

RİFAMPİSİN TEDAVİSİ SIRASINDA OLUŞAN TOKSİK HEPATİT İNSİDENSİ

Pekcan DEMİRÖZ *
Kenan KESKİN **

Aziz HACİBEKTAŞOĞLU *
Hasan IRMAK **

Abdullah CEYLAN ***

ÖZET

Bu çalışmada rifampisin alan hastalarda hepatotoksik etki görülme sıklığı ve bunun rifampisin dozu ile ilişkisi araştırıldı. Bir grup olguda 600 mg/gün rifampisin kullanılırken diğer bir grupta 900 mg/gün rifampisin kullanılarak tedavi yapıldı. 600 mg/gün rifampisinle tedavi edilen grupta hepatotoksikite insidensi % 14.3 olarak bulundu, buna karşılık 900 mg/gün rifampisin ile tedavi edilen grupta bu oran % 75.0 olarak bulundu. Görüldüğü gibi bu iki oran arasında çok belirgin bir fark bulunmaktadır ($P < 0.05$).

Her iki grupta hepatotoksik etki gözlenen olgular, blokimyasal analiz sonuçlarına göre toksik hepatit ve geçici transaminaz yükselmesi olmak üzere iki kategoriye ayrılarak incelendi. Her iki grupta hepatotoksik etki görülen hastalar sırasıyla toksik hepatitlerin oranı bulundu ve karşılaştırıldı. Bu oranlar sırasında 600 mg/gün rifampisin alanlarda % 70.1, 900 mg/gün rifampisin alanlarda % 60.0'dır. İki oran arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($P > 0.05$).

Bu çalışma gösterdi ki tedavide 900 mg/gün rifampisin kullanılması toksik hepatit riskini belirgin bir biçimde yükseltmektedir. Bu yüzden böyle yüksek doz rifampisinle tedavi yapmak gerektiği durumlarda bu dikkate alınmalı ve hasta için hangisinin en doğru olacağına karar verilmelidir.

GİRİŞ

Rifampisin ilk defa 1957 yılında *Streptomyces mediterranei*'den elde edilmiş, rifamycin SV'nin yarı sentetik bir türevidir (21, 28, 33).

Bugün tüberküloz ve lepra tedavisinde dünyanın her yerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli yan etkileri arasında hepatotoksik etki önemli bir yer işgal etmektedir. Çok sınırlı endikasyonlar dışında genellikle tek başına değil de diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılmaktadır. En sık birlikte kullanıldığı

* Yrd.Doç.Dr. GATA Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mikro Biyo. Ana Bilim Dalı

** Dr. GATA Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mikro Biyo. Ana Bilim Dalı

*** Tıp. Alb. GATA Çocuk Hastalıkları

INH ve ethionamide gibi ilaçlarında hepatotoksik olduğu bilinmektedir. Böyle olunca ortaya çıkan hepatotoksik etkinin rifampisine mi, yoksa birlikte kullanılan diğer ilaçlara mı ait olduğunu açıklamak genellikle mümkün olmamaktadır. Bugüne kadar yurtdışında ve yurtiçinde yapılan deneysel çalışmalar rifampisinin tek başına kullanıldığı zaman da karaciğer üzerine toksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (6, 14, 24, 30, 31, 32, 34, 36).

Rifampisinin eliminasyonu hepatic up-take, deasetikasyon ve bilier ekskresyon ile olmaktadır. Yarılanma ömrü başlangıçta 2-5 saat olmakla birlikte iki haftalık tedaviden sonra mikrozomal enzimlerde yaptığı induksiyona bağlı olarak safra ile atılımı artar ve yarılanma ömrü % 40 kadar kısalmıştır (19, 21, 30, 31, 35).

600 mg.lık tek doz alındıktan sonra BOS' taki rifampisin konsantrasyonu sağlıklı kişilerde 0-0.5 mikrogram/mililitre, menenjitli hastalarda ise 1.3 mikrogram/mililitre ye kadar yüksek olmaktadır (19, 21, 26, 34).

Rifampisin RNA polimeraz enziminin beta subünitesini inhibe ederek DNA ya bağlı m-RNA sentezini bozar, böylece bakterisid bir etki oluşturur (7, 19, 21, 33).

Rifampisin kullananlarda karaciğerde meydana gelen hasarın bazen bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olan, rifampisin alınmasından 1-2 saat kadar sonra ortaya çıkan ve 8 saat kadar süren ateş, üşüme, kemik ağrıları, baş ağrısı ve baş dönmesi ile kendini belli eden soğuk algınlığı ile birlikte olması, karaciğerde immün komplekslerin oturmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık daha önce yapılmış histopatolojik çalışmalar karaciğerdeki hasarın toksik natürde olduğunu, yaygın nekroz ve enflamasyonla birlikte olmayan, asidofilik cisimlerin varlığını göstermiştir. Olguların az bir kısmında kolestaz bulguları gözlenmiş, bazılarında da karaciğer hücre nükleuslarında hepatiti gösteren bölünme şekilleri gözlenmiştir (3, 25, 34). Karaciğer hasarının otoimmün mekanizma ile gelişebileceğini ileri sürenlerde vardır (29). Rifampisin kullanılan bazı hastalarda karaciğer hücre hasarı bulgusu olmaksızın sarılık meydana gelebilmektedir. Keberle ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada rifampisinin safraya atılımında bilirubin ile yarışmaya girdiğini ve bu yolla sarılığa yol açabildiğini göstermişlerdir (18).

Rifampisine bağlı yan etkilerin sıklığı rifampisin dozu ve kullanma süresi ile korelasyon göstermektedir (1, 4, 15, 20, 31, 32).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1985-1988 yılları arasında, GATA ve Askeri Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tedavi gören 27'si tüberküloz menenjit olmak üzere toplam 29 tüberkülozlu hasta ile 1987 yılı içerisinde Atatürk Sanatoryumunda yatarak tedavi gören akciğer tüberkülozlu 40 hastayı kapsamaktadır.

Hastaların ikisi dışında tamamı erkeklerden oluşuyordu, hepsi beyaz ırka mensuptu. Yaşları 16-62 arasında, yaş ortalamaları ise 29.1 idir.

Hastalarımızı 600 mg/gün rifampisin alanlar A grubu, 900 mg/ gün rifampisin alanlar B grubu olmak üzere iki gruba ayırdık. A grubunda 49 hasta, B grubunda ise 20 hasta bulunmaktaydı. Her iki grupta bulunan hastalar rifampisine ilave olarak INH ve ETB, streptomisin veya pyrazinamide'den bir veya ikisini birlikte alıyorlardı.

Tedaviye başlamadan önce bütün hastalar primer bir karaciğer hastalığı ya da toksik hepatit için predispozisyon sağlayabilecek sebepler yönünden incelendi. HB_s Ag + liği tesbit edilen 9 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalarımızı iki ay süreyle izledik, iki haftada bir SGOT, SGPT, serum bilirübin düzeyleri alkalen fosfataz, timol bulanıklık, çinko bulanıklık, albümin ve globülin miktar tayinleri yapıldı.

Karaciğer hasarı gözlenen hastalar iki kategoride ele alınarak incelendi. Transaminaz düzeylerinde normalin 6 katına ya da daha fazla yükselme olanlarla total bilirübin'i % 2 mg'ı geçen hastalar toksik hepatit olarak kabul edildi. Transaminaz düzeylerinde normalin 6 katını bulmayan yükselme olan hastalar ise geçici transaminaz yükselmesi olarak kabul edildi.

Bulgularımızın değerlendirilmesinde ve istatistiki anlamlılığının ortaya konulmasında 2x2 ki-kare testi ve bağımsız gruplarda iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

BULGULAR

69 hastanın 22'sinde karaciğer hasarı gözlemlendi (% 31.9). Karaciğer hasarı gözlenen 22 hastanın 7'si A grubuna, 15'i B grubuna mensuptu. A grubunda karaciğer hasarı görülme oranı % 14.3 iken B grubunda bu oran % 75.0 olarak bulunmuştur. Bu fark anlamlıdır.

TABLO-1: Karaciğer Hasarı Görülen Hastaların Gruplara Dağılımı

Grup	Toplam hasta	T.hepatit görülenler	%	G.transaminaz yükselmesi görülenler	%	Toplam karaciğer hasarı gör.	%
A	49	5	10.1	2	4.2	7	14.3
B	20	9	45.0	6	30.0	15	75.0
Toplam	69	14	20.3	8	11.6	22	31.9

Karaciğer hasarı görülme sıklığı bakımından iki grup arasındaki fark anlamlıdır ($P < 0.05$).

Karaciğer hasarı görülen 22 hastanın 14'ünde toksik hepatit, geriye kalan 8 hastada ise geçici transaminaz yükselmesi gözlemlendi. A grubunda 5 hastada toksik

hepatit, 2 hastada geçici transaminaz yükselmesi, buna karşılık B grubunda 9 hastada toksik hepatit, geriye kalan 6 hastada ise geçici transaminaz yükselmesi gözlemlendi. Her iki grupta karaciğer hasarı gözlenen hastalar içerisinde toksik hepatitlilerin oranı hesaplandı. Bu oran A grubu için (5/7) % 70.1, B grubu için (9/6) % 60.0 bulundu. Bu oranlar karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmadı.

TABLO-II: Karaciğer Hasarı Görülen Hastalar İçerisinde Toksik Hepatitlerin Oranı

Grup	T.hepatit görülenler	%	G.transaminaz yükselmesi görülenler	%	Toplam karaciğer hasarı görülenler	%
A	5	70.1	2	29.9	7	100.0
B	9	60.0	6	40.0	15	100.0
Toplam	14	63.3	8	36.7	22	100.0

Karaciğer hasarı görülen hastalar içerisinde toksik hepatitlerin oranı açısından iki grup arasındaki fark anlamlı değildir ($P > 0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çeşitli yazarların bildirdiklerine göre rifampisin kullanımı sırasında hepatotoksisite gelişme sıklığı % 4.5 – % 37.0 arasında değişmektedir. Bunu etkileyen faktörler arasında rifampisin dozu, kullanma süresi, birlikte kullanılan diğer ilaçlar, primer hastalığın gidişi ve hastanın genel durumu, daha az olarak da hastanın yaşı önemli olmaktadır (3, 5, 9, 11, 15, 16, 18, 22, 26, 29, 36).

Bu çalışmada ele alınan hastalar iki gruba ayrılmış ve bu iki grup arasında rifampisin dozu farklı olarak uygulanmıştır. Aynı zamanda yüksek doz rifampisinle tedavi edilen hastaların tamamı tüberküloz menenjitli hastalar olduğu halde daha düşük doz rifampisinle tedavi edilen gruptaki hastaların hemen hemen tamamı akciğer tüberkülozu olan hastalardan oluşmaktaydı. Böylece çok önemli iki faktörün birlikte etkisi ile B grubunda hepatotoksisite sıklığı anlamlı biçimde yüksek olarak gerçekleşmiştir. A grubunda görülen hepatotoksisite sıklığı literatürde bildirilene uygun olduğu halde B grubundaki hepatotoksisite sıklığı bugüne kadar rastlanmamış bir yüksekliktedir. Literatürde bildirilen benzer çalışmalardan hiçbirisinde 900 mg/gün gibi yüksek doz rifampisin kullanılmamış olması dikkate alınırsa bu derece yüksek hepatotoksisite görülmesinin sebebi kendiliğinden ortaya çıkmaktadır.

Rifampisin ile tedavi edilen hastalarda hepatotoksik etkiyi erken fark edebilmek ve gerekli tedbirleri alabilmek için hastalar çok yakından izlenmeli, haftada bir veya en azından iki haftada bir SGOT, SGPT ve serum bilirübin düzeyleri ölçülmelidir.

THE TOXIC HEPATITIS RATE DURING THE RIFAMPICIN TREATMENT

Pekcan DEMİRÖZ
Kenan KESKİN

Aziz HACİBEKTAŞOĞLU
Hasan IRMAK

Dr. Abdullah CEYLAN

SUMMARY

In this study the observed frequency of hepatotoxic side effect for the patients who have received rifampicin, and its corelance to the dose of fampicin in group A. and 900 mg/day in other group. The hepatotoxic side picin.: in group A. and 900 mg/day in other group. The hepatotoxic side effect rate has been found as % 14.3 for the patients who were treated with 600 mg/day rifampicin, on the other hand this ratio has been found as % 75.0 for the group who were treated with 900 mg/day it is clear that, there is a significant difference between this two rations ($P < 0.05$).

The patients with hepatotoxic side effect in both groups has been examined according to the results of biochemical analyses. By the way separating the cases into two groups as the enhancement of toxic hepatit and transient transaminase rise. In both two groups of patient the ratio of toxic hepatitis has been compared. These ratios are % 70.1 for the group who has received 600 mg/day rifampicin, and % 80.0 for the group who has received 900 mg/day rifampicin. The difference between these two ratios was not significant ($P > 0.05$).

This study indicates that, using 900 mg/day rifampicin enhances the risk of toxic hepatitis. Therefore this enhancment must be considered and it must be determined that which dose is more convenient for the patient using high dose of rifampicin.

KAYNAKLAR

- 1- Baohong, J., Jiakun, C., Chenmin, W., Guang, X.: Hepatotoxicity of combined Therapy with Rifampicin and daily Prothionamide for Leprosy Lepr. Rev. 55: 283-289, 1983.
- 2- Bartelink, A.K.M., Lenders, J.W.M., van Hervarden, C.L.A., van Haelst, U.J.G., Van Tongeren, J.H.M.: Fatal Hepatitis after Treatment with Isoniazid and Rifampicin in a Patient on Anticonvulsant Therapy. Tubecle. 64: 125-128, 1983.

- 3- Bistrizter, T., Barzilay, Z., Jonas, A.: Isoniasid—Rifampin Induced Fulminant Liver Disease in an Infant. *The Journal of Pediatrics*. 97: 480-482. 1980.
- 4- Black, M., Mitchell, J.R., Zimmerman, H.J., Ishak, K.G., Enler, G.R.: Isoniasid Associated Hepatitis in 114 Patients. *Gastroenterology*. 69: 289—300, 1975.
- 5- Cartel, J.L., Millian, J., Saylan, T., Davies, E.M., Grillone, S., Feracci, C., and the Collaborative Study Group for the Therapy of Leprosy.: Hepatotoxicity of the Combination of rifampin—ethionamide in the Treatment of Multibacillary Leprosy. *International Journal of Leprosy*. 52: 1—5, 1984.
- 6- Cartel, J.L., Naudillion, Y., Artus, J.C., Grosset, J.H.: Hepatotoxicity of the Dally Combination of 5 mg/kg Prothionamide — 10 mg/kg Rifampin. *International Journal of Leprosy*. 53: 15—18, 1985.
- 7- *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Middle East Edition, Beirut, Lange Medical Publications, 1980, 935—36.
- 8- Demirkan, A.: Antirifampisin Antikorları. *Uzmanlık Tezi*. Ankara. 1979.
- 9- Fiala, W., Hacki, M.A., Brandll, O.: Pyrazinamide versus ethambutol in short—term therapy of lung tuberculosis. (A Randomized Study). *Schweiz. Med. Wochenschr*. 133: 1956—1959, 1983.
- 10- Karrer, W., Rötlishberger, K., Bezel, R., Hacki, M., Rubln, S., Brandli o.: Which is the best drug combination for the short—term therapy of tuberculosis. A prospective randomized study with 190 patients. *Schweiz Med. Wschr*. 115: 1353—59. 1985.
- 11- Lees, A.W., Asgher, B., Hashem, M.A., Sinha, B.N.: Juandice after rifampicin. *Brith. J.Dis. Chest*. 64: 90—95. 1975.
- 12- Mitchell, J.R., Zimmerman, H.J., Ishak, K.G., Thorgeirsson, U.P., Timhreil, J.A., Snodgrass, W.R., Nelson, S.D.: Isoniazid liver injury. Clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Annals of Internal Medicine*. 84: 181—192. 1976.
- 13- Mukerjee, C.M., Mc Kenzie, D.K.: Safety of thrice—weekly rifampicin for tuberculosis in South—East Asian Refuges. *Aust. Nz. J.Med*. 15: 226—29. 1985.
- 14- Musch, E., Eichelbaum, M., Wang, J.K., Sassen, W., Castro, M., Denglyer. H.J.: Incidence of Hepatotoxic side effects during antituberculosis therapy (INH, RMP, EMB) in relation to the acetylator phenotype. *Klin. Wechenschr*. 60: 513—19. 1982.
- 15- O'Brien, R.J., Long, M.W., Cross, F.S., Lyle, M.A., Snider, D.E.: Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics*. 72: 491—99. 1983.
- 16- Pattyn, S.R., Janssens, L., Borland, J., Saylan, Tl, Davies, E.M., Grillone S., Guelpa C.C., Grosset, J.H.: Hepatitis in leprosy patients treated by a daily combination of dapson, rifampin, and a thioamid. *International Journal of leprosy*. 51: 461—65. 1983.

17. Pessayre, D., Bentata, M., Degott, C., Nouel, D., Miquet, J.P., Ruefe, B., Benhaou, J.P.: Isoniazid-rifampin fulminant hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. *Gastroenterology*. 72: 284-89. 1977.
18. Poole, G., Stradling, P., Worledge, S.: Potentially serious side effects of high dose twice-weekly rifampicin. *British medical journal*. 3:343-47. 1971.
19. Principles and practice of infectious disease. First edition, Vol. 1. United States of America, John Wiley and Sons, 1985, 216-220.
20. Pujat, J.C., Hamberg, J.C., Decroix, G.: Sensitivity to rifampicin: Incidence, mechanism, and prevention. *British medical journal*, 2:415-18.74
21. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 3. Baskı 1. Cilt. Ankara, Ulucan Matbaası 1984, 678-82.
22. Rolg, A.M., Cami, J., Terol, J.L., de la Torre, R., Perich, F.: Acetylation phenotype and hepatotoxicity in the treatment of tuberculosis in children. *Pediatrics*. 77: 912-15, 1986.
23. Rugmini, P.S., Mehta, S.: Hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in children, *Indian pediatrics*. 21: 119-26. 1986.
24. Sarma, G.R., Immanuel, C., Kailasam, S., Marayama, A.S.M., Venkatesam, P.: Rifampin induced release of hydrazine from isoniazid. (A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing Isoniazid and Rifampin) *Ame. Rev. Respir. Dis.* 133: 1072-75, 1986.
25. Scheur, P.J., Summerfield, J.A., Lal, S., Scherlock, S.: Hepatotoxicity of Controlled Trial of Intermittent Regimens of Rifampin Plus Isoniazid for Pulmonary Tuberculosis in Singapore. *American Review of Respiratory Disease*. 116: 807-818. 1977.
26. Teşhisten Tedaviye. 8. Baskı. İstanbul, Formül Matbaası, 1981: 39-40
27. The Merck Manual. Thirteenth Edition, United States of America, Merck and Co.Inc. 1977, 118-119.
28. Traub, M., Colchester, A.C.F., Kingsley, D.P.E., Swash, M.: Tuberculosis of the Central Nervous System. *Quarterly Journal of Medicine, New series* 209: 81-100, 1984.
29. Wardell, W.M., Mc Queen, E.G.: Urinary Excretion of Rifampicin Blood Levels. *N.Z.Med. J.* 72: 293-396, 1970.
30. Yurtaslan, Z.: Koyun Karaciğerinden Elde Edilen NADP'ya Bağlı İzostre Dehidrogenazın Safılaştırılması, Özellikleri ve Bu Enzim Vasıtasıyla Rifampisin Karaciğer Üzerine Etkisinin Araştırılması. Doçentlik Tezi. Ankara. 1977.
31. Jacques, J.P. et al.: Comparison of 2 approaches of involvement in a retrospective study of drug hepatitis. *Therapie*. 43 (1): 57-58, 1988.
32. Hazarova, O.I. et al.: Rifampicin pharmacokinetics in experimental hepatitis. *Antibiot. Med. Blotekhnol.* 32; (11): 859-61, 1987.

- 33- Musch, E. et al.: Fulminant liver failure in tuberculostatic therapy. A contribution to clinical aspects and pharmacokinetics. *Z.Gastroenterology*. 25: (12): 756-63, 1987.
- 34- Sarma, G.R., Immanuel, C., Kailasam, S., Narayana, A.S.L., Venkatesan, P. Rifampin-Induced release of hydrazine from isoniazid. A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Ame. Rev. Respir. Dis.* 133: (6): 1072-75, 1986.
- 35- Skakun, N.P. et al.: Synergistic effect of rifampicin on hepatotoxicity of isoniazid. *Antibiot. Med. Biotekhnol.* 30: (3): 185-89, 1985.