

Rifampisine Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği

RIFAMPICIN ASSOCIATED ACUTE RENAL FAILURE

Yasemin ERTEN*, Şule ŞAHİNER**, Hürrem BODUR***, Veli ATALAY****, Musa BALI*

* Doç. Dr Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD,

** Arş.Gör. Dr., Ankara Numune Hastanesi İç Hastalıkları (Nefroloji) Kliniği,

*** Uzm. Dr., Ankara Numune Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Şefi,

**** Uzm. Dr., Ankara Numune Hastanesi İç Hastalıkları (Nefroloji) Kliniği, ANKARA

Özet

Amaç: Akut böbrek yetmezliği (ABY) rifampisinin nadir bir yan etkisidir. Bu makalede, iki olguda rifampisinin tekrar kullanımında ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir.

Olgu Sunumu: Bir yıl önce brusella nedeniyle rifampisin ve doksisisiklin ile tedavi gören ilk olgu, 600 mg tek doz rifampisin aldıktan sonra ani başlayan titreme, sağ böğür ağrısı, bulantı, kusma, ve oligoanüri nedeni ile hastaneye başvurdu. Hastanın üre ve kreatinin düzeyleri çok yüksek olduğundan hemodiyaliz tedavisi başlandı. Böbrek biyopsisi yapıldığında akut tübülinterstisyel nefritle uyumlu idi. İkinci olgu 10 yıl önce brusella tanısı ile rifampisin ve doksisisiklin ile tedavi edilmişti. Başvurusundan 5 gün önce hastaya brusellaya yönelik rifampisin ve doksisisiklin ile yeni bir tedavi şeması başlanmış. Rifampisinin ilk dozunu aldıktan sonra saatler içinde hastada ateş, böğür ağrısı, bulantı, kusma ve sarılık gelişmiş. Hastadaki laboratuvar bulguları hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği ile uyumlu idi. Tablonun ortaya çıkış zamanı, eşlik eden semptomlar ve diğer potansiyel etkenlerin saptanamaması rifampisin tedavisinin her iki olguda da ABY etiolojisindeki etken olduğunu düşündürdü. Her iki hasta da rifampisinin kesilmesi ve destek tedavi ile tamamen iyileşti.

Sonuç: Akut böbrek yetmezliği etiolojisinin ayırıcı tanısında, özellikle belli bir aradan sonra ilacı tekrar kullanan hastalarda rifampisinin etiolojik faktör olabileceği akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Rifampisin, Akut Böbrek Yetmezliği, Brusella

Summary

Purpose: Acute renal failure (ARF) is a rare side effect of rifampicin. In this article, two cases of acute renal failure after reintroduction of rifampicin are reported.

Case Report: The first case, who had been treated with rifampicin and doxycyclin for brucellosis a year ago, was referred to the hospital due to sudden onset of chills, right lumbar pain, nausea, vomiting and oligoanuria after receiving a single 600 mg dose of rifampicin. She was treated with hemodialysis as her urea and creatinine levels were too high. A renal biopsy was performed which showed acute tubulointerstitial nephritis. The second case had been treated for brucellosis with rifampicin and doxycyclin 10 years ago. She was started on a new course of rifampicin and doxycyclin five days before her admission. She had suddenly developed fever, lumbar pain, nausea, vomiting and jaundice within hours after receiving the first dose of rifampicin. Her laboratory data was consistent with hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure. The specific time-course of events and absence of other potential causes of acute renal failure led us to think rifampicin as the sole etiology in both cases. Both patients recovered completely after discontinuing rifampicin and with supportive treatment.

Conclusion: Rifampicin should be considered as the etiologic factor in the differential diagnosis of acute renal failure especially in patients receiving the drug second time after an interval.

Key Words: Rifampicin, Acute Renal Failure, Brucellosis

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:38-40

Rifampisin ilk seçenek antitüberküloz, ikinci seçenek antistafilokok ilaçlardan olup, Dünya Sağlık Örgütü'nce kabul gördüğü 1986 yılından bu yana brusella enfeksiyonunda doksisisiklin ile birlikte kullanılmaktadır (1). Rifampisin ile ilgili en sık görülen yan etki hepatotoksisite olmakla birlikte, hemoliz, trombositopeni ve nadiren nefrotoksisiteye yol açtığı bilinmektedir. Rifampisine bağlı ABY genellikle aralıklı tedavi uygulanması, ya da belli bir aradan sonra ilacın tekrar kullanılması durumunda gelişmekte, ancak seyrek olarak ilacın sürekli kullanımı esnasında da ortaya çıkabilmektedir. Rifampisin nefrotoksisitesi yakın zamana kadar olgu sunumu şeklinde seyrek olarak bildirilmişken, son yıllarda, özellikle tüberküloz, lepra gibi hastalıkların yaygın görüldüğü ülkelerde rifampisine bağlı ABY gelişen

T Klin J Med Sci 2003, 23:38-40

geniş hasta serileri bildirilmiştir (2-4).

Ankara Numune Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde 2 ay içinde, rifampisini daha önce brusella tanısı ile kullanan ve tekrar kullanıma başlamakla birlikte akut böbrek yetmezliği gelişen 2 olgunun izlenmesi nedeniyle sunu yapılmış ve literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu Sunumu

OLGU 1: Yaklaşık 1 yıl önce brusella tanısı ile 45 gün süreyle Rifampisin 600 mg/gün, Doksisisiklin 200 mg/gün tedavisi gören 52 yaşındaki kadın hasta, dudak kenarlarında ragad olması üzerine brusellanın tekrarladığını düşünerek aldığı tek doz 600 mg rifampisinden saatler sonra gelişen ateş, titreme, sağ böğür

ağrısı, bulantı, kusma, idrar miktarında azalma yakınmaları ile kliniğe başvurdu. Hastanın öyküsünde başka bir ilaç kullanımı ya da hastalık yoktu. Hastanın fizik incelemesinde ateş: 37 C, kan basıncı:160/70 mmHg, nabız: 80/dk, diğer bulguları normal idi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin (Hb):11 g/dl (N:12.2-16 g/l), trombosit sayısı 80 000/mm³ (142 000-424 000), aspartat aminotransferaz (AST) 27 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 17 IU/L, laktat dehidrogenaz (LDH) 1101 IU/L (N: 230-460), total bilirübin 26 mmol/L (N: 2-20) mg/dl, direk bilirübin 10 mmol/L (N:0-6), üre 243 mg/dl (N:10-40), kreatinin 14.4 mg/dl (N: 0.5-1.3), sodyum 143 mEq/L (N:135-145), potasyum 4.6 mEq/L (N: 3.5-5.5) idi. İdrar analizinde; pH: 5, dansite:1010, mikroskopik incelemede 5-6 eritrosit, 8-9 lökosit, nadir granüler silendirler mevcuttu. İdrar kültüründe üreme olmadı. Abdominal ultrasonografide bilateral büyük böbrekler tespit edildi. Oligürik akut böbrek yetmezliği düşünülen hastada antinükleer antikor (ANA), anti çift sarmallı DNA (Anti dsDNA), anti glomerül bazal membran antikor (antiGBM), antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), brusella aglütinasyon testi negatif, immünglobulinler ve kompleman düzeyleri normal sınırlardaydı.

Böbrek biyopsisi rifampisine bağlı akut tubulointerstisyel nefrit ile uyumlu gelen hastaya toplam 6 seans hemodiyaliz yapıldı, yatışının beşinci gününde idrar miktarı artan hasta, yatışının 15. gününde üre 110 mg/dl, kreatinin 1.9 mg/dl , trombosit sayısı 330 000/mm³ iken taburcu edildi. Hasta 1 ay sonra kontrole geldiğinde böbrek fonksiyon testleri normaldi.

OLGU 2: Yaklaşık 10 yıl önce brusella tanısı ile 3 ay Rifampisin 600 mg/gün, doksisisiklin 200 mg/gün tedavisi alan 56 yaşındaki kadın hastaya, halsizlik yakınması ile doktora başvurduğunda brusella ön tanısı ile aynı tedavi başlanmış. Tedavinin ilk gününde hastada saatler içinde sarılık, ateş, bulantı, kusma ve böğür ağrısı yakınmaları gelişmiş. Hastanemize tedaviye başladığımızın 5. gününde başvurduğunda; Fizik incelemede cilt soluk, ateş: 38.8 C, kan basıncı: 90/60 mm/Hg, nabız: 84/dk idi, bilateral kostovertebral açı hassasiyeti mevcuttu, diğer fizik muayene bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde Hb : 10.4 g/dl, trombosit sayısı 51 000/mm³, AST 169 IU/L, ALT 45 IU/L, LDH 6920 IU/L, retikülosit sayısı %3.2, T. bilirübin 28.9 µmol/L, D.bilirübin 12.6 µmol/L ve Direkt Coombs testi (+) idi. Abdominal USG'de bilateral büyük böbrekler tespit edildi. İdrar analizinde pH: 6.5, dansite: 1015, protein:150 mg/dl mikroskopik incelemede 10-12 eritrosit, 2-3 lökosit mevcuttu. Abdominal ultrasonografide bilateral ödemli böbrekler tespit edildi. Brusella aglütinasyon testi 1/80 titrede (+) idi, brusella enfeksiyonu için anlamlı kabul edilmedi. Hastada karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu, hemolitik anemi, trombositopeni ve ABY'nin rifampisine

sekonder olduğu düşünüldü. Klinik izlemde üre en fazla 283 mg/dl, kreatinin 5.9 mg/dl oldu, diyaliz ihtiyacı olmayan hastanın destek tedavisi ile yatışının 14. gününde, üre 44 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl'ye kadar düştü, trombosit sayısı, transaminazları, bilirübinleri LDH ve retikülosit düzeyleri normalleşerek taburcu edildi.

Tartışma

Tüberküloz ve brusella enfeksiyonlarının yaygın olması nedeni ile rifampisin ülkemizde sık kullanılan bir ilaçtır. Rifampisin tedavisi her gün kullanılarak sürekli uygulanabileceği gibi, haftada bir, iki, üç ya da beş kez olmak üzere aralıklı kullanılabilir, ya da belli bir süre ara verdikten sonra tekrar başlanabilir. Rifampisine bağlı nefrotoksisite hem sürekli, hem de aralıklı kullanımlarda gelişebilmektedir. De Vriese ve ark. Rifampisine bağlı ABY'ni histopatolojik olarak, akut tübüler nekroz, hızlı ilerleyen glomerulonefrit, interstisyel nefrit ve hafif zincir proteinürisi olmak üzere 4 alt grupta sınıflandırmıştır (5). Bu sınıflandırmada, akut tübüler nekroz özellikle ilacı aralıklı kullanan ya da belli bir süre kullandıktan sonra ilaçsız bir dönemi takiben tekrar tedaviye başlanan hastalarda en sık gözlenen patolojik bulgu iken, akut interstisyel nefrit ilacı sürekli kullananlarda nadir patolojik bulgu olarak bildirilmiştir. Covic ve ark. ile Muthukumar ve ark. ise ilacı aralıklı kullanan ya da belli bir süre kullandıktan sonra tekrar tedaviye başlanan hastalarda akut tübülointerstisyel nefriti rifampisin nefrotoksisitesinin en sık gözlenen patolojik bulgusu olarak bildirmişlerdir (2,3). Gerek akut tübüler nekroz, gerekse akut tübülointerstisyel nefrit tespit edilen ve daha önce rifampisin tedavisine maruz kalan olguların çoğunda böbrek patolojisine, ilaca tekrar başlanması ile birlikte saatler içinde gelişen ateş, titreme, miyalji, bulantı, kusma, karın ve böğür ağrısı gibi sistemik semptomlarla, Coombs hemolitik anemi, trombositopeni ve transaminazlarda yükselme gibi bulgular eşlik edebilmektedir (2-5). Bu hastalarda antirifampisin antikorlarının sıklıkla tespit edilmesi, fizyopatolojik olarak aşırı duyarlılık reaksiyonunun söz konusu olduğunu düşündürmektedir (6). İlacın alımından sonra saatler içinde ABY gelişmesinin hiperakut rejeksiyona benzer bir mekanizmayla gerçekleştiğine inanılmaktadır (3). Buna göre daha önce ilacın kullanımı ile oluşan rifampisin antikorları, tekrar rifampisin ile karşılaşıldığında antijen-antikor reaksiyonu ile kompleman aktivasyonuna yol açar ve hedef hücre hasarına neden olur. İmmün kompleks depolanması tübül epiteline ise akut tübüler nekroz, interstisyumda ise akut interstisyel nefrit ile sonuçlanır. Böbrek yetmezliği genelde oligürik olup, diyaliz gerektirebilse de olguların çoğunda tamamen düzelmeye gözlenir (2-5).

Rifampisine bağlı ABY'nin diğer formlarından hafif

zincir proteinürisi genellikle sürekli kullanımı takiben bir ay içinde ortaya çıkmakta, bu hastalarda antirifampisin antikörleri negatif olup, seyrek olarak bildirilmektedir (7,8). Rifampisine bağlı kresentik glomerulonefrit bugüne dek 5 olguda bildirilmiş, olguların 4'ünde ABY ilacın sürekli kullanımını takiben (3,9-11), birinde ise aralıklı kullanım sonucunda gelişmiştir (12). Rifampisine bağlı tanımlanan diğer nadir lezyonlar; papiller nekroz, akut kortikal nekroz ve minimal değişiklik hastalığıdır (13-15)

Sunumuzda, daha önce brusella tanısı ile rifampisin tedavisi uygulanan iki olguda da semptomlar ilacın tek doz alınmasından sonra ortaya çıkmıştır. Her iki hastada da böbrek yetmezliğine, böğür ağrısı, bulantı, kusma gibi sistemik semptomlarla trombositopeni, ikinci olguda Coombs (+) hemolitik anemi ve transaminaz yüksekliği eşlik etmekteydi. Olgulardan ilkinde trombositopeni düzeldikten sonra böbrek biyopsisi yapılırken, ikincisinde trombositopeninin daha ağır olması, böbrek yetmezliğinin daha hafif olması ve hızla düzelme eğilimi bulunması nedenleri ile yarar-zarar ilişkisi gözetenerek biyopsi yapılmadı. Anti-rifampisin antikörlerinin tayini ile rifampisine bağlı ABY tanısının güçlendirileceği düşünülmekle birlikte, bu tetkik ülkemizde rutin olarak uygulanan bir tanı yöntemi olmadığından bakılmadı.

Rifampisine bağlı akut böbrek yetmezliği ilk kez Poole ve ark. tarafından 1971 yılında olmak üzere (16), genellikle olgu sunumu şeklinde bildirilmişken, tüberkülozun sık görüldüğü Romanya'da 8 yıl içinde 60 olguda rifampisine bağlı ABY geliştiği ve akut böbrek yetmezlikli olguların %16.6'sını oluşturduğu bildirilmiş ve hastaların tümünde rifampisin tedavisinin tekrar kullanımına başlar başlamaz ABY gelişmiştir (2). Yine Romanya'da bir merkezde 24 yılda rifampisine bağlı ABY gelişen 92 olgu bildirilmiş, hastalarda en fazla böğür ağrısı (%76) olmak üzere, bulantı-kusma (%60.8), karın ağrısı (%52) gibi sistemik semptomların böbrek yetmezliğine yüksek oranlarda eşlik ettiği tespit edilmiştir (4). Anti rifampisin antikörlerinin %55.4 oranda tespit edildiği bu hastalarda Coombs (+) hemolitik anemi %93.3, trombositopeni %27, KCFT bozukluğu % 42 oranda tespit edilmiştir. Tüberküloz ve lepranın sık görüldüğü ve lepranın çoklu ilaç tedavisinde rifampisinin de kullanıldığı Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise 10 yıllık izlemde 25 (%2.5) hastada rifampisine bağlı ABY tespit edilmiştir (3). Bu hastalarda anemi ve trombositopeni %60, akut hepatit %32 oranda saptanmış, en sık gözlenen patern daha önce ilacı kullanan hastalarda tek doz alımından sonra gelişen ABY olarak bildirilmiştir.

Sonuç olarak, rifampisinin sık kullanıldığı ülkelerde artık rifampisine bağlı ABY hasta serileri bildirilmesine, bizim de aynı klinikte 2 ay içinde rifampisin kullanımına sekonder ABY geliştiği düşünülen 2 olguyu izlememizi eklediğimizde, bu ilaca bağlı böbrek yetmezliğinin çok da

seyrek olmadığı kanaatine vardık. Bu nedenle rifampisinin yaygın olarak kullanıldığı ülkemizde akut böbrek yetmezliğinin etiyojisi araştırılırken eşlik edebilen semptom ve bulgular da göz önüne alınarak bu ilacın kullanımının sorgulanması, ayrıca daha önce rifampisin kullanmış olan hastalarda ilaca tekrar başlarken endikasyonun iyi belirlenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. 1986 Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. WHO Tech. Rep. Ser 1986; 740: 1-132..
2. Covic A, Goldsmith David JA, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C, Covic M. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 924-9.
3. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi MA. Acute Renal failure due to rifampicin: A study of 25 patients. *Am J Kidney Dis* 2002 Oct; 40(4): 690-6.
4. Munteanu L, Golea O, Nicolicioiu M, Tudarache V: In Process Citation. *Pneumologia* 2002 Jan-Mar; 51 (1):15-20.
5. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH. Rifampicin associated acute renal failure: Pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108-15.
6. Tahan SR, Diamond JR, Blank JM, Horan RF. Acute hemolysis and renal failure with rifampicin-dependent antibodies after discontinuous administration. *Transfusion* 1985; 25: 124-7.
7. Winter RJ, Banks RA, Collins CM, Hoffbrand BI. Rifampicin induced light chain proteinuria and renal failure. *Thorax* 1984; 39: 952-3.
8. Kumar S, Mehta JA, Trivedi HL. Light-chain proteinuria and reversible renal failure in rifampin treated patients with tuberculosis. *Chest* 1976; 70: 564-5.
9. Hirsch DJ, Bia FJ, Kashgarian M, Bia MJ. Rapidly progressive glomerulonephritis during antituberculous therapy. *Am J Nephrol* 1983; 3: 7-10.
10. Murray AN, Cassidy MJ, Temlecamp C. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis. *Nephron* 1987; 46: 373-6.
11. Ogata H, Kubo M, Tamaki K, Hirakata, Okuda S, Fujishima M. Crescentic glomerulonephritis due to rifampin treatment in a patient with pulmonary atypical mycobacteriosis. *Nephron* 1998; 78: 319-22.
12. Yoshioka K, Satake N, Kasamatsu Y, Nakamura Y, Shikata N. Rapidly progressive glomerulonephritis due to rifampicin therapy. *Nephron* 2002; 90; 116-8.
13. Lai FM, Lai KN, Chong YW: Papillary necrosis associated with rifampicin therapy. *Aust NZ J Med* 1987; 17: 68-70.
14. Cochran M, Morrhead PJ, Platts M. Permanent renal damage with rifampicin. *Lancet* 1975; 1: 1428.
15. Kohno K, Mizuta Y, Yoshida T et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with rifampicin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1056-9.
16. Poole G, Stradling P, Worledge S. Potentially serious side effects of high-dose twice weekly rifampicin. *BMJ* 1971; 3: 343-7.

Geliş Tarihi: 19.03.2002

Yazışma Adresi: Dr. Yasemin ERTEN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji BD, ANKARA
yaserten@yahoo.com