

Tüberküloz Tedavisinde Hepatotoksisiteyi Artıran Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Ahmet Ursavaş, Esra Uzaslan, Dane Ediger, Funda Coşkun, Zekiye Yavuz
D.Ali Sağlam, Erkan Rodoplu, Feride Yıldız, Ercüment Ege, Nihat Özyardımcı
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

ÖZET

Tüberküloz tedavisi sırasında en sık karşılaşılan yan etki hepatotoksitedir. Dünyada tüberküloz insidansı arttıkça daha fazla sayıda hasta, antitüberküloz ilaçların ciddi hepatotoksik etkisine maruz kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hepatotoksisite oranını ve hepatotoksisite gelişimindeki risk faktörlerini belirlemektir. 1994-2002 yılları arasında kliniğimizde akciğer tüberkülozu tanısı koyduğumuz 116 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Transaminazların normalin üst sınırından yüksek olması, normalin üst sınırının 2 ve 5 katı yükselmesi kriter alındığında, hepatotoksisite oranı sırasıyla %17.2, %15.5 ve %8.6 idi. On hastanın (%8.6) tedavisi kesildi. İki hastada (%1.7) ilaç rejimi değiştirilmek zorunda kaldı. Hepatotoksisite açısından, genç ve yaşlı grup (60 yaş altı ve üzeri) ve iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Alkol ve Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) pozitifliği, hepatotoksisite için risk faktörü olarak bulundu.

Akciğer Arşivi: 2003; 4: 202-206

Anahtar Kelimeler: Antitüberküloz tedavi, hepatotoksisite

SUMMARY

The Determination of Risk Factors of Increasing Hepatototoxicity in Tuberculosis Treatment

The most common side effect during antituberculous treatment is hepatotoxicity. With the increasing incidence of tuberculosis worldwide, a greater number of patients are exposed to the risk of a potentially serious hepatotoxic effect by antituberculous drugs. The aim of our study is to determine hepatotoxicity ratio and risk factors for development of hepatotoxicity. Totaly 116 cases, who had been diagnosed as tuberculosis in our clinic between 1994-2002, were evaluated retrospectively. When the criterion was transaminase higher than upper limits of normal, two and five fold of upper limits of normal for hepatotoxicity, hepatotoxicity ratio respectively 17.2%, 15.5% and 8.6%. In 10 (8.6%) patients antituberculous treatment was interrupted. Treatment regimen had to be changed in 2 (1.7%) patients. There was no significantly different regarding to hepatotoxicity between older and younger patients (above and below 60 years old), or between two gender. Alcohol and positive Hepatitis B surface antigen (HbsAg) as a risk factors of hepatotoxicity were identified.

Archives of Pulmonary: 2003; 4: 202-206

Key Words: Antituberculosis treatment, hepatotoxicity

Giriş

Tüberküloz dünyanın bilinen en eski hastalıklarından birisidir. 18 ve 19. yüzyıllarda tüberküloz istirahat, temiz dağ havası ve diyet uygulamaları ile tedavi edilmekteydi. Bu tedavi yöntemlerinin hiçbir yan etkisi yoktu, ancak tedavi edici özellikte taşıyorlardı. Tüberküloz tedavisinin modern çağı 1945 yılında streptomisin (SM) keşfi ile başlamıştır. Daha sonra sırasıyla paraaminosalisilikasit (PAS), İzoniyazid (INH), pirazinamid (PZ), sikloserin (S), ethambutol (EMB) ve rifampisin (RIF) keşfedilmiştir (1).

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Ahmet Ursavaş
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve
Tüberküloz Anabilim Dalı, 16059 Görükle/ Bursa
Telefon:0-224-4428400-1726, Faks:0-224-4428149
Cep Telefonu:0-533-2825314
e-mail: ahmetursavas@hotmail.com

Yeni tüberküloz ilaçlarının keşfi ve kombine tedavilerin kullanımı ilaç toksisitesi sorununu beraberinde getirmiştir. Aktif akciğer tüberkülozlu hastaların etkin tedavisi için basillerin duyarlı olduğu en az 3 ilaç kombine olarak kullanılmalı ve ilaçlar düzenli alınmalıdır (2-4). Ancak tüberküloz tedavisinin üç temel ilacı olan, izoniyazid, rifampisin ve pirazinamid hepatotoksiktir. Bu nedenle hepatotoksisite, günümüzde tüberküloz tedavisinde en sık karşılaşılan ve en ciddi ilaç yan etkisidir (5). Tüberküloz ilaçlarının karaciğer üzerine etkisi, geçici transaminaz yüksekliğinden öldürücü yaygın karaciğer nekrozuna kadar değişen bir klinik spektrum oluşturmaktadır. Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksisite geliştiğinde hangi ilaçların ne zaman kesileceği, tedaviye ne kadar süre ara verileceği, ne zaman ve ne şekilde başlanacağı konusunda hala fikir birliği yoktur (6).

Çalışmamızın amacı; kliniğimizde antitüberküloz tedavi uygulanan aktif tüberkülozlu olgularda hepatotoksisite sıklığını, risk faktörlerini ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1994-Eylül 2002 tarihleri arasında, kliniğimizde aktif akciğer tüberkülozu tanısı ile antitüberküloz tedavi uygulanan hastalar, hepatotoksisite açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Kliniğimizde 5 mg/kg/gün INH, 10 mg/kg/gün RIF, 15 mg/kg/gün EMB, 25 mg/kg/gün PZ ve 15 mg/kg/gün SM rutin olarak en az 3 ilacın kombinasyonu ile uygulanmaktadır. Retrospektif incelemede, öncelikle aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin değerleri dikkate alınarak, hepatotoksisite gelişen olgular belirlendi. Serum transaminaz düzeyinin, hastanemiz biyokimya laboratuvarı tarafından belirlenen üst sınır değerlerin (AST:40 UI/L, ALT:43 UI/L), bilirubin ise 1.5 mg/dl'nin üzerinde olması, karaciğer toksisitesi olarak kabul edildi.

Hepatotoksisite gelişen olgularda; hepatotoksisiteye ait semptomlar (genel durumda bozulma, iştahsızlık, bulantı, kusma, sarılık), transaminaz ve bilirubin değerlerinin kaç kat yükseldiği, kaç günde normale döndüğü, bu sırada tüberküloz tedavisinin kesilip kesilmediği, tedavi protokolündeki değişiklikler ve viral hepatit serolojik testleri dosya bilgilerine göre kaydedildi. Hepatotoksisite gelişiminde rol oynadığı ileri sürülen risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla; hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen olguların, yaş, cinsiyet, alkol öyküsü, malnutrisyon açısından beden kitle indeksleri [BKİ:Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)], biyokimyasal parametreleri ve radyolojik bulguları karşılaştırıldı.

İstatistik analiz; biyoistatistik ana bilim dalında, SPSS programı ile Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanılarak yapıldı.

Tablo I: Tüberküloz tedavisi uygulanan hastalarda farklı değerler sınır kabul edildiğinde hepatotoksisite oranları.

Transaminaz yüksekliği sınır değeri	Hepatotoksisite gelişen olgu sayısı	
	n	%
Normal sınırların üzeri	20	17.2
2 kat ve üzeri	18	15.5
5 kat ve üzeri	10	8.6

Bulgular

Tüberküloz tedavisi almış olan 116 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Antitüberküloz tedavi uygulanan 116 hastanın, 79'u (%68.1) erkek ve 37'si (%31.9) kadın olup yaş ortalaması 48.8±18.6 (12-90 yaşları arasında) idi. Olguların 20'sinde (%17.2) transaminaz değerleri normalin üst sınırını aşmıştı. Olguların 18'inde (%15.5) transaminazlar normal değerlerin 2 katından fazla, 10'unda (%8.6) ise 5 katından fazla idi. Hepatotoksisite için normal değerlerin üzeri, 2 kat üzeri ve 5 kat üzeri, sınır değer olarak kabul edildiğinde karaciğer toksisite oranları Tablo I'de görülmektedir.

Serum transaminaz düzeylerinde yükselme olan 20 hastanın 13'ü (%65) erkek, 7'si (%35) kadındı. Tüberküloz tedavisi uygulanan 79 erkek hastanın 13'ünde (%16.4) ve 37 kadın hastanın 7'sinde (%18.9) hepatotoksisite saptandı. Cinsiyet ile hepatotoksisite gelişimi arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hepatotoksisite gelişen 20 olgunun yaş gruplarına göre dağılımı ise Tablo II'de gösterilmiştir. Yaş grupları arasında da hepatotoksisite gelişimi açısından istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen olguların; yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, beden kitle indeksleri (BKİ), albumin, sedimentasyon düzeyleri, radyolojik olarak kavite varlığı, hastanede kalma süreleri ve mortalite oranları açısından karşılaştırılması Tablo III'de gösterilmiştir. Hepatotoksisite gelişen olguların hastanede kalma süreleri, hepatotoksisite gelişmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde uzun idi ($p<0.05$). Ayrıca alkol kullanma öyküsü ve hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) pozitifliği oranı hepatotoksisite gelişen grupta yaklaşık 2 kat daha fazla görülmekteydi.

Tedavinin başlangıcı ile hepatotoksisite gelişmesi arasında geçen süre 11.9±7.6 (5-20) gün, transaminazların normale dönme süresi ise 8.25±5.13 (2-20) gün olarak saptandı. Tüberküloz tedavisi sı-

rasında transaminazların yükseldiği günlerin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Olguların %80'inde karaciğer toksisitesi tedavinin ilk 15 günü içerisinde geliştiği ve en sık tedavinin 5-14. günleri arasında görüldüğü belirlendi. Transaminaz yüksekliğine eşlik eden bilirubin yüksekliği 6 olguda (%30) mevcuttu. Bilirubin yüksekliği olan tüm olgularda direkt bilirubin düzeyinde artış saptandı. Tüberküloz tedavisine 10 olguda (%8.6) ara verilmiş, 2 olguda (%1.7) ise tekrarlayan transaminaz yüksekliği nedeniyle tedavi protokolünde değişiklik yapılmıştı. Hepatotoksisite gelişen grupta 2 olgu eksitus oldu. Her ikisinde de ölüm nedeni solunum yetmezliği

idi. Retrospektif incelememizde hepatotoksisiteye bağlı ölüm saptanmadı.

Tartışma

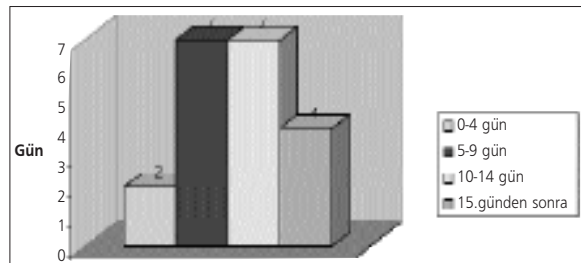
Günümüzde tüberküloz tedavisinde en temel prensiplerden birisi, kombine tedavi uygulamasıdır. Primer rezistansın kırılması, sekonder rezistansın önlenmesi, güçlü terapötik etkinlik sağlanması ve lezyonların sterilize edilmesi için en az üç major ilaçla tedaviye başlanmalıdır (2-4). Sıklıkla tedavi kombinasyonlarında yer alan INH, RIF ve PZ karaciğere toksik olup, tüberküloz tedavisini en sıklıkla

Tablo II: Yaş gruplarına göre hepatotoksisite oranları.

Yaş grupları	Tüberküloz tedavisi alan tüm olgular	Hepatotoksisite gelişen olgular	Hepatotoksisite gelişme oranı
20 yaş altı	8	2	%25.0
21-40 yaş	34	7	%20.5
41-60 yaş	43	6	%13.9
60 yaş üzeri	45	5	%11.1
Toplam	116	20	%17.2

Tablo III: Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen olguların karşılaştırılması.

	Hepatotoksisite gelişen olgular	Hepatotoksisite gelişmeyen olgular
Olgu sayısı	20 (%17.2)	86 (%82.8)
Yaş ortalaması	46.5±20.2	49.6±17.8
Alkol kullanımı	8 (%40)	24 (%25)
BKİ (kg/ m ²)	20.5±3.16	21.5±4.25
Albumin (gr/dl)	3.00±0.60	3.11±0.72
Sedimentasyon (mm/h)	71.8±35.4	67.1±35.7
Kaviteli tüberküloz	7 (%35)	28 (%29.1)
Hastanede kalma süresi	28.4±14.7	19.3±10.4*
Mortalite	2 (%10)	5 (%5.2)
*p<0.05		



Şekil 1: Antitüberküloz tedavi sonrası transaminaz yükselme sürelerinin dağılımı.

aksatan yan etki hepatotoksisitedir (5).

Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişme sıklığı ile ilgili farklı oranlar bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmayı hepatotoksisite kabul ederken, bazı araştırmacılar ise transaminaz yükselmesine bakmadan yalnızca hepatiti değerlendirmektedir (7). Dossing ve ark. (8) tüberküloz tedavisi uygulanan 752 hastanın 61'inde (%8) transaminaz yükselmesi saptamışlardır. Schaberg ve ark. (9) tüberküloz

tedavisi sırasında 519 olgudan 121'inde (%23) herhangi bir yan etki geliştiğini, en sık görülen yan etkinin ise %11 ile hepatotoksisite olduğunu bildirmişlerdir. Aktoğlu ve ark. (10) tarafından 5480 olgu üzerinde yapılan çalışmada, hepatotoksisite oranı %5.04 olarak bulunmuş ve literatürde ülkemiz için oranların %0.8-18 arasında olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda normal sınır değeri aşan karaciğer enzim yüksekliği %17.2, beş katın üzerinde yükselme ise %8.6 olarak saptandı.

Hepatotoksisite gelişiminde rol oynayan çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Yaş ile birlikte, sitokrom P450 mikst oksidaz enzim sisteminin aktivitesinin azalmasının ve azalan renal klirens nedeniyle ilaçların yarı ömrünün uzamasının, yaşlı hastalarda hepatotoksisite riskini arttıracakları ileri sürülmektedir. Sharma ve ark. (11) tüberküloz tedavisi uygulanan 346 olgudan 56'sında hepatotoksisite saptamış, ileri yaş, alkol kullanma öyküsü, düşük serum albumin düzeyi, radyolojik yaygınlık, HLA-DQA1 yokluğu ve HLA-DQB1 varlığı hepatotoksisite için başlıca risk faktörleri olarak tanımlamışlardır. Bazı çalışmalarda kadınlarda hepatotoksisitenin daha sık görüldüğü ve ağır hepatotoksisite riskinin kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8-10,12). Utkaner ve ark. (13) çalışmasında hepatotoksisite ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır. Ortaköylü ve ark. (14) çalışmasında ise hepatotoksisite sıklığı kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, yaş ile hepatotoksisite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen olgular arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptamadık.

Alkol kullanımı, karaciğer hastalığı öyküsü ve hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) pozitifliği, tüberküloz tedavisi sırasındaki hepatotoksisite için önemli risk faktörleridir (5-14). Özellikle viral hepatitin endemik olduğu ülkelerde hepatotoksisite gelişen olguların viral hepatit yönünden de değerlendirilmesi önerilmektedir (9,15). Ayrıca uyuşturucu bağımlılığı ve hepatit C virüs enfeksiyonu da hepatotoksisiteye zemin hazırlamaktadır (16). Kliniğimizde tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişen tüm olgularda rutin olarak hepatit belirteçleri incelenmektedir. Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen olgulardan %25'inde hepatit B yüzey antijeni pozitif olması nedeniyle, HbsAg pozitifliği anlamlı bir risk faktörü olarak değerlendirildi.

Tüberküloz hastalığının yaygınlığı, malnutrisyon ve

hipoalbuminemi varlığı hepatotoksisite gelişiminde risk faktörü olarak ileri sürülmektedir. Pande ve ark. (17), ileri yaş ve alkol kullanımının yanı sıra hipalbumineminin de hepatotoksisite için risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada hepatotoksisite gelişimi ile beden kitle indeksleri arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sharma ve ark. (11) ise serum albumin düzeyinin 3.5 gr/dl altında olmasının hepatotoksisite riskini 2.3 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda, hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen olguların albumin düzeyleri ve beden kitle indeksleri arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

İzoniyazide bağlı hepatotoksisite genellikle tedavinin ilk 4-8 haftasında ortaya çıkar. İzoniyazid ve rifampisin bir arada kullanıldığında ise karaciğer hasarı daha sık gelişmekte ve ilk 10 gün içerisinde ortaya çıkabilmektedir (18). İzoniyazid ve rifampisini birlikte kullanan olgularda hepatotoksisitenin genellikle ilk 1 ay içerisinde ortaya çıktığı ve tedavinin 2. ayından sonra ortaya çıkan hepatotoksisitenin kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir (7,14). Diğer çalışmalarda olduğu gibi olgularımızda hepatotoksisite ilk 1 ay içerisinde ve en sık 5-14.günler arasında ortaya çıkmıştı.

Hepatotoksisite gelişen olgulara yaklaşımla ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bazı yazarlar yalnız izoniyazid veya rifampisinin veya izoniyazid ile birlikte rifampisinin kesilmesini (12), bazıları ise tüm ilaçların kesilmesini önermektedir (6). Sorun ortadan kalktığında bazı yazarlar tüm ilaçların aynı anda tam doz başlanmasını (2), bazıları ise ilaçların teker teker başlanmasını önermektedir (6). Hepatotoksisite gelişen olgularımızda tüm ilaçlar kesilmiş ve sorun ortadan kalktıktan sonra ilaçlar tek tek başlanmıştır. Olgularımızdan yalnız %1.7'sinde tedavi protokolü değiştirilmiştir. Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite ölümcül seyrebilmektedir. İngiltere'de 1964-1996 yılları arasında hepatotoksisiteye bağlı 45 ölüm bildirilmiştir (19). Kliniğimizde tüberküloz tedavisi uygulanan olguların incelendiği 8 yıl içerisinde hepatotoksisite nedeniyle ölüm saptanmamıştır.

Tüberküloz tedavisi sırasında önemli sorun oluşturan hepatotoksisiteye yaklaşım konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bu alandaki karmaşayı sonlandırmak için ülkemizdeki çalışmaların sonuçlarını ve ülkemiz gerçeklerini de dikkate alarak, bir kılavuz hazırlanması gerektiği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Herzog H. History of tuberculosis. *Respiration* 1998;65:5-15.
2. Joint tuberculosis committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of the tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of The British Thoracic Society. *Thorax* 1990;45:403-8.
3. Kocabaş A. Tüberküloz Tedavisinin Temelleri. In:Kocabaş A (ed).Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. 1.Baskı Adana:Çukurova Üniversitesi Basımevi 1991:273-93.
4. Özkara Ş, Aktaş Z.Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Kılavuz. Ankara, 1999: 21-32
5. Ormerod LP.Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996;51:111-3.
6. Tahaoğlu K. Tüberküloz tedavisinde gelişen hepatotoksisiteye klinik yaklaşım. *ANKEM Dergisi* 1998;12:378-83.
7. Kiter G. Tüberküloz tedavisi ve hepatotoksisite. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48:259-65.
8. Dossing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: An 11 year study. *Tubercle and Lung Disease* 1996;77:335-40.
9. Schaberg T, Rebhen K, Lode H. Risk factors for side effect of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9:2026-30.
10. Aktoğlu S, Yorgancıoğlu A, Çırak K, etal. Clinical spectrum pulmonary and pleural tuberculosis: A Report of 5480 case. *Eur respir Dis* 1996;9:2031-5.
11. 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;166:907-8.
12. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, et al. Antituberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8:1384-8.
13. Utkaner G, Yılmaz U, Yalnız E, ve ark. İsoniazid, rifampin ve morfozinamid hepatotoksisitesinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 1999;47: 329-35.
14. Ortaköylü G, Baloğlu İ, Bahadır A, ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisite. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 1999;47:68-72.
15. Türkteş H, Ünsal M, Tülek M, Örüç O. Hepatotoksisite of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tubercle and Lung Disease* 1994;75:58-60.
16. Fernandez-Villar A, Sopena B, Vazquez R, et al. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2003;36:293-8.
17. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case control study. *Thorax* 1990;51:132-6.
18. Steel MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest* 1991;99:467-71.
19. Ormerod LP, Skinner C, Wales J. Hepatotoksisite of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996;9:2031-5.