63,5 olarak tespit edilmiştir ve çalışmamız verilerinde ise 0-4 yaş %32,4, 5 yaş üstü %67,6 olarak benzer şekilde sonuçlandı (10).

Tüberkulin deri testi, TB basili ile enfekte kişilerde geç tip bir aşırı duyarlılık yapması temeline dayalı önemli bir tanısal testtir. İntratorasik ve ekstratorasik TB vakalarında %80-90 oranında pozitif sonuçlanır. Çalışmamız verilerine göre hastaların TDT sonucu ortalaması $12,28 \pm 8,34$ TDT pozitifliği ise %49 oranında saptandı.

Tüberküloz tanısında, balgam yaymada ARB pozitifliği ve/veya *Mycobacterium tuberculosis*'in kültürlerde izolasyonu “altın standart” olarak kabul edilmektedir. Ancak çocuklarda az sayıda basil ile meydana gelen hastalığın doğası nedeniyle, bakteriyolojik tanı çok yardımcı bir metot değildir. Tanı, temas öyküsü yanında klinik, radyolojik bulgulara ve TDT pozitifliğine dayalı olarak konmaktadır (20,21).

Çalışmamızdaki 139 tüberküloz olgusunun %6,5 'inde, akciğer tüberkülozu olan hastaların %7 'inde bakteriyolojik olarak tanı koyulabildi. Türkiye verilerinde ise 0-14 yaş arası akciğer tüberkülozu olgularının, %13'üne bakteriyolojik olarak tanı koyuldu (18). Bu farkın nedeni hastalarımızın çoğunluğunu akciğer dışı tüberkülozun oluşturması ve akciğer dışı tüberküloz tanısının mikrobiyolojik yöntemlerle daha zor konulmasıdır.

Çalışmamızda yaş gruplarına göre olgularda akciğer tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamışken ($p > 0,05$) intratorasik tüberküloz lenfadenit tutulumu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,006$; $p < 0,01$). Yaşları 0-4 arasında olan olgularda mediastinal tüberküloz lenfadenit görülme oranı, yaşları 5-17 arasında olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p = 0,012$; $p < 0,05$). Sağlık bakanlığı 2017 verilerine göre 0-4 yaş intratorasik LAP görülme oranı %3.4 iken 4 yaş üstü %5.4 olarak sonuçlanmıştır (18). Çalışmamızda AC dışı tüberküloz olguları içinde en sık, %32,1 ile intratorasik (mediastinal) tüberküloz lenfadenit olduğu görülmüş iken Reis ve ark. çalışmalarında mediastinal lenf nodu tüberkülozu %80,3 olarak saptamışlardır (22). Bunun nedeni tüberküloz olgu tanımlamalarında mediastinal lenf nodu tüberkülozunun akciğer dışı yerine akciğer tüberkülozu içinde sayılması olabilir. Kamer ve ark.'nın Pediyatrik Tüberküloz: Bir Üniversite Hastanesinin Beş Yıllık Deneyimi adlı retrospektif çalışmasında en yaygın akciğer dışı tutulum 12 (%15,8) vaka ile periferik lenf nodu tüberkülozu olarak saptandı. Çocuklarda intratorasik lenf nodları tutulumu, konsolidasyondan daha sık olarak bildirilmektedir. Hastalarımızın

tutulmuş yeri dağılımında %44,8 ile akciğer dışı tüberküloz daha sık görülmekte iken, Türkiye verilerinde 0-14 yaş arasında %53 ile akciğer tüberkülozu daha sık görüldüğü ortaya konuldu. Yaş gruplarına göre olgularda akciğer, plevra, servikal, meninks tutulumu görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akciğer dışı tüberküloz olgularının yaşa göre dağılımlarında ise 2016 yılı Türkiye verileri ile çalışmamız arasında fark olmadığı görüldü (18).

Çalışmamızda olguların %34,8'inde komorbidite varlığı gözlenirken yaşlara göre sıklıkta istatistiksel olarak fark saptanmadı. En sık eşlik eden komorbidite ise %8.6 ile astım olarak tespit edildi. Astım ve tüberküloz, havayolu hastalıklarının ayırıcı tanısında bulunduğundan astımlı hastalarda tüberküloz rutin olarak taranmalıdır.

Pirazinamid alan hastalarda hiperürisemi sık rastlanan bir durumdur. Bu konuda ilk çalışmayı, Yeager ve arkadaşları ilk kez PZA' yı tüberküloz tedavisinde kullanarak hastalarının dörtte birinde eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı olduğunu belirterek yaptı (23).

Çalışmamızda olguların yaklaşık üçte ikisinde (%66.2) hiperürisemi saptanıp en sık 2. ay ölçümünde yükseldiğini gördük. Bu da pirazinamidin tüberküloz tedavisinin ilk 2 ayında verilen bir ilaç olmasından kaynaklanmaktadır. Olguların hepsinde pirazinamid tedavisi kesildikten sonra ürik asit seviyesi tedricen azalmıştır. Hastaların hiçbirinde allopurinol tedavisi gerekmedi. Şişmanlar T. ve arkadaşlarının Is Hyperuricemia Overlooked when Treating Pediatric Tuberculosis Patients with Pyrazinamide adlı çalışmasında ise yine çocuk yaş grubu hastaların %52'sinde hiperürisemi saptandı (24).

Yetişkin hastalarda benzer serilerde hiperürisemi görülme oranı %40-47 (25,26), ancak başka bir çalışmada %86 oranında sonuçlanmıştır (27). Bunun sebebi yetişkinlerde diüretikler gibi başka ürik asit yüksekliği yapan ilaç kullanma oranının daha yüksek olması, alkol alımının olması, hiperürisemi yapan böbrek hastalıklarının daha fazla görülmesinden kaynaklanabilir.

Gülbay B.E ve arkadaşlarının yaptığı Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients

for tuberculosis adlı çalışmada ise ürik asit üst sınırının 8 mg/dl alınmasıyla hiperürisemi sıklığı belirgin olarak düşük (%2.7) saptanmaktadır (28).

Çalışmamızda 3. ay ölçümünde hiperürisemi görülme oranının %61'e, 4.ay ölçümünde ise %15'e gerilediğini gördük. Hastanemiz laboratuvarında ürik asit normal aralığı 1.7 mg/dl - 4.7 mg/dl olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında, 1. ölçümde hipoürisemisi olan vakalar olmasına rağmen 2.ölçümde hipoürisemisi olan vaka sayısı 0 olması da dikkat çekmektedir.

Kullanılan pirazinamid dozu 20 mg/kg/gün'den az, 20-30 mg/kg/gün ve 30 mg/kg/gün ve 30 -40 mg/kg/gün olarak gruplandırılmış ve tedavi seyrindeki ürik asit düzeyleri incelenmiştir. Pirazinamid dozlarına göre olguların 1. ölçüm, 2. ölçüm, 3. ölçüm ve 4. ölçüm ürik asit değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). 4 hastanın 2. ölçüm ürik asiti 7 mg/dl üstü olduğu için pirazinamid dozu azaltılmıştır. Pirazinamid tedavisi tamamlanmadan kesilen vaka olmamıştır.

Batın usg yapılan hastalarda en sık patolojik bulgu mezenter lenfadenit olduğu görüldü. Hastaları; batın USG sonucunda mezenter lenfadenit çıkanlar, başka patolojik bulguları olanlar ve normal olarak 3 ayrı gruba ayırdık. Mezenter lenfadenite olanların ürik asit sonuçlarını diğer batın USG bulguları olan hastaların sonuçlarıyla kıyasladık. Batın USG bulgularına göre olguların 1. ölçüm, 2. ölçüm, 3. ölçüm ve 4. ölçüm ürik asit değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0,05$). Mezenter lenfadenitin ürik asit yüksekliğine neden olmadığı gösterildi.

Sonuç olarak hiperürisemi tüberküloz tedavisi sırasında en sık görülen ilaç yan etkilerinden biridir. Çalışmamızda da en yüksek seviyelere 2. ölçümde çıkmış olup %66.2 oranında hiperürisemi tespit edilmiştir. Ancak pirazinamid tedavi süresi 2 aya tamamlanıp ilaç kesildikten sonra ürik asit seviyesi hızla normale döndüğü görülmüştür. Ürik asit seviyesinin verilen pirazinamid dozuyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

VI. SONUÇLAR

- 1) Tüberküloz hastalarında ürik asit yüksekliği en sık görülen ilaç yan etkilerden biri olduğu görüldü.
- 2) Hiperürisemiye en sık anti-tüberküloz ilaçlardan pirazinamidin yol açtığı bilinmektedir.
- 3) Hiperüriseminin sistemik etkilerinden dolayı tedavi sırasında ürik asit değerlerinin kontrolü önemlidir.
- 4) Pirazinamid tedavisini mg/kg olarak başlama dozu ürik asit seviyesinde anlamlı değişikliğe yol açmadı.
- 5) Oluşan hiperürisemi genel olarak pirazinamid tedavi süresi bitince kendiliğinden düzelmektedir.
- 6) İntratorasik ve/ya da mezenterik lenfadenit gibi lenfoid dokunun proliferasyonunun olduğu tüberküloz hastalığının mikrobiyolojik olarak kesin tanısının konması zordur. Ayırıcı tanıda lenfoproliferatif/malign hastalıklar yer almaktadır ve bu durumlar hiperüriseminin nedenlerindendir. Tüberküloz tedavisi altında radyolojik olarak lenfadenopatinin gerilemesi yanında ürik asit düzeylerinde düşüşün gözlenmesi bu hastalıklardan uzaklaşılmasında yol gösterici olmaktadır.

VII. KAYNAKLAR

- 1) Kurt A, Persistan Pnömonisi Olan 13 Aylık Kız Çocuk. Türk Toraks Derneği 2017; 2:131.
- 2) Y. Doç. Dr. Aykut Çilli Antitüberküloz İlaçlar ve Etki Mekanizmaları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya. Erişim :https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/982011124817-Aykut_Cilli.pdf (erişim tarihi:10.07.2019)
- 3) Barış Y.İ., Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi , Ankara Toraks Dergisi, 2002;3(3): 338-340.
- 4) Global Tuberculosis Report 2018, Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 5) Global Tuberculosis Report 2016, ISBN 978-92-4-156539-4 © World Health Organization 2016.
- 6) Riley L W , Tuberculosis: Natural history, microbiology, and pathogenesis,. Erişim: https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-natural-history-microbiology-and-pathogenesis?search=Tuberculosis:%20Natural%20history,%20microbiology,%20and%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (erişim tarihi:30.07.2019)
- 7) Çalışkan T, Tüberküloz immünopatogenezi, Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics. 2011;4(2):7-14
- 8) Akhtar M and Al Manaa H, M. Monir Madkour et al. (eds), Pathology of Tuberculosis, Tuberculosis © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004 :153-161.
- 9) Kumar A, Robbins Temel Patoloji Kitabı, 2008:517-19.
- 10) TC Sağlık Bakanlığı Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi, Sağlık Bakanlığı yayın no:862, Ankara 2011.
- 11) American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Pickering LK, ed 2018 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2018: 593-613.
- 12) Drew R Pyrazinamide: An overview, , Erişim: https://www.uptodate.com/contents/pyrazinamide-an-overview?search=pyrazinamide&source=search_result&selectedTitle=2~59&usage_type=default&display_rank=1, (erişim tarihi:01.07.2019).
- 13) Becker M, Urat balance, Erişim: https://www.uptodate.com/contents/urate-balance?search=urat%20balance&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (erişim tarihi:29.07.2019).
- 14) Mbbs A.J., Goldblatt F., Franzco R.J., Review of the ophthalmic manifestations of gout and uric acid crystal deposition, , Clinical and Experimental Ophthalmology 2017; 45: 73–80.
- 15) Maiuolo j, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V, Regulation of uric acid metabolism and excretion International Journal of Cardiology, 2016-06-15, Volume 213, Pages 8-14.
- 16) Sandra M Newton, Andrew J Brent, Suzanne Anderson, Elizabeth Whittaker, Beate Kampmann, Paediatric tuberculosis Lancet Infect Dis 2008; 8: 498–510

- 17) Sotgiu G, Sulis G, Matteelli A. Tuberculosis-World Health Organization perspective. Microbiol Spectr. 2017;5(1). Erişim: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0036-2016> (Erişim tarihi:25.07.2019).
- 18) TC. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Verem Savaşı 2018 Raporu, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1109,Ankara 2018.
- 19) Kamer İ,Sütçü M,Acar M ve ark. Pediyatrik Tüberküloz: Bir niversite Hastanesinin Beş Yıllık Deneyimi. Çocuk Dergisi 17(2):43-52, 2017
- 20) Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Infect Dis 2003;3:624-32
- 21) Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, et al. Tuberculous pleural effusion in children. Chest 1999; 115: 26-30
- 22) Reis GJC, Bedran MBM, Moura JAR, et al. Six-month Isoniazid-Rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 996-9.
- 23) Yeager RL, Munroe WGC Dessau FI, Pyrazinamide in the treatment of pulmonary tuberculosis Am. Rev. Tuberc. 1952;65:523.
- 24) şışmanlar T,Aslan A,Budakoğlu İ,Is Hyperuricemia Overlooked when Treating Pediatric Tuberculosis Patients with Pyrazinamide , Journal of Tropical Pediatrics, 2015, 61, 351–356.
- 25) Steele MA, Des Prez RM. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. Chest 1988;94:845–50.
- 26) Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, et al. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. CMAJ 2002;167:131–6.
- 27) Inoue T, Ikeda N, Kurasawa T, et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 1999;37:115–18.
- 28) Glbay B.E, Grkan OU, Yildiz OA ve ark.,Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis ve ark. Respiratory Medicine (2006) 100, 1834–1842 Erişim : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16517138> (Erişim tarihi: 01.08.2019).
- 29) Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi”, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1129, Ankara,Mayıs 2019.”
- 30) Larson R A, Pui C H, Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors,Erişim : https://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-definition-pathogenesis-clinical-manifestations-etiology-and-risk-factors?search=lymphoma%20uric%20acid&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Erişim tarihi: 22.08.2019).

VIII. EKLER

EK 1.

BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tüberküloz Hastalığı İçin Tedavi Gören Hastaların Ürik Asit Değerlerinin Tedavi Sırasındaki Seyrinin İncelenmesi ve Kontrol Grubu Olarak Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi Gören Hastaların Ürik Asit Değerleriyle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMA ETİK KURULU KODU	BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ 2019/99 KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ETİK KURULU BİLGİLERİ	AÇIK ADRESİ: Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul
	TELEFON (0212) 414 74 04
	FAKS (0212) 414 74 04
	E-POSTA gulnur.yilmaz2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Nevin HATİPOĞLU , As.Dr.Nilüfer UYAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Klinik Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:

Gülsüm Oya Hergünel

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tüberküloz Hastalığı için Tedavi Gören Hastaların Ürik Asit Değerlerinin Tedavi Sırasındaki Seyrinin İncelenmesi ve Kontrol Grubu Olarak Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tedavisi Gören Hastaların Ürik Asit Değerleriyle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/99

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	28.02.2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	28.02.2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	28.02.2019	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Diğer:	☐				
	Karar No: 2019-05 - 08	Tarih: 04.03.2019	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐			
Doç.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			
Uz.Dr.Gülşay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			
Cengiz KIZILABDULLAH	Sivil Vatandaş	Diatest Sağlık Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐			

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK2.

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Nilüfer Uyar +90 536 627 5660 nilufercelimli@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	02.02.2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	13.09.2019
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Sadık Sami Hatipoğlu
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Nevin Hatipoğlu +90 532 784 1523 naydin9@mynet.com

*** Araştırma/Tez Konusu (Study Title)**

Tüberküloz hastalığı için tedavi gören hastaların ürik asit değerlerinin tedavi sırasındaki seyrinin incelenmesi ve kontrol grubu olarak latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi gören hastaların ürik asit değerleriyle karşılaştırılması.

1- Araştırma Sorusu (Research problem)

Tüberküloz hastalığı tedavisi gören hastalarda ürik asit düzeyi takip edilmeli midir? Nasıl ve ne aralıkla bakılmalıdır? Latent Tüberküloz enfeksiyonu tedavisi görenlerde ürik asit düzeyi seyri nasıl olmaktadır.

2- Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

-Is hyperuricemia overlooked when treating pediatric tuberculosis patients with pyrazinamide? Journal of Tropical Pediatrics, 2015, 61, 351–356
- Inoue T, Ikeda N, Kurasawa T, et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 1999;37:115–18.

3- Araştırma amacı (Objectives)

Tüberküloz Hastalığı için tedavi gören hastalarda seri ürik asit değerleri ölçülerek, tedavi seyrindeki değişimi görmek ve kontrol grubu olarak latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi görenlerle ürik asit değerlerini karşılaştırmak, ürik asit düzeyini kontrol etmenin önemini saptamak amaçlanmıştır.

4- Hipotez (Hypothesis)

Tüberküloz hastalığı tedavisi başlangıcında ve seyrinde ürik asit düzeyi takip edilmesi gereken bir parametre olmalıdır. Ürik asit düzeyi tedavi sürecini ve kullanılan ilaçları doğrudan etkilemektedir

5- Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Kontrollü retrospektif çalışma

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Hastane tabanlı tek merkezli

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Eylül 2013 ile Şubat 2019 tarihleri arasında hastanemiz çocuk enfeksiyon hastalıkları biriminde, klinik özellikler ve radyoloji bulguları ile tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu olarak değerlendirilen, ayrıca –yapılabildiyse– özgün mikrobiyolojik incelemeyle tüberküloz tanısı desteklenen 0-18 yaş hastalar dahil edilmiştir. 18 yaş üstü, akut veya kronik başka enfeksiyon, sistemik arteriyel hipertansiyon, kronik endokrinoloji, nörolojik, hematolojik, kardiyak, hepatik ve böbrek bozuklukları, kanser ve periferik damar hastalığı olanlar dahil edilmemiştir. Polikliniğimizden takipli tüm hastalara başvuru anında, tedavinin 1. ayında ve 2. ayında rutin olarak ürik asit bakılmaktadır. Hiperürisemi durumunda 1 hafta sonra kontrol bakılmaktadır. Dolayısıyla dâhil edilmeme kriterleri dışında olan tüm hastalar ürik asit sonuçlarıyla birlikte çalışmaya alınacaktır. Is Hyperuricemia Overlooked when Treating Pediatric Tuberculosis Patients with Pyrazinamide? Journal of Tropical Pediatrics, 2015, 61, 351–356 yayınında belirtildiği gibi; **Hyperuricemia was observed in 12 (52%) patients while receiving PZA treatment. All 12 of these patients were given allopurinol because they did not improve with rehydration. Mean time to the development of hyperuricemia was 2.161.4 weeks. In eight patients, hyperuricemia occurred more than once; one of these patients had hyperuricemia six times and two had it four times during the first 2 months of treatment. We recommend measurement of serum BUN, UA and creatinine twice a week during the first 2 weeks of treatment, weekly during weeks 3 and 4 and twice a month during the second month of initial therapy,** ayrıca Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis, Respiratory Medicine (2006) 100, 1834–1842 yayınında belirtildiği gibi **However, hyperuricemia was found to be the most frequent side effect caused by anti-TB drugs in the present study. Although we observed elevated uric acid levels in 2.7% of our patients, this rate was 40–47% in previously published 2 series. In another study, while hyperuricemia was detected in 44 of 51 patients who were initiated PZA for tuberculosis; non-gouty arthralgia was observed in only 9 patients.** dördü tedavi alan hastalarda ürik asitin rutin olarak takip edilmesinin anlamlı olduğu, latent tüberküloz hastalığı olanların ise ileride dördü tedavi başlamak gerekebileceğinden bazal ürik asit değerini bilmek açısından bir defa bakılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Tüberküloz hastalığı tedavisi almakta olan hastaların kullanmakta olduğu pirazinamid mg/kg/gün dozu ve takibi boyunca ürik asit sonuçları birincil sonuç değişkenlerini oluşturmaktadır. Latent tüberküloz hastalığı bulunup pirazinamid tedavisi almayanların ürik asit sonuçları.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Eylül 2013 ile Şubat 2019 tarihleri arasında hastanemiz çocuk enfeksiyon hastalıkları biriminde, klinik özellikler ve radyoloji bulguları ile tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu olarak değerlendirilen, 0-18 yaş hastalar retrospektif çalışmaya dahil edilmiş, hastalar tüberküloz enfeksiyonu ve latent tüberküloz hastalığı olanlar olarak iki gruba ayrılmış dahil edilme kriterlerini karşılayan her hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ürik asit, CRP, LDH, üre, kreatinin, AST, ALT, sedimentasyon, hemogram testleri hastanemiz laboratuvarında yapılmıştır. Polikliniğimizden takipli tüm hastalara başvuru anında, tedavinin 1. ayında ve 2. ayında rutin olarak ürik asit bakılmaktadır. Hiperürisemi durumunda 1 hafta sonra kontrol bakılmaktadır. PA akciğer grafi ve ultrason testleri hastanemiz radyolojide yapılmıştır.
10- Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) 250 hasta dosyası, örneklem büyüklüğü için power analysis t-test kullanılacaktır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Veriler SPSS analiz yazılımına girilerek Frekansları karşılaştırmak için ki-kare testi, ortalamaları karşılaştırmak için Student t-testi kullanılacak. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonları göstermek için Pearson korelasyon testi, non-parametrik değişkenleri içeren korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi kullanılacaktır.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 04.03.2019 Tarihli toplantısında etik kurul onayı almıştır.
13- Anahtar kelimeler (Key words) Tüberküloz, ürik asit, pirazinamid

IX. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Nilüfer Uyar

Doğum yeri ve tarihi: Bakırköy, 13.05.1990

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: -

İletişim maili ve telefonu: nilufercelimli@gmail.com, +90 536 627 5660

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2015 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2011 Oxford University observer

2008 İstanbul Tıp Fakültesi

2004 Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi

1999 Emlak Bankası Bizimkent İlköğretim Okulu

1996 Basınköy ilköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2014-2015 Pratisyen Dr.

2015-2019 Asistan Dr.

IV- Mesleki Deneyimi

2014-2015 Kale İlçe Devlet Hastanesi'nde Pratisyen Dr.

2015-2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 'nda Asistan Dr.

VI- Bilimsel İlgi Alanları

1. **Olgu Sunumu:** Eritrosit süspansiyonu ile Aktifleşen Hepatit B Enfeksiyonu, Sever T, Bulbul L, **Uyar N**,53.Türk Pediatri Kongresi (POSTER BİLDİRİ)
2. **Olgu Sunumu:** Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik, **Uyar N**, Bülbül L, Altınel N, 53.Türk Pediatri Kongresi (POSTER BİLDİRİ)
3. **Olgu Sunumu:** Yenidoğanda RSV enfeksiyonu, **Uyar N**, Salihoğlu Ö, Hatipoğlu N,2016 Çocuk Dostları Kongresi (POSTER BİLDİRİ)
4. **Sözlü Bildiri:** Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde viral enfeksiyon ile izlenen hastalarda mortalite analizi, Batman N, Kural B,**Uyar N**, Sevketoğlu E, Hatipoğlu SS,55.Türk Pediatri Kongresi (SÖZLÜ BİLDİRİ)

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Katıldığı paneller (panelist olarak):

2019 Türk Pediatri Kongresi

2019 Çocuk Dostları Kongresi

2017 Genç Pediatristler Kongresi

2016 Çocuk Göğüs Hastalıkları Kongresi

VIII- Diğer Bilgiler

Neonatal Resüsitasyon Programı 2015

Çocuk İleri Yaşam Desteği Programı 2017

American Academy of Pediatrics PALS Provider Eğitimi 2019