

Sürekli rifampisin tedavisine bağlı akut böbrek yetmezliği

Oğuzhan OKUTAN¹, Dilaver TAŞ¹, Enes Murat ATASOYLU², Abtullah HAHOLU³,
Faruk ÇİFTÇİ¹, Zafer KARTALOĞLU¹

¹ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

² GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

³ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Rifampisin, tüberküloz tedavisinin standart bir parçasıdır. Rifampisine bağlı akut böbrek yetmezliği (ABY), nadiren gelişir. ABY, tipik olarak, aralıklı veya belli bir süre sonra tekrar rifampisin kullanımı sırasında gelişmektedir. Ancak sürekli (günlük) rifampisin kullanımı sırasında da ABY gelişen olgular bildirilmiştir. Bu çalışmada, yayma pozitif akciğer tüberkülozu tanısı ile rifampisin 600 mg/gün ve streptomisin 1 g/gün içeren dördü tedavi sırasında gelişen ABY değerlendirilmiştir. Streptomisin kesilmesine rağmen, üre ve kreatinin değerleri başlangıçtan beri hafif yüksek seyreden hastaya renal biyopsi yapılmıştır. Histopatolojik görünüm tübülointerstisyel nefrit ile uyumlu bulunmuştur. Başlangıçta tüberkülozun ağır olması ve rifampisin toksisitesinin düşünülmemesi nedeniyle rifampisine devam edilmiştir. Sürekli kullanımda çok nadir olması ve immunoallerjik bir mekanizmanın objektif olarak ortaya konamaması nedeniyle renal toksite, rifampisin ile ilişkilendirilmemiştir. Biyopsi sonucu ile değerlendirilen hastada rifampisine bağlı ABY düşünülmüş ve rifampisinin kesilmesi ile birlikte günler içinde renal fonksiyon parametreleri normale dönmüştür.

Anahtar kelimeler: akut böbrek yetmezliği, ilaç toksisitesi, rifampisin, tüberküloz

SUMMARY

Acute renal failure due to continuous rifampicin therapy

Rifampicin is one of the standart drugs of tuberculosis treatment. Acute renal failure (ARF) rarely may develop due to rifampicin. ARF, typically, develops on reintroduction of the drug or during intermittent therapy. However, it also has been reported during continuous rifampicin therapy. ARF that has developed during the four-drug tuberculosis regimen, given for sputum positive lung tuberculosis, including streptomycin 1 gr/day and rifampicin 600 mgr/day, has been evaluated at this study. Although streptomycin was stopped since the patient that had mildly high levels of urea and creatinine since the beginning, a renal biopsy was performed. Histopathologic examination demonstrated an tubulointerstitial nephritis. Rifampicin was continued at the beginning, because tuberculosis disease of the patient was severe and the patient was not considered to have rifampicin toxicity. Since rifampicin toxicity is seen rarely in continuous therapy and we did not detect any objective way of immunoallergic damage the renal toxicity could not be related to rifampicin. We decided that it was a renal failure caused by rifampicin, according to the biopsy result. The patient had normal renal functions after discontinuation of rifampicin.

Key words: acute renal failure, drug toxicity, rifampicin, tuberculosis

Yazışma adresi (Address for correspondence)

Doç. Dr. Oğuzhan Okutan. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
Tel.: (0216) 325 72 50-1600, e-posta: oguzhanokutan@gmail.com
Alındığı tarih: 28.10.2006, revizyon sonrası alınma: 28.12.2006, kabul tarihi: 17.03.2007

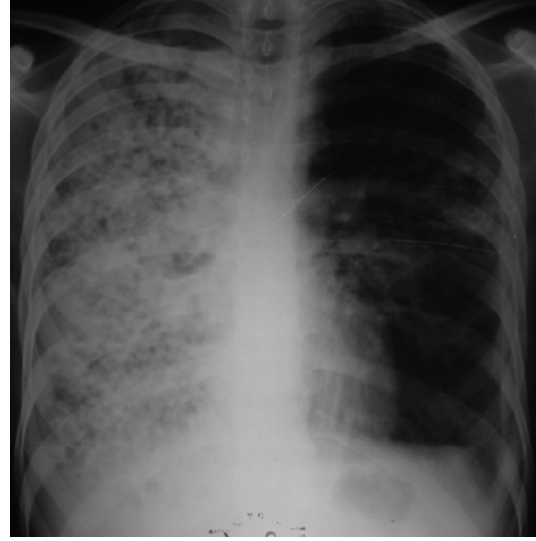
GİRİŞ

Rifampisin, günümüzde kullanılan major antitüberküloz ilaçlardan biri olup 1970'lerin sonunda tedavinin standart bir parçası olmuştur. Rifampisin en güçlü sterilizan ilaç olmasının yanında, izoniazidle birlikte tüberküloz basiline karşı en güçlü bakterisidal etki gösteren ilaçtır^(1,2). Bu nedenle tüberküloz tedavisinin vazgeçilmez ilacı olmaya devam etmektedir. Antitüberküloz tedavi sırasında, rifampisin bazı yan etkileri görülebilir. Bunlar arasında hepatit, diare, psödomembranöz kolit, ülseratif kolit, hipersensitivite reaksiyonları, trombositopeni, grip sendromu, renal toksisite sayılabilir⁽²⁾. Rifampisine bağlı renal toksisite ilk defa 1971 yılında Poole ve ark. tarafından tanımlanmıştır⁽³⁾. Rifampisine bağlı akut böbrek yetmezliği (ABY) genellikle aralıklı ya da yeniden hastalık gelişimine bağlı tekrarlanan tedavi uygulanması durumunda gelişmekte, ancak nadir olarak ilacın sürekli (günlük) kullanımı sırasında da ortaya çıkabilmektedir⁽³⁻⁷⁾. Aşağıda rifampisine bağlı olduğunu düşündüğümüz ve böbrek biyopsisinde tübülointerstisyel nefrit saptanan akut böbrek yetmezliği olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Yirmibir yaşında erkek hasta, yaklaşık üç aydır devam eden öksürük, balgam çıkarma, kilo kaybı, iştahsızlık, gece terlemesi şikayetleri ile başvurdu. 4 paket-yıl sigara içme öyküsü vardı. Arteriyel tansiyon 110/70 mmHg, nabız 112/dak, ateş 36.9°C, solunum sayısı 24/dak bulundu. Fizik muayenesinde sağ hemitoraksta daha yaygın olmak üzere her iki hemitoraksta ince raller duyuluyordu. P/A akciğer grafisinde, sağ hemitoraksta tüm zonlarda, sol hemitoraksta orta ve alt zonlarda olmak üzere yaygın heterojen infiltrasyon mevcuttu (Resim 1). Tam kan tetkikinde lökosit $11.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 9.1 g/dL, hematokrit % 27.2, trombosit $380.000/\text{mm}^3$ bulundu. Rutin biyokimyasal tetkiklerde laktat dehidrogenaz yüksekliği, total protein ve albumin düşüklüğü dışında anormal sonuç yoktu. Balgam ARB incelemesi pozitif bulundu ve daha sonra kültür ile Mycobacterium tuberculosis identifikasyonu yapıldı.

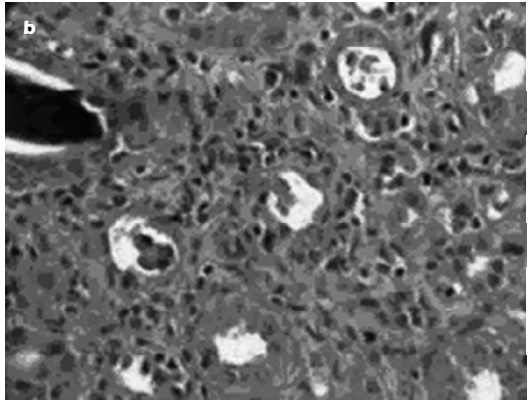
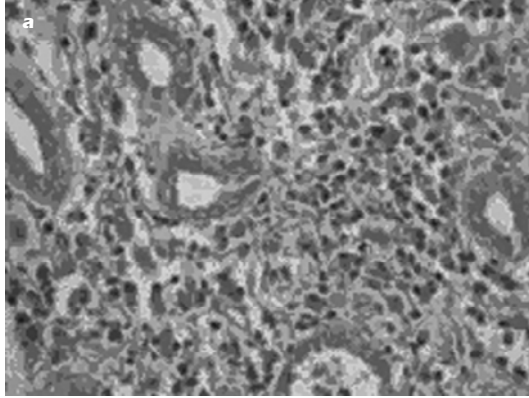
Resim 1: P/A akciğer grafide sağ hemitoraksta tüm zonları, sol hemitoraksta orta ve alt zonları tutan heterojen infiltrasyon görülmektedir.



Akciğer tüberkülozu tanısı ile hastaya günlük olarak isoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, morfozinamid 2.5 g/gün ve streptomisin 1 g/gün başlandı. Tedavinin 36. gününde halsizlik, bulantı yakınmaları olan hastanın serum üre düzeyi 84 mg/dL, ve kreatinin düzeyi 2.34 mg/dL bulundu. İdrar mikroskopik incelemesinde 7-8 eritrosit, 2-3 epitel ve 5-6 lökosit saptandı. Yirmidört saatlik idrar miktarı 1300 mL, idrar kreatinin düzeyi 39 mg/dL, protein 1814 mg/gün bulundu. İdrar kültüründe üreme olmadı. Renal USG'de her iki böbrek hafif büyük ve böbrek ekojenitesi artmış olarak görüldü. Hemoliz ve trombositopeni saptanmadı. Periferik kan eozinofil sayısı ve total IgE düzeyi normaldi. Hastanın antinükleer antikor (ANA), anti çift sarmallı DNA (anti-dsDNA), antiglomerül bazal membran antikor (anti-GBM) negatif bulundu. İmmunglobulin G (IgG), immunglobulin M (IgM), immunglobulin A (IgA) ve C3, C4 düzeyleri normaldi. Streptomisine bağlı ilaç toksisitesi düşünülerek streptomisin kesildi ve rifampisine antitüberküloz tedavinin 40. gününde yayma pozitifliğinin devam etmesi ve hastalık yaygınlığı nedeniyle devam edildi. Hastanın takibinde serum üre düzeyi bir ay boyunca 55-85 mg/dL ve serum kreatinin düzeyi 1.84-3.99 mg/dL arasında seyretti. Oligüri gelişmedi ve dializ yapılmadı. Bu süre sonunda böbrek fonksiyonlarının normale

dönmemesi nedeniyle hastaya renal biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu tübulo-interstisyel nefrit saptandı (Resim 2a ve 2b). Yapılan direk immün floresan (DİF) çalışmada immunglobulin ve C3 birikimi saptanmadı. Rifampisin kesilerek takip edilen hastanın günler içinde renal fonksiyonları düzeldi.

Resim 2: Mikroskopi: Kesitlerde, tubuluslar arasındaki interstisyumda hafif-orta derecede, lenfositlerden, nötrofillerden ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir (Resim 2a, HE; x200), İnflamasyon bazı odaklarda tubuluslarda da hasara neden olmuştur (Resim 2b, HE; x400). Ayrıca immüno floresan incelemede IgA, IgG, IgM ve C3 birikimi saptanmamıştır.



TARTIŞMA

Rifampisin, tüberküloz tedavisinin standart bir parçasıdır. Tüberküloz tedavisi sırasında günlük veya aralıklı olarak kullanılabilir. Rifampisine bağlı renal toksisite daha çok aralıklı veya belli bir süre sonunda tekrar rifampisin kullanımına bağlı olarak gelişmektedir⁽³⁻⁸⁻¹¹⁾. Fakat sürekli (günlük)

kullanım sırasında da rifampisine bağlı renal toksisite gelişen olgular bildirilmiştir^(5,7). Renal toksisite tip II ve nadiren de tip III reaksiyonu sonucu oluşmaktadır⁽³⁾.

Bizim sunduğumuz hasta, yayma pozitif akciğer tüberkülozu tanısı ile izoniazid, rifampisin, morfozinamid ve streptomisin içeren dördümlü antitüberküloz tedavi alıyordu. Bu ilaçlardan rifampisin ve streptomisin renal toksik etki ile akut böbrek yetmezliği yapabilir^(3,12). Bu nedenle streptomisin tedavisi kesildi. Ancak rifampisin tedavisine aşağıdaki nedenlerle devam edildi.

- Hastamızda ağır seyreden akciğer tüberkülozu mevcuttu. Antitüberküloz tedavinin 40. gününde yayma pozitifliği devam ediyordu.
- Hastamızda rifampisine bağlı ABY'de sıklıkla görülen ateş ve cilt döküntüsü olmaması, hemolitik anemi, trombositopeni, eozinofili görülmemesi^(3-5,13), immunglobulinlerin ve komplemanların normal sınırlarda olması ve anti-rifampisin antikor tespiti yapılamaması nedeniyle objektif olarak immunoallerjik bir mekanizma saptanamamıştır.
- Rifampisin toksisitesi genellikle aralıklı veya belirli bir süre sonra tekrar tedavi başlanmasında ortaya çıkar. Günlük rifampisin kullanımına bağlı akut böbrek yetmezliği gelişen olgu sayısı oldukça azdır^(4,5,7).
- Aminoglikozid kullanılan hastaların %5-25'inde değişik düzeylerde ve genellikle hastamızda olduğu gibi nonoligürik ABY ortaya çıkmaktadır^(12,14). Rifampisin tedavisi sırasında ABY görülme oranı % 0.05 bulunmuştur ve genellikle oligürik seyrederek⁽³⁾.

Rifampisine bağlı ABY, anti-rifampisin antikor gelişimi ve oluşan immün kompleks interstisyum veya tübül epitelde birikimi ile oluşur. Eritrosit yüzeyinde bulunan I antijeni ile antirifampisin antikorların etkileşimi ile hemoliz olmaktadır⁽⁵⁾.

Streptomisin kesildikten sonra hastanın renal fonksiyonları bir ay boyunca takip edilmiş olup başlangıç durumuna göre bir iyileşme saptanmamıştır. Aminoglikozid nefrotoksitesisi sıklığı % 5-25 olup reversibl olarak proksimal tübül epiteliyumda birikerek tübül nekroza yol açmaktadır. İlaç kesildikten sonra bulgular çok sıklıkla düzelmektedir^(12,14,15).

Geçen süre içinde streptomisin toksisitesinden

uzaklaşıl原因 hastaya renal biyopsi uygulandı. Histopatolojik incelemede 'tubulointerstisyel nefrit' saptandı ve bu görünüm rifampisin toksisitesi ile uyumlu bulundu.

Power ve arkadaşlarının⁽⁷⁾ 1983'te sunduğu bir hastada, akut böbrek yetmezliği nedeniyle streptomisin ve rifampisin kesilmiş ve yapılan böbrek biyopsisinde 'interstisyel nefritis' saptanmıştır. Bu olguda streptomisin renal toksik etken olarak düşünülmemiştir. Çünkü streptomisine bağlı renal toksitede oluşan histopatolojik görünüm interstisyel nefrit içermeyen akut tübüler nekrozdur.

Covic ve arkadaşları⁽³⁾, 1987-95 yılları arasında rifampisin toksisitesi sonucu ABY gelişen 60 hastayı incelemiştir. Bu hastaların hepsinde ABY, belli bir süre sonra (en erken 21 gün, en geç 1 yıl sonra) tekrar rifampisin kullanımı sonrası hemen (20±12 saat) ortaya çıkmıştır. Yalnız 5 hastaya renal biyopsi yapılmış ve dördünde tübulo-interstisyel nefrit, birinde ise tübüler nekroz saptanmıştır. Glomerüler lezyon saptanmamış ve immunofloresan inceleme negatif bulunmuştur.

Muthukumar ve arkadaşları⁽⁵⁾ 1990-2000 yılları arasında rifampisin tedavisi sonrası ABY gelişen 25 hastayı incelemiştir. Bu hastaların 24'ü aralıklı ya da tekrar tedavi alan hastalardan oluşuyordu. Yalnız 1 hastada günlük rifampisin tedavisi sonrası ABY gelişmişti.

Günümüzde 130'dan fazla rifampisine bağlı ABY olgusu bildirilmiştir. Bunlar içinde 15 kadar sürekli rifampisin tedavisi sırasında ABY gelişen olgu vardır.

Sanwkarja ve ark⁽¹⁶⁾ 1989 yılında pirazinamid kullanımına bağlı olarak tübulo-interstisyel nefrit gelişen bir olgu bildirmişlerdir. Hastamızda morfozinamid tedavisine devam ederken rifampisin kesilmiş ve sonraki günlerde böbrek fonksiyonları normale dönmüştür. Bu nedenle tübulo-interstisyel nefrit ve buna bağlı ABY nedeni olarak morfozinamid düşünülmedi.

Sonuç olarak, tüberküloz tedavisi yanı sıra brusella, lepra ve diğer bazı hastalıkların tedavisinde de kullanılan rifampisin aralıklı ya da tekrar tedavi başlanan olgularda ABY'ne neden olabileceği gibi sürekli kullanımında da nefrotoksik etki gösterebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. Third edition Geneva 2003: 28.
2. Özkara Ş. Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu (Iseman DI, çeviri) 1. basım. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 280- 3.
3. Covic A, Goldsmith DJA, Segall L, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 924- 9.
4. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, et al. Rifampicin-associated acute renal failure: Pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108-15.
5. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, et al. Acute renal failure due to rifampicin: A study of 25 patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 690- 6.
6. Erten Y, Şahiner Ş, Bodur H, ve ark. Rifampisine bağlı akut böbrek yetmezliği. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 38- 40.
7. Power DA, Russel G, Smith FWE, et al. Acute renal failure due to continuous rifampicin. *Clin Nephrol* 1983; 20: 155- 9.
8. Nessi R, Bonoldi GL, Redaelli B, di Filippo G. Acute renal failure rifampicin: a case report and survey of the literature. *Nehron* 1976; 16: 148- 59. (abstract)
9. Cohn JR, Fye DL, Sills JM, Francos GC. Rifampicin-induced renal failure. *Tubercle* 1985; 66: 289- 93.
10. Banu Rekha VV, Santha T, Jawahar MS. Rifampicin-induced renal toxicity during retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. *JAPI* 2005; 53: 811- 3.
11. Öztuna I, Büyüksirin M, Kömürçüoğlu B, ve ark. Rifampisine bağlı akut böbrek yetmezliği. *Solunum* 2003; 5: 227- 9.
12. Bicik Z, Ersan S. Akut renal yetmezlik. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1999; 3: 113- 7.
13. Rossert JA, Fischer EA. Acute interstitial nephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 2nd Edition. Mosby: 2003: 769- 74.
14. Palomino J, Pachon J. Aminoglycosides. *Enfermm Infect Microbiol Clin* 2003; 21: 105- 14.
15. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrobiol Agents Chemother* 1999; 43: 1003- 12.
16. Sanwkarja S, Kauffmann RH, te Velde J, Serlie J. Tubulo-interstitial nephritis associated with pyrazinamide. *Neth J Med* 1989; 34: 40- 6. (Abstract)