

Tüberküloz Tedavisinde Sırasında Karaciğer Fonksiyon Testleri[¶]

LIVER FUNCTION TESTS DURING OF TUBERCULOSIS TREATMENT

Kürşat UZUN*, Bülent ÖZBAY*, Abdullah GÜLSÜN*, İsmail ZEHİR*

* Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, VAN

Özet

Antitüberküloz tedavi alan hastalarda en önemli yan etki hepatotoksisitedir. Bununla beraber tedavi alanlarda ilk ay içinde transaminazlarda geçici olarak yükselme meydana gelebilmektedir. Bu çalışmada antitüberküloz tedavi alan 58 hastanın tedavisiyle karaciğer transaminazlarının seyrini takip etmeyi amaçladık. Bu hastaların 4 (%6,9)'ünde bulantı-kusma gibi hepatotoksosite belirtileri ile birlikte transaminazlarında yükselmeden dolayı tedaviye ara verildi ve toksisite belirtisi olmayan 54 hastanın karaciğer fonksiyonları takip edildi. Bu 58 hastanın 41'i akciğer tüberkülozlu, 13'ü tüberküloz plörezili ve 4'ü tüberküloz lenfadenitli idi. Hastaların 35'i erkek, 23'ü kadın olup yaş ortalaması 32,3±15,6 idi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası 1, 3, 7, 15 ve 30. günlerde ALT, AST, total ve direkt bilirubin değerleri ölçüldü. Tedavi öncesi tüm hastaların transaminazları normal değerlerde idi. Ortalama karaciğer transaminaz değerleri tedaviden sonra 7. günde pik yapıktan sonra 15 ve 30. günlerde ortalama değerlerde düşme gözlemlendi. Tb tedavisi alan 54 hastanın 25(%46,3)'ünde toksisite belirtisi olmadan transaminaz seviyesinde yükselme gözlemlendi. Bu çalışmada transaminaz indeksi(Tİ); tedavi sonrası en yüksek transaminaz değerinin tedavi öncesi değerine oranı ile hesaplandı. Tİ 54 hastanın 6'sında Tİ ³5 idi. Bu 6 hastanın 2'sinde ise Tİ ³10 idi (tablo1). Transaminaz düzeyi yükselen hastaların hiçbirinde karaciğer toksisitesine ait belirti ve bilirubin düzeyinde anormallik yoktu.

Transaminazları yükselen 10 hastada ALT-AST değerleri normal sınırın 3-5 katı idi, fakat bu hastaların hiçbirinde hepatotoksosite belirtisi olmadığından tedaviye ara verilmeyip transaminaz takibi yapıldı. Tüm hastaların 30. günde transaminazları normal idi.

Sonuç olarak antitüberküloz tedavi alan ve hepatit markarları negatif olan hastalarda, karaciğer toksisite belirtileri olmaksızın meydana gelebilecek transaminaz yükselmelerinde tedavinin hemen kesilmemesi, hastaların takip edilmesi, transaminaz seyrine ve hepatotoksosite belirtilerine göre tedavinin kesilme kararının verilmesi düşüncesine vardık.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer fonksiyon testleri, Tüberküloz ilaçları

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:137-140

Summary

Hepatotoxicity is the most important side effect of antituberculosis drugs. However temporary elevations of transaminase levels are usually seen in the first month of the treatment. In this study course of transaminase levels and hepatotoxicity were evaluated in 58 patients (35 males, 23 females, mean age 32,3±15,6) with tuberculosis (41 pulmonary tb, 13 pleural tb, 4 lymphadenit tb). Treatment was stopped temporarily due to hepatotoxicity symptoms such as nausea, vomiting and transaminase elevation in four patients and these patients were excluded from the study.

Alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), total and direct bilirubin values were measured before and 1, 3, 7, 15, and 30 days after treatment. All patients had normal transaminase levels before the treatment. Mean transaminase value reached to maximum level at seventh day and returned to baseline at the 30 th day of the treatment. Twenty five patients(46,3%) had asymptomatic transaminase elevations. Transaminase index(TI) was calculated as the ratio of maximum transaminase value of treatment period over pretreatment value. Transaminase index(TI) was ³5 in six patients, two of these patients TI was ³10. None of these patients with transaminase elevations had symptoms of hepatotoxicity and elevated bilirubin levels.

In ten patients with transaminase elevation, ALT and AST values were about 3-5 fold of normal up levels. Treatment was not stopped in these patients, but transaminase levels were followed. All of the patients had normal transaminase levels at 30 th day of the treatment.

In conclusion, for patients receiving antituberculosis drugs, in the case of transaminase elevations without hepatotoxicity symptoms, with negative hepatitis markers, treatment need not be discontinued, patients must be followed up and cessation of therapy must be determined according to following transaminase values and hepatotoxicity symptoms.

Key Words: Liver function tests, Antituberculosis drugs

T Klin J Med Sci 1999, 19:137-140

Geliş Tarihi: 30.09.1998

Yazışma Adresi: Dr.Kürşat UZUN
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD, 65300 VAN

[¶] İkinci Yıllık Ulusal Toraks Kongresinde tartışmalı poster olarak sunulmuştur, 1998-Antalya.

T Klin J Med Sci 1999, 19

Tüberküloz (tb) gelişmemiş ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için halen büyük bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte kombine kemoterapi tüberküloz tedavisinde büyük bir etkinlik sağlamıştır. Anti tüberküloz te-

da vide kullanılan izoniazid (İNH), rifampisin (RİF) ve pirazinamid (PZA)'in en önemli yan etkilerinden biri de hepatotoksisitedir. Hepatotoksisite için ileri yaş, cinsiyet, kötü beslenme, karaciğer hastalığı, uygunsuz ilaç kullanımı, hepatit B, C ve HIV enfeksiyonu, ve alkol alınımı gibi çeşitli risk faktörleri ileri sürülmüştür (1,2). İNH ve RİF ile tedavi edilen hastaların Amerika Birleşik Devletlerinde %3'ünde, İngiltere'de %4'ünde hepatotoksisite görüldüğü bildirilmiştir (3). Geçici transaminaz yükselmesi genellikle tedavinin ilk haftalarında meydana gelir ve çoğu zaman tüberküloz tedavisini kesmeye gerek kalmadan spontan olarak normal düzeye gelir (3,4). Geçici transaminaz yükselmesi İNH profilaksisi alan çocuklarda %0-13.6 olarak bildirilmiştir. Bu asemptomatik geçici transaminaz yükselmesi yaş ile artar (5).

Bundan dolayı bu çalışmada karaciğer hastalığı, hepatit B ve alkol kullanım hikayesi olmayan tüberküloz hastalarında antitüberküloz ilaçların karaciğer fonksiyonlarına etkisini ve tedavinin kesilmesini gerektiren yükselmiş transaminaz değerlerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

1997-1998 yılları arasında yatarak tedavi gören yaş ortalaması 32±16 olan 58 (35 erkek, 23 kadın) tüberkülozlu hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalardan 4'ünde bulantı-kusma gibi hepatotoksisite belirtileri ile birlikte transaminazlarında aşırı yükselme meydana geldiğinden dolayı tedaviye ara verildi. Hastaların 41'i akciğer, 13'ü plevra ve 4'ü lenfadenit tüberkülozu idi. Akciğer tüberkülozunda tanı balgamda basilin gösterilmesi, plevra ve lenfadenit tüberkülozunda ise alınan biopsi materyalinde granülomatöz iltihabının saptanması ile konuldu. Hastaların hiçbirinde karaciğer hastalığı ve alkol kullanımı yoktu ve tümünde HBsAg negatif idi.

Tüm hastaların tedavisi İNH, RİF ve pirazinamid içeren tedavi kombinasyonundan oluşuyordu. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası 1, 3, 7, 15 ve 30. günlerde karaciğer transaminazları (AST, ALT), total ve direkt bilirubini ölçüldü. Karaciğer transaminaz değerleri 40 U/L'nin üstündekiler anormal kabul edildi.

Bu çalışmada transaminaz indeksi(Tİ) Brande ve ark.nın tanımlamış olduğu formül ile hesaplandı

(Tİ: en yüksek transaminaz değerinin tedavi öncesi değerine oranı) (6). Çalışmamızda Tİ; tedaviye başladıktan sonra, bir aylık dönem içinde en yüksek transaminaz değeri tedavi öncesi normal değere oranlanarak hesaplandı.

Tüm parametreler ticari kit kullanarak RA-XT marka otoanalizör ile ölçüldü. Çalışmanın istatistikleri SPSS hazır istatistik programı kullanılarak "t testi" ile yapıldı.

Sonuçlar

Hastaların transaminaz indekslerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi tüm hastaların transaminaz ve diğer parametreleri normal idi. Tedaviye başladıktan sonra 4 (%6,9) hastada (yaşları 21-28 arasında) hepatotoksisite belirtileri (bulantı-kusma) ile birlikte transaminazlarda yükselme meydana geldi ve tedaviye ara verildi. Tedaviye ara verilen 4 hastanın transaminazları 7. günde yükselmeye başladı, 15. günde hepatotoksisite belirtileri (bulantı-kusma) ile birlikte transaminaz değerleri normalin 5-8 katına ulaştı. Tedaviye ara verildikten 10-15 gün sonra transaminazları normale indi ve düşük dozlarda İNH ve RİF başlandı ve tedrici olarak doz artırılarak tekrardan antitüberküloz tedavisine başlanıldı.

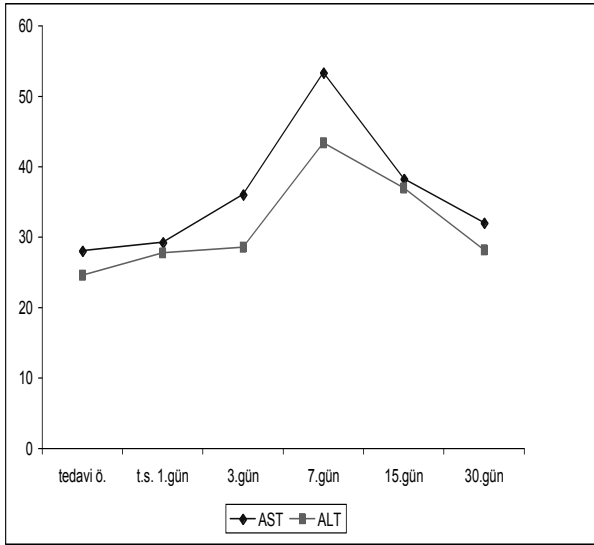
Tedavisine ara verilmeyen 54 hastanın tedaviden sonra birinci günde ortalama transaminaz seviyelerinde yükselme başladığı, 7. günde en yüksek değere ulaştığı ve sonra düşmeye başladığı gözlemlendi (Şekil 1). Tedavi öncesi ile 7. gün ortalama transaminaz değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu (p>0.05).

Tb tedavisi 54 hastanın 25 (%46,3)'inde toksisite belirtisi olmadan transaminaz seviyesinde yükselme gözlemlendi. Bunların 12'sinde birinci

Tablo 1. Hastaların transaminaz indeksine (Tİ*) göre dağılımı

Tİ	n
1↓	2
1-5	46
5-10	4
10-	2

* Tedavi sonrası bir aylık dönem içindeki en yüksek transaminaz değerinin tedavi öncesine oranı



Şekil 1. Tedavi öncesi ve tedavi süresince ortalama transaminaz seviyeleri

günde, yedisinde 3.günde, 2'sinde 7. günde ve 4'ünde 15. günde transaminaz seviyeleri yükseldi. Hastaların 12'sinde AST-ALT, 7'sinde sadece AST ve 6'sında ALT yükseldi. Bu hastaların 4'ü 3. günde, 8'i 7. günde ve 14'ü 30. günde normale geldi. Transaminaz indeksi (Tİ) hesaplandığında 54 hastanın 6'sında Tİ ≥ 5 idi. Bu 6 hastanın 2'sinde ise Tİ 10 ila 15 arasındaydı (Tablo 1). Tedaviye ara verilen 4 hastanın Tİ değerleri ise 15-20 arasında olup beraberinde hepatotoksisite belirtileri vardı.

Transaminaz düzeyi normalin üzerine yükselen hastaların hiçbirinde karaciğer toksisitesine ait belirti ve bilirubin düzeyinde anormallik yoktu. Transaminazları yükselen 10 hastada ALT/AST değerleri normal sınırın 3-5 katı idi, fakat bu hastaların hiçbirinde hepatotoksisite belirtisi yoktu.

Tartışma

Tüberküloz günümüzde hala önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte İNH ve RİF'nin kullanılması tedavide yüksek etkinlik sağlamıştır. Bununla birlikte standart tb tedavisinde kullanılan İNH, RİF ve PZA'nın en önemli yan etkilerinden biri karaciğer toksisitesidir. Tb tedavisinde ilaçlara bağlı hepatit gelişmesi durumunda ilaç kullanımında yapılacak değişiklikler sorun oluşturmaktadır (7,8).

Brande ve ark. tb ilaçlarına bağlı transaminaz düzeylerindeki yükselmenin (n:36), yaşlı hastalar-

da (%38), genç hastalardan (%18) daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada 36 hastanın 14'ünde Tİ 1-5, 22'sinde Tİ > 5 idi. Bu 22 hastanın 13'ünde herhangi bir karaciğer toksisite belirtisi olmadan ilk ay içinde meydana gelen transaminaz yükselmelerinde (Tİ:5-10) tedavi kesilmemiş ve transaminaz takibi yapılmış olup sadece karaciğer toksisite belirtisi olan (%7) ve beraberinde belirgin transaminaz artışı olanlarda (Tİ:5-74) tedavi kesilmiştir (6). Bizim çalışmamızda tedavinin 1, 3, 7, 15, 30. günlerinde transaminaz takibi yapılmış olup yaş ortalaması 32 olan hastaların %46,3'ünde toksisite belirtisi olmadan transaminaz yükselmesi meydana gelmiştir. Sadece hastaların %6,9'da belirtiler (bulantı-kusma) ile birlikte artış olduğundan tedaviye ara verildi. Brande ve ark. çalışmalarında en yüksek transaminaz değerini tedavi öncesi değerine oranlamış (transaminaz indeksi (Tİ)) ve bu değer 5'den fazla veya eşit bulunmasını biyokimyasal olarak hepatotoksisite göstergesi olarak tanımlamışlardır. Tİ'nin toksisite belirtisi ile birlikte olduğunda tedavinin kesilmesi gerektiğini, toksisite belirtisi olmayanlarda tedavinin kesilmesine gerek olmadığını savunmuşlardır (6). Bizim çalışmamızda da Tİ oranlarına bakıldığında karaciğer toksisite belirtisi olmadan %11,1 (n:6) hastada Tİ ≥ 5 idi. Tedaviye ara verilen 4 hastada Tİ değerleri 15-20 arasında idi.

Parthasarathy ve ark. günlük olarak RİF ve İNH kullanan hastalarda hepatotoksisite sıklığını tb menenjitli çocuklarda %16-39, vertebra tb'lularlarda %10 ve akciğer tb'lularlarda %2-8 olarak bulmuşlardır. Bu hastalarda hepatotoksisitenin ilk ay içinde meydana geldiği bildirilmiştir (9). Bizim çalışmada hastalar erişkin olup hepatotoksisite sıklığı %6,9 idi. Hepatotoksisite gelişen 4 hastadan 3 (%7,3)'ü akciğer tb, biri (%7,6) plevra tb idi. Bu hastalarda hepatotoksisite tedavinin ikinci haftasında ortaya çıkmıştır.

Lal ve ark.nın çalışmalarında transaminaz düzeylerinin en erken tedavinin 2. haftasında yükselmeye başladığını göstermişlerdir (10). Bizim çalışmada transaminaz düzeyleri hastaların 12'sinde birinci günde, 7'sinde 3.günde, 2'sinde 7.günde ve 4'ünde 15. günde yükselmeye başladı.

Byrd ve ark. transaminaz alt değerini 20 IU/ml olarak 222 hastanın %22,2'sinde tedavi esnasında transaminazlarda yükselme meydana geldiğini ve

64 hastada transaminazların alt değerinin 5 katı yükseldiğini, bunların da 47'sinde karaciğer toksisitesi olmadığını ve 17'sinde ise belirtiler ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Byrd ve ark. bu 64 hastada tedaviye ara vermişlerdir (11). Beaudry ve ark. tb kemoproflaksisi için İNH alan çocukların tedaviden sonra 2. ayda %6,8'inde transaminaz düzeyinin 50-95 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastaların sadece 4'ünde transaminaz düzeyi 95'den fazla olduğu için tedaviye ara verilmiştir (12). Bizim çalışmada alt sınır 40 U/L alınmış olup %43,6 hastada transaminazlar tedavi esnasında yükselmiş olup, bunların 10'unda alt sınırın 3-5 katı yükselme meydana gelmiştir. Fakat bu hastaların hiçbirinde karaciğer toksisitesine ait belirti yoktu, bu yüzden tedavilerine transaminaz takibi yapılarak devam edildi. Sadece 4 (%6,9) hastada tedaviye ara verildi ve transaminaz düzeyleri normalin 5-8 katı idi.

Türktaş ve ark. tb ilaçlarına bağlı hepatotoksisitede viral hepatitlerin rolünü araştırmış olup tb tedavisi alan hastaların %8,1 (n:57)'inde hepatotoksisite geliştiğini ve bunların %10,5 (n:6)'inde HbsAg-%7 (n:4)'sinde HCV bulunduğunu göstermişlerdir (13). Ungo ve ark. 128 hastanın 32 (%25)'sinde anormal transaminaz düzeyi saptadığını ve 32 hastanın 22'sinde hepatotoksisite geliştiğini bildirmişlerdir. Hepatotoksisite gelişen 22 hastanın 12'sinde HCV, 5'de HbsAg ve 12'sinde HIV pozitif idi (2). Bizim çalışmamızda hepatotoksisite gelişme oranı %6,9 olup hastaların hepsinde hepatit markırları negatif idi.

Sonuç olarak çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ile birlikte, karaciğere toksik etkileri olan tb ilaçlarının kullanımına bağlı olarak transaminazlarda geçici yükselme meydana gelebilmektedir. Bundan dolayı karaciğer toksisite belirtileri olmaksızın meydana gelebilecek transaminaz yükselmelerinde hepatit markırları negatif hastalarda tedavinin kesilmemesi, hastaların takip edilmesi ve transaminaz seyrine göre tedavinin kesilme kararının verilmesi düşüncesine

vardık. Ayrıca bu çalışmada hasta sayısının az ve tüm hastalarda hepatit markırlarının negatif olmasından dolayı daha ayrıntılı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Pande JN, Singh SPN, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51:132-6.
2. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein 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(6): 1871-6.
3. Ormerod LP, Skinner C, Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996;51:111-3.
4. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
5. Palusci VJ, O'Hare D, Lawrence RM. Hepatotoxicity and transaminase measurement during isoniazid chemoprophylaxis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 144-8.
6. Brande PV, Steenbergen WV, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1705-8.
7. Steele MA, Burk RF, DesPrez M. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin(a meta analysis). *Chest* 1991; 99: 465-71.
8. Gangadharam P. Isoniazid, rifampin, and hepatotoxicity. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 963-5.
9. Parthasarathy R, Sarma GR, Janardhanam B, Ramachandran P, Santha T, et al. Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamid. *Tubercle* 1986; 67: 99-108
10. Lal S, Singhal SN, Burley DM, Crossley G. Effect of rifampicin and isoniazid on liver function. *B M J* 1972; 1: 148-50.
11. Byrd CRB, Horn BR, Solomon DA, Griggs GA. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. *JAMA* 1979; 241(12): 1239-41.
12. Beaudry PH, Brickman HF, Wise MB, MacDougall D. Liver enzyme disturbances during isoniazid chemoprophylaxis in children. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 581-4.
13. Türktaş H, Unsal M, Tulek N, Oruç O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy(rifampicin, isoniazid and pyrazinamid) or viral hepatitis. *Tuber Lung Dis* 1994; 75(1): 58-60.