

Yayma Pozitif Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Hastalık Yaygınlığı ile Hepatotoksisite Arasındaki İlişki

Dilaver Taş*, Ahmet İlvan*, Ogün Sezer**, Faruk Çiftçi*, Erkan Bozkanat*, Mesut Bıçak*, Zafer Kartaloğlu*

*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Servisi

**GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Servisi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Özet

Amaç: Antitüberküloz tedavi sırasında gelişen hepatotoksisite klinikte halen önemli bir sorundur. Bu çalışma akciğer tüberkülozu saptanan hastalarda, hastalık yaygınlığı ile hepatotoksisite gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 1 Ocak 2002- 31 Aralık 2002 tarihleri arasında yayma pozitif akciğer tüberkülozu tanısı almış hastalar, radyolojik yaygınlık ve yayma pozitiflik oranı ile antitüberküloz tedaviye bağlı hepatotoksisite gelişimi açısından izlendi. Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi takibi sürecinde karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeylerine bakıldı. Antitüberküloz tedavi öncesi karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyleri sınır değerinin üstünde olanlar çalışmaya alınmadı. Akciğer tüberkülozu için hastalık yaygınlığı kriteri olarak radyolojik yaygınlık ve yayma pozitiflik oranı esas alındı.

Sonuç: Çalışmaya alınan 74 hastanın 57'sinde (%77) hepatotoksisite gelişmediği saptandı. Geri kalan 17 hastada (%21.6) çeşitli düzeylerde hepatotoksisite geliştiği ve 5 hastada (%6.75), hepatotoksisite nedeniyle tedavinin kesildiği saptandı. Radyolojik yaygınlık ile karaciğer enzim yükselmesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$, $r= -0.028$). Yine yayma pozitiflik oranı ile hepatotoksisite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$, $r= -0.03$). Sonuç olarak akciğer tüberkülozunda hastalık yaygınlığı ile hepatotoksisite gelişimi arasında istatistiksel açıdan ilişki saptanmadı.

Akciğer Arşivi: 2005; 6: 74-77

Anahtar Kelimeler: Antitüberküloz tedavi, hepatotoksisite

Summary

The Relationship Between Extension of Disease in the Patients with Smear Positive Pulmonary Tuberculosis and Hepatotoxicity

Aim: Hepatotoxicity happened during the treatment is still important problem in clinic. This study was done to show the relationship between the disease extent and hepatotoxicity in the patients diagnosed with tuberculosis (TB).

Material and Method: The patients diagnosed smear positive pulmonary tuberculosis were followed for extension of disease, smear positivity rate and hepatotoxicity related to drug administration from 1st of January to 31st December 2002. The hepatic enzymes and bilirubin levels of patients were recorded in the beginning and during the follow-up. The cases who had higher levels than baseline values before the treatment were excluded the study. Radiological involvement and smear positivity rates were the base as a criterion of disease extent for TB.

Result: 57 of 74 patients taken into the study had no hepatotoxicity (%77). 17 patients showed hepatotoxicity in different levels. The treatment had to be quited in the 5 patients. There was no significant difference between radiological involvement and the increase of liver enzymes ($p>0.05$, $r= -0.028$). Also it was not found the relationship between smear positivity rates and hepatotoxicity ($p>0.05$, $r= -0.03$). In a conclusion, it couldn't be established the relationship between the extension of disease and hepatotoxicity in pulmonary TB.

Archives of Lung: 2005; 6: 74-77

Key Words: Antituberculosis treatment, hepatotoxicity

Giriş

Tüberküloz dünya genelinde çok yaygındır ve dünya nüfusunun üçte birinin Mycobacterium tuberculosis ile infekte olduğu tahmin edilmektedir (1). Tüberküloz tedavisi sırasında görülen en sık ve önemli sorun hepatotoksisitedir. Antitüberküloz tedavide kullanılan ilaçlardan izoniazid, ri-

fampisin ve pirazinamid etkili olmalarına rağmen, aynı zamanda hepatotoksik etki gösterir (2,3). Hepatotoksisite hafif seyredileceği gibi ölümcül bir seyir de gösterebilmektedir. Ayrıca hepatotoksisiteye neden olan bazı risk faktörlerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İleri yaş, cinsiyet, beslenme bozukluğu, alkolizm, karaciğer hastalığı mevcudiyeti, hepatit B taşıyıcılığı, HCV infek-

siyonu, hipoalbuminemi, kronik infeksiyonlar, tüberküloz hastalığının yaygınlığı, ek hepatotoksik ilaç kullanımı ve asetilatör durumu hepatotoksisiteye neden olan risk faktörleri arasındadır. (2, 4-10).

Biz bu çalışmamızda tüberküloz tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisitenin hastalık yaygınlığı ile ilişkisini ortaya koymaya çalıştık. Hastalık yaygınlığını, radyolojik yaygınlık ve balgam yayma pozitiflik oranı ile değerlendirdik. Tüberküloz tedavisi öncesinde karaciğer fonksiyon bozukluğu gösteren olguları çalışmaya almadık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2002-Aralık 2002 tarihleri arasında, kliniğimizde en az iki kez yayma pozitifliği saptanarak akciğer tüberkülozu tanısı ile antitüberküloz tedavi verilen hastalar hepatotoksisite gelişimi açısından izlendi. Antitüberküloz tedavi öncesi tüm hastaların karaciğer fonksiyon testleri yapıldı. Antitüberküloz tedavi başlangıcında transaminaz ve bilirubin yüksekliği saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüberküloz tanısı konan hastalara dördümlü tedavi (300 mg/gün izoniyazid, 600 mg/gün rifampisin, 3 g/gün morfozinamid ile birlikte 1500 mg/gün etambutol veya 1 g/gün streptomisin) verildi.

Antitüberküloz tedavi başlanan hastalar haftalık olarak hepatotoksisite açısından semptom olsun veya olmasın biyokimyasal parametrelerle takip edildi. Transaminaz ve/veya total bilirubin seviyesinin normalin üstünde saptanması hepatotoksisite olarak yorumlandı. Tedavi kesilmesini gerektirecek düzeyde hepatotoksisite kriteri olarak transaminazların normal değerinin üst sınırının 3 katına yükselmesi veya total bilirubin seviyesinin 1.5 mg/dl üstünde olması esas alındı. Tedavi öncesi karaciğer fonksiyonları normalken tedavi sırasında transaminaz ve/veya bilirubin düzeylerinde yükselme ve buna bağlı olarak ilaçların kesilmesini müteakip fonksiyonların normale dönmesi ilaca bağlı hepatotoksisite olarak değerlendirildi.

Hastalar, P/A Akciğer grafisinde tutulumlarına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 radyolojik sınıflamaya ayrıldı (Tablo I). Çalışmamızda, radyolojik yaygınlık derecelendirmesi, Somoskövi'nin çalışmasındaki skala modifiye edile-

rek yapıldı (11). Dört santimetreden daha büyük kavitesi olan hastalar radyolojik yaygınlık ne olursa olsun ağır form olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların balgam pozitiflik oranları 1+, 2+, 3+, 4+ olmak üzere dört gruba ayrıldı. Direkt boyalı preparatların değerlendirilmesi ve rapor edilmesi tabloda ki gibi yapıldı (Tablo II). Hastalarda birden fazla yayma sonucu olduğundan pozitiflik oranı olarak, en yüksek oran değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Betimleyici (frekans sayımı) istatistiklerin yanı sıra grupların farklılığını araştırırken ki-kare testi, ilişkileri araştırırken de korelasyon katsayısı kullanıldı.

Bulgular

Akciğer tüberkülozu tanısı ile antitüberküloz tedavi verilen 74 hastanın hepsi erkekti ve yaş ortalaması 21.5 ± 1.7 (20-31 yaşları arasında) idi. Toplam 74 hastanın 17'sinde (%21.6) çeşitli düzeylerde hepatotoksisite saptandı. Bunların 5'inde (%6.75) antitüberküloz ilaçlar kesildi.

En az iki kez yayma pozitifliği saptanarak akciğer tüberkülozu tedavisi gören hastalar daha önce açıklandığı üzere hafif, orta ve ağır olmak üzere üç radyolojik sınıflamaya ayrılmıştır. Bu hastaların, antitüberküloz tedavi sırasında karaciğer fonksiyonları izlendi ve hastalar antitüberküloz tedavi sırasında karaciğer fonksiyonlarında bozulma saptanıp saptanmamasına göre 3 gruba ayrıldı.

Grup1: Antitüberküloz tedavi ile karaciğer fonksiyonlarında bozulma saptanmayan grup.

Grup2: Antitüberküloz tedavi ile karaciğer fonksiyonlarında bozulma saptanan, ancak tedavinin kesilmesini gerektirmeyen grup.

Grup3: Antitüberküloz tedavi ile karaciğer fonksiyonlarında bozulma saptanan ve antitüberküloz tedavinin kesildiği grup. Radyolojik yaygınlık durumuna göre; hafif, orta ve ağır olarak ayrılan ve antitüberküloz tedavi gören hastalarda hepatotoksisite varlığı veya yokluğu gruplara ayrılmış şekilde Tablo III'de görülmektedir. Aynı zamanda Tablo III'de radyolojik olarak kavite varlığı ve yokluğu parantez içinde verilmiştir. Kavite olsun veya olmasın radyolojik yaygınlık ile,

Tablo I: Radyolojik Sınıflama.

| Gruplar | Tutulmuş akciğer alanı |
|---------|--|
| Hafif | Radyolojik tutulum, her iki akciğer toplam alanının 1/6 sı kadar |
| Orta | Radyolojik tutulum, her iki akciğer toplam alanının 2/6 sı kadar |
| Ağır | Radyolojik tutulum, her iki akciğer toplam alanının 3/6 sı ve daha fazlası |

Tablo II: Direkt boyalı preparatların değerlendirilmesi ve rapor edilmesi

| Balgam yayma pozitiflik oranı | Mikroskopik Görünüm |
|-------------------------------|--|
| 1+ | 100 mikroskop alanında 1-9 adet basil görülmesi |
| 2+ | 10 mikroskop alanında 1-9 adet basil görülmesi |
| 3+ | 1 mikroskop alanında 1-9 adet basil görülmesi |
| 4+ | 1 mikroskop alanında 9 dan fazla basil görülmesi |

tedavi sırasında karaciğer fonksiyonlarında değişme açısından istatistiksel açıdan fark saptanamadı. Kavitesiz hastalar için ($p>0.05$), kaviteli hastalar için ($p>0.05$) ve hastaların tümü için ($p>0.05$, $r= -0.028$) bulundu.

Yukarıda yapıldığı gibi hastalar bu kez yayma pozitiflik oranına göre 4 sınıflamaya ayrıldılar (Tablo IV). 1+ hastaların en hafif form ve 4+ hastaların en ağır form olacağı öngörüldü. Antitüberküloz tedavi sırasında hastalar, karaciğer fonksiyonları izlenerek daha önce yapıldığı gibi 3 gruba ayrıldı. Yayma pozitiflik oranına göre; 4 sınıfa ayrılan ve antitüberküloz tedavi gören hastalarda hepatotoksisite varlığı veya yokluğu gruplara ayrılmış şekilde Tablo IV'de görülmektedir. Yayma pozitiflik oranı ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonlarında değişme arasında istatistiksel açıdan fark saptanamadı ($p>0.05$, $r= -0.03$).

Tartışma

Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite, tedavinin seyrini değiştirmesi ve önemli bir oranda görülmesi nedeniyle klinikte sorun olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda, tedavi sırasında radyolojik yaygınlık ve yayma pozitiflik oranı ile karaciğer enzim yüksekliği arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Pande ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hastalık yaygınlığının hepatit gelişimi için bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır (8). Bir akciğer yada daha fazla parankim tutulumunu yaygın hastalık olarak tariflemişlerdir.

Shakya ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada antitüberküloz tedavi verilen hastalarda hepatotoksisite insidansını %8 bulmuşlar ve hastalık yaygınlığının, cinsiyet ve zayıf beslenme durumu ile birlikte bir risk faktörü olduğunu gözlemişlerdir (12).

Sharma ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hepatit gelişen hastaların, gelişmeyenlere oranla daha yaygın hastalığa sahip gibi göründüklerini, ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını bulmuşlardır (2).

Tablo III: Yayma pozitif akciğer tüberkülozu tedavisi gören hastalarda radyolojik yaygınlık ve gruplara göre hepatotoksisite varlığı.

| | Hafif | Orta | Ağır |
|--------------|-----------|----------|----------|
| Hasta sayısı | 22(7/15)* | 27(6/21) | 25(3/22) |
| Grup1 | 18(5/13) | 18(5/13) | 21(3/18) |
| Grup2 | 3(1/2) | 6(1/5) | 3(0/3) |
| Grup3 | 1(1/0) | 3(0/3) | 1(0/1) |

*Parantez içindeki rakamlardan ilki radyolojik olarak kavite saptanmayan, ikincisi ise kavite saptanan hasta sayısını göstermektedir.

Tablo IV: Balgam yayma pozitiflik oranı ve hepatotoksisite varlığı.

| | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|--------------|----|----|----|----|
| Hasta sayısı | 17 | 23 | 20 | 14 |
| Grup1 | 12 | 18 | 18 | 9 |
| Grup2 | 4 | 3 | 2 | 3 |
| Grup3 | - | 2 | 1 | 2 |

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da hastalık yaygınlığı ile hepatotoksisite arasında ilişki saptanamamıştır (5,13). Yurdakul ve arkadaşları ile Kiter ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hepatotoksisite gelişen grup ile antitüberküloz ilacı kesilmeyen grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulamamışlardır (5,13). Ursavaş ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise alkol alımı ve HbsAg pozitifliğini, hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulmuşlardır (7). Türktaş ve arkadaşları, antitüberküloz tedavi sırasında gelişen hepatitin tüm hastalarda ilaca bağlı olmayabileceğini, bu hastalarda özellikle endemik bölgelerde antitüberküloz tedavide hepatitin daha yüksek insidansda görülmesinden viral hepatitin sorumlu olabileceğini saptamışlardır (14).

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar birlikte kullanıldıklarında daha fazla hepatotoksisiteye neden olmaktadır. İzoniazid tek başına kullanıldığında hepatotoksisite oranı %0.5-%2'dir (15). Pirazinamid ve rifampisin kullanılan hastalarda, tek başına isoniazid kullanılan hastalara oranla hepatotoksisite oranı 3 kat artmaktadır (16). Bu üç ilacın birlikte kullanıldığı tüberküloz hastalarında hepatotoksisite oranı %18'e kadar çıkabilmektedir (7). Hepatotoksisite gelişen hastaların çoğu, ilaçların kesilmesi ve karaciğer enzimlerinin normale dönmesinden sonra yeniden major ilaçlar ile tedavi edilebilmekte ve genelde hepatotoksisite görülmemektedir (17).

Bizim yaptığımız çalışmada, akciğer tüberkülozu için hastalık yaygınlığı; radyolojik yaygınlık ve balgam yayma pozitiflik oranı ile değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel çalışmada hem radyolojik yaygınlığa göre hem de balgam yayma pozitiflik oranına göre, hepatotoksisite gelişimi açısından bir fark saptanamadı ($p>0.05$).

Antitüberküloz tedavi alan hastaların bazılarında hepatotoksisite gelişirken, bazılarında gelişmemektedir. Bunun nedeni ne olabilir? Pulmoner tüberküloz saptanan hastalarda dissemine bir hastalık veya karaciğer tutulumu olması sonucu hepatosellüler hasar gelişimi ile transaminaz düzeylerinde artma görülebilir. Diğer bir neden ise pulmoner tüberkülozda tedavi sırasında mikobakteriyal yükün fazlalığı ve toksemi oluşması ile hepatotoksisite gelişebilir. Ayrıca isoniazid, rifampisin ve etambutol, tüberkülozdan bağımsız olarak bazı kişilerde hepatotoksik etki yapmaktadır.

Antitüberküloz tedavi öncesi karaciğer enzimleri yüksek olan hastalar çalışmaya alınmamasına rağmen genel bir gözlem olarak, bu hastalarda tüberküloz tedavisi ile enzimlerde daha da yükselme görülmektedir. Bunun nedeni muhtemelen dissemine hastalık veya tüberkülozun karaciğer tutulumu olabilir. Kanaatimizce hepatotoksisite gelişen hastalarda ekstrapulmoner organ tutulumu –özellikle karaciğer- sıktır. Yoon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ekstrapulmoner tüberküloz saptanan hastaların %42.6'sında akciğer grafisinde parankimal anormal lezyon saptanmış ve bu hastaların %15.4'ünde akciğer tüberkülozu öyküsü alınmıştır (18). Halen akciğer tüberkülozu saptanarak tedaviye başlanan hastalarda diğer organ tutulumları gözden kaçabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında hepatotoksisite saptanan hastalarda karaciğer ve/veya ekstrapulmoner tutulumunun araştırılmasının yerinde olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Geneva, Switzerland: WHO/CDS/TB; 2001: 287.
2. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK et al. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 916-9.
3. Iseman DI, Özkara Ş. Tüberküloz kemoterapisi, doğrudan gözetimli tedavi dahil. *Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu (çeviri)* 1. basım Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 271-321.
4. Tahaoğlu K. Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisiteye klinik yaklaşım *ANKEM Dergisi* 1998; 12: 378-83.
5. Yurdakul AS, Çalışır HC, Taci N, ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite. *Toraks Dergisi* 2003; 1: 16-20.
6. Ormerod LP. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax*. 1996; 51: 111-3.
7. Ursavaş A, Uzaslan EK, Ediger D, ve ark. Tüberküloz tedavisinde hepatotoksisiteyi artıran risk faktörlerinin belirlenmesi. *Akciğer Arşivi* 2003; 4: 202-6.
8. Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51: 132-6.
9. Jaime RU, Jones D, Ashkin D, et al. Antituberculosis-drug induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1871-6.
10. Ortaköylü G, Baloğlu I, Bahadır A, ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisite. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 1999; 47: 68-72.
11. Somoskövi A, Zissel G, Zipfel PF, et al. Different cytokine patterns correlate with the extension of disease in pulmonary tuberculosis. *European Cytokine Network* 1999; 10: 135-42.
12. Shakya R, Shresta B, Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2004; 38: 1074-9.
13. Kiter G, Coşkunol I, Alptekin S, ve ark. Tüberküloz tedavisi alan hastalarımızda karaciğer toksisitesi araştırması: 5 yıllık retrospektif değerlendirme. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2000; 48: 20-5.
14. Türkteş H, Ünsal M, Tülek N, ve ark. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamid) or viral hepatitis. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
15. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA* 1999 281: 1014-8.
16. McNeill L, Allen M, Estrada C. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis. *Chest* 2003; 123: 102-6.
17. Singh J, Garg P, Tandon R. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy: Clinical profile and reintroduction of therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1996; 22: 211-4.
18. Yoon HJ, Song G, Park WI. Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis *Yonsei Medical Journal* 2004; 45: 453-61.