

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN HEPATOTOKSİSİTE SEMPTOMLARININ KLİNİK ÖNEMİ

Erkan CEYLAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

ÖZET

Çalışmamızda Bingöl Verem Savaş Dispanseri'nde Ocak 1999-Haziran 2001 tarihleri arasında tüberküloz tedavisi başlanılan 115 olgu hepatotoksisite semptomları ve bunların klinik önemi açısından retrospektif olarak analiz edildi.

Olguların 23'ünde çeşitli düzeylerde transaminaz değerlerinde yükselmeler saptanmış, 8'inde tüberküloz tedavisinin kesilmesini gerektiren toksik hepatit gelişirken 15'inde transaminazlar izleme normale dönmüştür. Olgularımızda tedavi başlangıcında tedaviye bağlı olarak %30'unda iştahsızlık, %30'unda halsizlik, %30'unda bulantı, %30'unda epigastrik hassasiyet, %23'ünde kusma, %12'sinde sağ hipokondriumda ağrı ve %1.7'sinde sarılık tespit edildi.

Toksik hepatitli olgular, transaminaz değerlerinde geçici yükselme görülen olgular ve transaminaz değerleri normal olan olgular hepatotoksisite semptomları açısından karşılaştırıldığında 3 grup arasında aynı oranda anlamlı farklılık izlendi ($p<0.001$). Bu veriler, hastalara ait semptomların geçici transaminaz yüksekliliği ve toksik hepatit ayırımında önemli bir kriter olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak hastaların hepatotoksisite semptomları açısından bilgilendirilmesi hepatotoksisiteye karşı alınabilecek en etkili önlem olacaktır. Ayrıca gelişebilecek hepatotoksisite semptomları dikkatle değerlendirmeli ve hepatotoksisite semptomları varlığında hastalar yakın takibe alınmalıdır. Sağ hipokondrium hassasiyeti varlığında ise hastanın toksik hepatit tablosu içinde olabileceği düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: hepatotoksisite, tüberküloz tedavisi

SUMMARY

The Clinical Importance of Symptoms of Hepatotoxicity occurring during Tuberculosis Treatment

115 cases who started antituberculosis treatment at Bingöl Tuberculosis Dispensary between January 1999 and June 2001 were included. The symptoms of hepatotoxicity and their clinical importance were analysed retrospectively. In 23 cases increases in serum transaminase levels were reported. In 8 of these 23 cases toxic hepatitis developed and the treatment was interrupted. In 15 of these 23 cases serum transaminase levels returned to normal levels. At the beginning of treatment anorexia (30%), fatigue (30%), nausea (30%), epigastric tenderness (30%), vomiting (23%), pain in the right hypocondrium (12%) and jaundice (1.7%) were reported by the patients. Regarding the symptoms of hepatotoxicity, equal statistically significant difference was reported among the cases with toxic hepatitis, the cases whose serum transaminase levels increase temporarily and the cases with normal serum transaminase levels ($p<0.001$). This finding suggests that symptoms of the patients might be an important clue in differentiating

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Erkan CEYLAN, Yenişehir mah. 8. sk. Cemal Güllüoğlu apt. K:5 D:11 63300 ŞANLIURFA

Tel: 0 414 3141170-1119 Fax: 0 414 3151181

e-mail: dreckanceylan@yahoo.com

Alındığı tarih:08.04.2004, kabul tarihi: 04.08.2004

toxic hepatitis from transitional transaminase elevation.

In conclusion, informing the patients about the symptoms is very important in preventing hepatotoxicity. Symptoms of hepatotoxicity should be evaluated carefully and patients should be followed closely once they become symptomatic. Tenderness of the right hypocondrium should alert the clinician about the possible presence of toxic hepatitis.

Key words: *hepatotoxicity, tuberculosis treatment*

GİRİŞ

Bugüne kadar birçok ilaç, kimyasal ajan ve bitkisel kökenli ilacın 600'den fazlasının karaciğer hasarına yol açtığı bildirilmiştir. Tüm dünyada ilaç yan etki reaksiyonları arasında ilaca bağlı karaciğer hastalığı görülme oranı %3-9 arasındadır⁽¹⁾.

Tüberküloz tedavisinde ilaçların toleransı önemli bir sorundur. Tüberküloz tedavisindeki en önemli yan etki hepatotoksisitedir. Tüberküloz tedavisinin vazgeçilmez 3 ilacı olan izoniyazid (INH), rifampisin (RIF) ve pirazinamid (PZA) hepatotoksik ilaçlar olup, birlikte kullanıldıklarında birbirlerinin hepatotoksik etkilerini arttırmaktadırlar⁽²⁻⁴⁾.

Çalışmamızda tüberküloz tedavisine bağlı hepatotoksisite semptomları gösteren olgularla göstermeyen olgulardaki transaminaz değerlerini karşılaştırarak, hepatotoksisite semptomlarının klinik önemini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bingöl Verem Savaş Dispanseri'nde Ocak 1999-Haziran 2001 tarihleri arasında tüberküloz tedavisi başlanılan, düzenli muayene, tetkik ve takipleri yapılabilen 115 olgunun dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hepatotoksisite semptomlarından iştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, epigastrik hassasiyet, sağ hipokondrium hassasiyeti, sarılık verileri değerlendirmeye alındı. Transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katından fazla ya da başlangıç değerinin beş katından fazla artış varsa⁽⁵⁾ ilaç kesmeyi gerektiren hepatotoksisite (toksik hepatit), bu değerlerin altındaki değerler ilaç kesmeyi gerektirmeyen yükselmeler olarak kabul edildi. Transaminazlardaki yükselme ile hepatotoksisite semptomları, yaş, cinsiyet, uzun süreli alkol kullanımı, karaciğer ve safra yolu hastalığı gibi risk faktörleri

arasındaki ilişki değerlendirildi. Olguların tedaviden 1 gün önce, tedaviden 1 hafta ve 1 ay sonra ölçülen transaminazları değerleri değerlendirilmeye alındı.

İstatistiksel Yöntem

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri "SPSS 10.0 for Windows" paket programı kullanılarak Student's t test, c2 ve korelasyon testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

İncelemeye alınan 115 olgunun, 66'sı (%57.4) erkek, 49'sü (%42.6) kadın olup yaş ortalamaları 35±9 idi. Erkek olguların yaş ortalaması 34±9, kadın olguların yaş ortalaması 37±1 yıl idi. Toksik hepatit gelişen olguların 5'i erkek 3'ü kadın olup, yaş ortalamaları 52±7 yıl idi. Transaminaz değerlerinde geçici yükselme olan olguların 9'u erkek, 6'sı kadın olup, yaş ortalamaları 39±5 yıl idi. Transaminaz değerleri normal olan olguların 54'ü erkek, 38'i kadın olup, yaş ortalamaları 32.7±8.1 yıl idi. Toksik hepatit gelişen olgularda kadın ve erkekler arasında toksik hepatit gelişim sıklığı yönünden anlamlı farklılık saptanmadığı gibi (p>0.05), geçici transaminaz değer yüksekliği gösteren olgularda da kadın ve erkekler arasında transaminaz değer yüksekliği açısından anlamlılık saptanmamıştır (p>0.05).

Toksik hepatit gelişen olgularla geçici transaminaz yüksekliği gösteren ve transaminaz değerleri hiç yükselmeyen olguların yaş ortalamaları arasında (p<0.001, p<0.001) ve geçici transaminaz yüksekliği gösteren olgularla, transaminaz değerleri hiç yükselmeyen olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir (p<0.001). Olgu grupları genel olarak değerlendirildiğinde, olgularımızda yaşla birlikte toksik hepatit sıklığı

Tablo I: Yaş grupları ve cinsiyete göre transaminaz yüksekliklerinin değerlendirilmesi (%), (n)

Yaş (Yıl)	Olgu n (kadın-erkek)	Toksik Hepatit			Transaminaz Yükselmesi		
		Kadın (n-%)	Erkek (n-%)	Toplam (n-%)	Kadın (n-%)	Erkek (n-%)	Toplam (n-%)
<20	5 (3+2)	0	0	0	0	0	0
20-34	50 (24+26)	0	0	0	2(8.3)	0	2(4)
35-49	54 (21+33)	2(9.5)	3(9.1)	5(9.1)	4(19.0)	9(27.3)	13(24.1)
50-64	4 (0+4)	0	2(50)	2(50)	0	0	0
>65	2 (1+1)	1(100)	0	1(50)	0	0	0
Toplam	115 (49+66)	3(6.1)	5(7.6)	8(7.6)	6(12.2)	9(13.6)	15(13)

artarken, cinsiyet farkıyla toksik hepatit arasında ilişki gösterilememiştir (tablo 1).

Olguların tümüne ilk 2 ay; izoniyazid(INH), rifampisin(RIF), pirazinamid(PZA) içeren ilaç kombinasyonuna ek olarak, 108(%94)'ine etambutol(EMB), 7(%6)'sine streptomisin (SM) verilmiştir. Olgularımızın hiçbirinde transaminaz değerlerini arttıracak uzun süreli alkol kullanımı veya kronik karaciğer ve safra yolları hastalığı saptanmadı.

Tedavi başlangıcı sonrasında tedaviye bağlı olarak olguların 35'inde iştahsızlık, halsizlik, epigastrik hassasiyet, 29'un da bulantı, 24'ünde kusma ve 18'inde sağ hipokondrium da ağrı, 2'sinde sarılık tespit edildi. Hepatotoksisite semptomları ile transaminaz değerlerine ait veriler tablo 2'de gösterilmiştir. Transaminaz değerleri yükselmeyen fakat tedavi sonrası hepatotoksisite semptomları veren 7 olgunun anamnezinde daha öncesinde bilinen geçirilmiş veya aktif peptik ülser anamnezi mevcuttu.

Tablo II: Hepatotoksisite semptomları ve transaminaz değerlerine göre olguların değerlendirilmesi n-(%)

	Toksik Hepatit Olguları n=8	Geçici Transaminaz Yükselmesi	Normal Transaminaz Değerli Olgular	Toplam
		n=15	n=92	n=115
İştahsızlık	8-(100)	15-(100)	13-(12)	35-(30)
Halsizlik	8-(100)	15-(100)	13-(12)	35-(30)
Bulantı	8-(100)	15-(100)	12-(11)	34-(30)
Kusma	8-(100)	15-(100)	3-(3.3)	26-(23)
Epigastrik hassasiyet	8-(100)	15-(100)	13-(12)	35-(30)
Sağ hipokondrium hassasiyeti	8-(100)	6-(40)	0-(0)	14-(12)
Sarılık	2-(25)	0-(0)	0-(0)	2-(2)

Tedavi öncesi transaminaz değerleri normal olan olguların 1 hafta sonra yapılan biyokimyasal ölçümlerinde 23 olguda transaminaz değerlerinde

yükselmeler saptanmış olup, bu olguların 8'inde transaminaz değerleri tüberküloz ilaçlarının kesilmesini gerektirecek düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. Transaminaz değerlerinde geçici yükselme saptanan 15 olgu tüberküloz tedavileri değiştirilmeden takip edilmiş ve transaminaz değerleri izlem ile normal değerlerine gerilemiştir. Toksik hepatit gelişen olgularda antitüberküloz ilaçların hepsi kesilmiş ve beraberinde tedavi için herhangi bir ilaç verilmemiştir. Transaminaz değerleri normal sınıra ulaşan olgulara tedavi aynı ilaç ve aynı dozlarda başlanmıştır. Birinci ay sonunda yapılan kontrollerde ise tüm olguların transaminaz değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Hepatotoksisite gelişen olgularda enzim yüksekliği tedavi başlangıcından medyan 8 gün sonra ortaya çıkmış ve tedavileri kesilen bu olguların medyan 7 gün sonra enzimleri normal düzeye düşmüştür.

İlaçları kesilen 8 olgunun 7'sine ilaçları tam doz olarak, 1'ine ise ileri derece genel durum bozukluğu, kaşeksi ve hepatotoksisite dışı gastrointestinal sorunlar ve tedaviyi istememesi nedeniyle kademeli olarak başlanılmıştır. Her iki grupta da ilaçların yeniden kesilmesini gerektirecek sorun yaşanmamıştır.

TARTIŞMA

Tüberküloz tedavisinde ilaçların toleransı ve yan etkileri önemli bir sorundur. İlaçların neden olduğu sorunlar basit cilt döküntülerinden nörolojik semptom ve bulgulara, hafif transaminaz yükselmelerinden toksik hepatitten ölüme kadar değişen bir spektrum göstermektedir⁽²⁾.

Kısa sürede ilaca bağlı karaciğer hasarı fark edildiği zaman ilacın kesilmesi ile akut hepatosellüler hasar geri dönüşümlüdür ve kronik bir sekel kalmaksızın

iyileşme görülür. İlaça bağlı karaciğer hasarına bağlı ölümlerde hepatosellüler hasarın derecesi önemlidir⁽¹⁾. Bizim çalışmamızda 23(%20) olguda hepatotoksisite gelişmiş olup, bunların 8(%7)'inde toksik hepatit gelişmiştir. Geçici transaminaz yükselmesi olan grupta transaminaz değerleri izleme kendiliğinden, toksik hepatitli olgularımızda ilaç kesimi sonrasında transaminaz değerleri normale dönmüş olup her iki grupta tüberküloz tedavisi başarıyla tamamlanmıştır. Tüberküloz tedavisinin vazgeçilmezleri INH, RIF, PZA birbirlerinin hepatotoksik etkilerini arttırmaktadır⁽⁶⁾. INH'e bağlı hepatit insidansı, diğer ilaçların eşzamanlı verilmesi ve INH dozunun artması ile doğru orantılıdır⁽⁷⁻⁹⁾. INH koruyucu tedavisi alan kişileri kapsayan büyük bir çalışmada olguların %13.3'ünde transaminaz düzeyi ortalama değerleri normalden yüksek bulunmuştur⁽⁷⁾. INH ve RIF'nin birlikte kullanıldığı başka bir çalışmada transaminaz yüksekliği oranı %35 oranında bulunmuştur⁽¹⁰⁾. INH monoterapisi alan kişilerde anlamlı toksik hepatit gelişimi ile ilgili yapılan iki çalışmada %0.59 ve %0.46 oranında hepatit gelişimi saptanmış olup, her iki büyük seride, toksik hepatit insidansı yaş ile yavaş bir şekilde artmış ve 65 yaş civarında bu oranlar %2.5 ile %3.5'a çıkmıştır^(5,8). Steele ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁽¹¹⁾ toksik hepatit gelişme oranları tek başına INH'ın kullanıldığı grupta %0.55, RIF'nin olmadığı INH ve diğer ilaçların olduğu grupta %1.61, INH+RIF± diğer ilaçlardan oluşan grupta %2.55, INH olmayan RIF ± diğer ilaçların olduğu grupta %1.1 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 108(%94) olguya INH, RIF, PZA, EMB, 7(%6) olguya INH, RIF, PZA, SM başlanılmış olup, INH, RIF, PZA, EMB verilen olguların 13'ünde geçici transaminaz yüksekliği, 7'sinde toksik hepatit gözlenirken, INH, RIF, PZA, SM verilen olguların 2'sinde transaminaz yüksekliği, 1'inde toksik hepatit gözlenmiştir. Transaminaz yüksekliği ve toksik hepatit gelişimi açısından INH, RIF, PZA, EMB ve INH, RIF, PZA, SM tedavisi alan gruplar arasında anlamlılık saptanmamıştır(p>0.05).

Konağa ait risk faktörlerinin varlığı ilaca bağlı karaciğer hastalığı riskini de artırır^(12,13). Olgularımızda kronik alkol kullanımı, kronik karaciğer hastalığı, geçirilmiş viral enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık, gebelik, malign neoplazma gibi risk faktörlerinin hiçbirisi

bulunmamaktaydı.

Hepatotoksisite sıklıkla tedavinin ilk aylarında ortaya çıkmaktadır. Riska ve arkadaşları⁽⁸⁾ yaptıkları bir çalışmada transaminaz yüksekliği ve toksik hepatit gelişimini en sık ilk 8 hafta içinde gördüklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda hepatotoksisite gelişen olgularda enzim yüksekliği tedavi başlangıcından medyan 8 gün sonra ortaya çıkmış ve tedavileri kesilen bu olguların medyan 7 gün sonra enzimleri normal düzeylere düşmüştür. Literatürde tedavi başlangıcı ile hepatotoksisite gelişme arasındaki süre 11-21 gün arasında değişirken, transaminazların normale dönme süresi 11-18.8 gün arasında bulunmuştur⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerler literatür bilgisine göre daha düşük bulunmuştur. Bu da olgularımızda hepatotoksisite için ek bir risk faktörünün olmamasına bağlanmıştır.

İştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, myalji, sağ hipokondrium ağrısı gibi bulgularla karakterize prodrom belirtiler genel olarak hepatitleri, sıklıkla da toksik ve viral hepatitleri düşündürmelidir⁽²⁾. Olgularımız; iştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, epigastrik hassasiyet açısından değerlendirildiğinde; toksik hepatit ve geçici transaminaz yüksekliği gelişen olgu grupları ile normal transaminaz seviyelerine sahip kişiler arasında istatistiksel anlamlılık vardı(p<0.001, p<0.001). Sarılık ve sağ hipokondrium hassasiyeti açısından olgular değerlendirildiğinde; toksik hepatitli olgularla, geçici transaminaz yüksekliği gelişen olgular ve normal transaminaz değerlerine sahip olgular arasında istatistiksel anlamlılık vardı(p<0.001, p<0.001). Bu veriler, hastalara ait semptomların geçici transaminaz yüksekliği ve toksik hepatit ayırımında önemli bir kriter olabileceğini göstermiştir. Hepatotoksisiteye ait tüm semptomlar transaminaz değerleri normal olan gruba göre, geçici transaminaz yükselmesi gösteren ve toksik hepatitli grupta belirgin yüksek bulundu. Buna göre semptomların yakın takibi transaminazların yükselmesi hakkında bize değerli bilgiler vermektedir. Sağ hipokondrium hassasiyeti ve sarılık ise özellikle toksik hepatit gelişimi için daha uyarıcı semptomlar olarak öne çıkmıştır. Transaminaz değerleri normal olan olgularda hiç sağ hipokondrium ağrısı izlenmemiştir. Bu nedenle tedaviye bağlı gelişen, sağ hipokondrium hassasiyeti hepatotoksisite için önemli

bir kriter olabilir.

Transaminazlardaki geçici yükselmeler ile toksik hepatitin ayrılması önemlidir. Transaminaz yükselmeleri toksik hepatit anlamına gelmemekte ve çoğunlukla kendiliğinden düzelerek ilaç kesmeyi gerektirmemektedir. Olgular tedavi başlangıcında transaminaz değerleri kontrol edildikten sonra en az ayda bir kez hekime başvurması yönünde uyarılmalıdır. Çalışmamızda tüberküloz tedavisine bağlı hepatotoksisite sıklıkla tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkmıştır.

Hepatotoksisite semptomlarının iyi değerlendirilmesi, gelişen transaminaz yüksekliklerinin ve toksik hepatit tablosunun erken tespiti için büyük avantaj sağlamaktadır. Tüberküloz tedavisi sırasında; hepatotoksisite semptomu bulunanlar, kronik alkol kullanımı, kronik karaciğer hastalığı olanlarda rutin karaciğer fonksiyonları takibi yapılmalı, hepatotoksisite semptomları olmayan olgular ise semptomlar açısından eğitilmeli ve düzenli takip edilmelidir.

Sonuç olarak hastaların hepatotoksisite semptomları açısından bilgilendirilmesi hepatotoksisiteye karşı alınabilecek en etkili önlem olacaktır. Ayrıca gelişebilecek hepatotoksisite semptomları dikkatle değerlendirmeli ve hepatotoksisite semptomları varlığında hastalar yakın izleme alınmalıdır. Sağ hipokondrium hassasiyeti varlığında ise hastanın toksik hepatit tablosu içinde olabileceğini düşünmelidir.

KAYNAKLAR

1. Türkay C, Akbulut A. İlaça bağlı karaciğer hasarı. In Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ, eds. Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı: Eylül 2002;601-604.
2. Tahaoğlu K. Tüberkülozda tedaviye yanıtın takibi ve ilaç yan etkileri, tüberkülin, koruyucu tedavi, temaslı muayenesi. Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu. Toraks Derneği İkinci Yıllık Kongresi. Antalya 6-10 Mayıs 1998;58-68.
3. Ormerod LP. Clinical features and management of tuberculosis. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, eds. Respiratory medicine 3rd ed. Saunders: 2003(1);944-965.
4. Kocabaş A. Tüberküloz tedavisinde sorunlar. Kocabaş A, ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi. 1991;315-333.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. Ankara 2003.
6. Kopanoff DE, Sinider DE Jr, Caras GJ. Isoniasid-related hepatitis: a U.S.Public Health service cooperative surveillance study. Am Rev Respir Dis 1978;117:991-1001.
7. Brande P V, Steenberg W, Vervoort G, Demeds M. Againg and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1705-1708.
8. Riska N. Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in a control group. Bull Int Union Tuber 1976;51:203-208.
9. Parthasaraty R, Sarma GR, Janardhanam B, ve ark. Hepatic toxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regiments containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Tubercle 1986;67:99-108.
10. Mitchell JR, Long MW, Thorgeirsson UP, Jollow DJ. Acetylation rates and monthly liver function tests during one year of isoniazid preventive therapy. Chest 1975;68:181-190
11. Steele M, Burk R, Des Prez R. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. Chest 1991;99:465-471.
12. Ormerod LP, Skinner C, Wales JM. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. Thorax 1996;51:111-113.
13. Kumar A, Misra PK, Mehotra R, ve ark. Hepatotoxicity of rifampin and isoniazid. Is it all drug-induced hepatitis? Am Rev Respir Dis 1991;143:1350-1352.
14. Baloğlu İ, Bahadır A, ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisite. Tüberküloz Toraks 1999;47:68-72.
15. Kiter G, Coşkunol İ, Alptekin S, ve ark. Tüberküloz tedavisi alan hastalarımızda karaciğer toksisitesi araştırması: 5 yıllık retrospektif değerlendirme. Tüberküloz Toraks 2000;48:20-25.
16. Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T, ve ark. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:65-69.
17. Yurdakul AS, Çalışır HC, Tacı N ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite. Toraks Derg 2003;4:16-20.