

## Tüberküloz Tedavisi Sırasında Hepatotoksisite

Güngör Ateş, Tekin Yıldız, Levent Akyıldız

### ÖZET

*Tüberküloz tedavisi sırasında en sık görülen yan etki hepatotoksisitedir. Bu çalışma ile antitüberküloz tedavi alan olgularda toksik hepatit gelişme oranını ve toksik hepatit gelişiminde rol alan bazı risk faktörlerini irdelemeyi amaçladık. Toplam 212 yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu 212 hastanın 30'unda (%14.1) hepatotoksisite gelişti. Hepatotoksisite gelişen 30 hastanın 16'sında toksik hepatit (%7.5) nedeniyle tedaviye ara verildiği saptandı. Çalışmamızda toksik hepatit 151 erkek hastanın 6'sında (%4), 61 kadın hastanın 10'unda (%16.4) görülmüş olup, kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla toksik hepatit gözlenmiştir(p:0.002). Hepatotoksisite, olguların tamamında tedavinin ilk 2 haftasında görüldü. Asemptomatik olan 2 olgunun transaminaz değerleri normalin 5 katını geçtiği halde ilaçları kesilmeden izlenmiş ve enzimler normale dönmüştü. Toksik hepatit gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, radyolojik olarak yaygınlık, kavite varlığı bakımından istatistiksel bir fark gözlenmedi. Sonuçta, hepatotoksisite en sıklıkla tedavinin ilk 2 haftasında görülür. Toksik hepatit tanısında tek bir transaminaz değerinden ziyade, hastaların semptomatik olmasının ve transaminaz değerlerindeki progresif artışın daha önemli olduğunu düşünüyoruz.*

*Anahtar Kelimeler: Akciğer Tüberkülozu, Hepatotoksisite*

### Hepatotoxicity During the Antituberculosis Treatment

#### SUMMARY

*The most common side effect of antituberculous treatment is hepatotoxicity. The aim of this study was to evaluate the rate of toxic hepatitis and some risk factors for the development of toxic hepatitis during antituberculosis treatment. Records of 212 patients diagnosed as smear positive pulmonary tuberculosis were analysed retrospectively. In 30 of 212 cases (14.1%) hepatotoxicity was developed. In 16 of 30 patients it was toxic hepatitis (7.5%) and the treatment was interrupted. In our study, in 6 of 151 male patients (4%) and in 10 of 61 female patients (16.4%) toxic hepatitis was seen, and it was significantly higher in females than males (p:0.002). Hepatotoxicity was seen during the first two weeks of the treatment in all of the patients. Although serum transaminase levels was reached above five times of the normal levels, we didn't interrupt the therapy in two asymptomatic cases and by the follow up the enzyme levels returned to normal. Regarding the age, radiologic appearance and cavitary lesions on chest x-ray, there was not significant differences between patients who did or did not have toxic hepatitis. In conclusion, hepatotoxicity usually develops in the first two weeks of the treatment. We think that in the diagnosis of toxic hepatitis, symptoms of patients and progressive increasing tendency of serum transaminase levels during the follow up are more important than the only one high serum transaminase level.*

*Key Words: Pulmonary Tuberculosis, Hepatotoxicity*

## GİRİŞ

Günümüzde tüberküloz tedavisi kombinasyon kemoterapisi ile uygulanmaktadır (1-3). Tüberküloz tedavi kombinasyonlarında yer alan izoniyazid (H), rifampisin (R) ve pirazinamid (Z) genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, tek başlarına hepatotoksiktirler ve eşzamanlı kullanımları bu yan etkileri artırmaktadır (3, 4). Tüberküloz ilaçlarının karaciğer üzerine etkisi, geçici transaminaz yüksekliği (GTY)'nden öldürücü yaygın karaciğer hasarına kadar değişen bir klinik spektrum oluşturmaktadır. Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksisite geliştiğinde ise hangi ilaçların ne zaman kesileceği, tedaviye ne kadar süre ara verileceği ve ne şekilde başlanacağı konusunda hala fikir birliği yoktur (4,5).

Çalışmamızın amacı yayma pozitif akciğer tüberkülozu nedeni ile antitüberküloz tedaviye alınan olgularda hepatotoksisite sıklığını belirlemek, yaş, cinsiyet, radyolojik yaygınlık ve kavite varlığı ile ilişkisini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın verileri Ocak 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında Diyarbakır Göğüs Hastalıkları Hastanesinde yayma pozitif akciğer tüberkülozu tanısıyla tedavi verilen 212 olgunun dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi. En az 2 balgam yaymasında basil saptanan veya bir balgam yaymasında basil saptanan ve klinik- radyolojik olarak tüberküloz düşünülen olgular yayma pozitif akciğer tüberkülozu olarak kabul edildi. Çalışmanın yapıldığı tarihler arasında bir hekim tarafından akciğer tüberkülozu tanısı konarak tedavi başlanan ancak balgam yayması bakılmayan 19 hasta ile balgam yaymaları menfi olan 38 hasta çalışmaya alınmadı. Toksik hepatit, hepatotoksisite ve GTY kavramları aşağıda geçen anlamlarda kullanıldı:

1.Toksik hepatit: Transaminaz değerleri 5 kat artan, beraberinde bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı gibi yakınmaları olan olgular ile total bilirubin değerleri 2mg/dl aşan ve antitüberküloz tedavinin kesilmesinin gerektiği durumu ifade etmek için kullanıldı.

2.GTY: Hastaların genellikle asemptomatik olduğu ve antitüberküloz tedaviye devam edilmesine rağmen transaminazların kendiliğinden normale döndüğü durumu ifade etmek için kullanıldı.

den normale döndüğü durumu ifade etmek için kullanıldı.

3.Hepatotoksisite: Tüberküloz tedavisi sırasında meydana gelen ve hepatotoksik tüberküloz ilaçlarına bağlanan her düzeydeki transaminaz yükselmelerini ifade etmek için kullanıldı.

Transaminazlardaki yükselme, yaş, cinsiyet sedimantasyon (mm/h), hastanede tüberküloz tedavisi aldığı süre, ilaç yan etkisinin tedavinin kaçınıcı haftasında ortaya çıktığı, yeni veya eski olgu olması, hastalığın radyolojik olarak tek veya bilateral olması, kavite varlığı kaydedildi. Olguların transaminaz ve bilirubin değerleri tedaviye başlamadan önce ve hastaların herhangi bir yakınması yoksa tedaviye başlandıktan sonra haftalık olarak bakıldı. Hepatotoksisite semptomları olan hastalarda ise daha sık transaminaz ölçümü yapıldı.

İstatistiksel çalışmalar SPSS istatistik paket programı ile ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  olması istatistiksel yönden anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Tedaviye başlamadan transaminaz ve bilirubin düzeyleri normal olan 212 yayma pozitif akciğer tüberkülozlu olgunun yaş ortalaması  $32.22 \pm 14.41$  yıl idi. Olguların 151'i erkek (%71.2), 61'i kadın(%28.8) olup, kadınların yaş ortalaması  $26.62 \pm 12.47$  yıl ve erkeklerin yaş ortalaması  $34.56 \pm 14.57$  yıl bulundu. Toplam 212 akciğer tüberkülozlu olgudan 184'ü yeni vaka, 28'i eski vaka (7'si tedaviyi terkten dönen ve 21'i nüks olgu) idi; 6 olguda ise akciğer ve akciğer dışı tüberkülozu birlikteydi. Hastanede yattığı sürece hepatotoksisite gelişen 30 (%14.1) olgunun 15'i kadın, 15'i ise erkekti. Bu 30 olgudan 16'sında toksik hepatit, 14'ünde ise GTY durumu mevcuttu. GTY olan gruptaki 14 olgudan ikisinde transaminaz düzeyleri normalin 5 katını aşmıştı. Bu iki olgunun hiçbir yakınması olmadığından ilaçları kesilmeden, sık transaminaz takibi ile izlenmiş ve transaminazları takiple normale dönmüştü.

Hepatotoksisite gelişen 30 olgunun yaş ortalaması  $32.20 \pm 13.68$  yıl, bunlardan toksik hepatit grubundaki 16'sının yaş ortalaması

32.25±12.70 yıl, GTY olan hastaların yaş ortalaması 32.14±15.21 yıl olup transaminazları normal olan grubun yaş ortalaması ise 32.22±14.57 yıl olarak bulundu. Grupların yaş ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi.

Toksik hepatit gelişen 16 hasta ile toksik hepatit gelişmeyen 196 hastaya baktığımızda grupların yaşları, 35 yaşın üstünde olup olmaması, yeni veya eski olgu olması, hastalığın radyolojik olarak tek taraflı veya bilateral olması, kavite olup olmaması, sedimantasyonları ve hastanede antitüberküloz tedavi aldıkları gün sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda toksik hepatit 151 erkek hastanın 6'sında (%4), 61 kadın hastanın ise 10'unda (%16.4) görülmüş olup, kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla toksik hepatit gözlenmiştir (p:0.002).

Ayrıca toksik hepatit gelişen hastaların ortalama 31 gün, bu yan etkinin görülmediği hastaların ise ortalama 26 gün hastanede yatırıldığı, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Geçici transaminaz yüksekliği gelişen hasta grubu ile toksik hepatit gelişen grubun yaş ortalaması, 35 yaşın üstünde olup olmaması, yeni veya eski olgu olması, hastalığın radyolojik olarak tek taraflı veya bilateral olması, kavite olup olması, sedimantasyonları ve hastanede antitüberküloz tedavi aldıkları gün sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hem hepatotoksisite gelişen hastaların hem de toksik hepatit gelişen hastaların tamamında tedaviye başlandıktan sonraki 5-14. günlerde enzim yüksekliği saptandı. İlaçları kesilen olguların tamamında transaminazlarının 7-14 gün içerisinde normal düzeylerine gerilediği görüldü.

Toksik hepatit gelişen 16 olgunun 14'ünde verilen tüm antitüberküloz ilaçlar kesilerek tedaviye ara verilmiş, bir olguda sadece R bir olguda ise RZ rejimden çıkarılmıştır. Tüm ilaçların kesildiği grupta, transaminaz değerleri normale geldiğinde başlangıç dozları ile tüm ilaçlar beraber verilmiştir. RZ kesilen hastaya enzimler normale geldikten sonra yeniden aynı tedavi verilmiştir. R tedavisi kesilen olgu ise R'siz bir rejimle taburcu edilmiştir. Dosya

kayıtlarında R'in neden tekrar başlanmadığına dair bir not yoktu. Kesilen ilaçları yeniden verilen on beş hastanın tamamında verilen tedaviler tolere edilmiştir.

Hepatotoksisite gelişen hastaların hepatit belirteçleri yönünden tetkiklerinin istenmediği görüldü.

## TARTIŞMA

Tüberküloz tedavisi sırasında tedavinin kesilmesini ve tedavide değişiklik yapmadan izlemeyi gerektiren transaminaz yükselmesinin seviyesi konusunda görüş birliği yoktur. Bu konuda Amerikan Toraks Derneği (ATS), AST (serum aspartat aminotransferaz) seviyesinin semptomatik hastalarda normalin üst limitinin 3 katını geçen değerlerini, asemptomatik hastalarda ise 5 katını geçen değerlerini; Avrupa Solunum Derneği (ERS) ise beş kat enzim yükselmesini sınır değer olarak kabul etmektedir (3,6). Antitüberküloz ilaçlara bağlı toksik hepatit gelişimini araştıran bir meta-analizde kullanılan hepatit kriterleri ise: hepatit ile ilişkili semptomların varlığında AST değerinin 100'ü aşması veya sarılık varlığı olarak tarif edilmiştir (7). Bunlara karşın Belçika'dan van den Brande ve arkadaşlarının çalışmasında transaminazları 10 kat veya daha fazla artan hastaların çoğunun asemptomatik olduğu ve bu hastaların transaminaz değerlerinin tedavide bir değişiklik olmadan normale döndüğü bildirilmiştir (8).

Hepatotoksisite, toksik hepatit ile aynı anlamda ilaç kesmeyi gerektiren yan etki anlamında kullanıldığı gibi her düzeyde ilaca bağlı transaminaz yükselmesini ifade etmek için de kullanılmaktadır (1,7,9-11).

Çalışmamızda hastanede yattığı sürece transaminaz yüksekliği olan toplam 30 olgu (%14.2) mevcut olup (hepatotoksisite), bunlardan 16'sında(%7.5) ilaç kesilmesini gerektiren toksik hepatit ile uyumlu bir yükselme söz konusuydu. Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişme sıklığı ile ilgili farklı oranlar bildirilmektedir. Tüberküloz tedavisi alan hastaların %15-21'inde transaminaz değerlerinin normalin üst sınırını aşmış olduğu, olguların %3.5-11'inde ise ilaç kesilmesini gerektiren bir transaminaz yüksekliği olduğu bildirilmiştir (7,9,12,13). Çalışmalarda ilaç

kesmeyi gerektiren transaminaz yüksekliği ile ilgili farklı kriterlerin olması ve hepatotoksisite kavramının farklı anlamlarda kullanılmasından dolayı mukayese edilebilirlikleri kısıtlanmaktadır.

Hepatotoksisite gelişmesinde belirtilen risk faktörlerinden biri yaştır. Özellikle 50 yaşın üzerinde belirgin olarak artan risk faktöründen söz edilmektedir. Bu durum sitokrom P450 enzim aktivitesinin ve renal fonksiyonların azalması sonucu ilaçların yarılanma ömrünün uzamasına bağlanmaktadır (14). Ortaköylü ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaş ile hepatotoksisite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (15). İzoniazid toksisitesinin 35 yaş üzerinde %2 oranında görülebileceği ve 65 yaşına doğru artabileceği bildirilmiştir (16). Çalışmamızda GTY, hepatotoksisite ve toksik hepatit gelişen hastalar ile transaminaz değerleri normal olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yaş farkı yoktu. Bu durum hepatotoksiste için bir risk faktörü olarak belirtilen hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcılığı, düşük albumin düzeyi, genetik yapı, alkol alımı gibi başka faktörlerin varlığına da bağlı olabilir (10). Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ve yukarıda sayılan risk faktörlerinin araştırılmaması bir eksiklik olarak görüyoruz.

Kesin bir risk faktörü olarak değerlendirilmesede, kadınlarda hepatotoksisitenin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15,17,18). Cinsiyetin hepatotoksisite gelişimi üzerinde etkisini ileri süren bu çalışmaların aksine cinsiyet açısından anlamlı farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (9,19). Biz kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla toksik hepatit gözledik (p:0.002).

Hepatotoksisite gelişiminin radyolojik olarak hastalığı yaygın olanlarda daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (14). Bunun aksine hastalık yaygınlığı ile hepatotoksisite arasında ilişki saptanamayan çalışmalar da vardır (9,11,13). Kavite varlığının da hepatotoksisite gelişimine katkısı gözlenmemiştir (13). Bizim çalışmamızda hastalığın tek veya iki taraflı olması ve kavite varlığının toksik hepatit ve hepatotoksisite gelişimi ile ilişkisi bulunamadı.

İzoniazid'e bağlı hepatotoksisite genellikle tedavinin ilk 4-8 haftasında ortaya çıkar. H ve R bir arada kullanıldığında ise karaciğer hasarı

daha sık gelişmekte ve ilk 10 gün içerisinde ortaya çıkabilmektedir (7). HRZ içeren antitüberküloz tedavi uygulamalarında genellikle tedavi başlangıcı ile hepatotoksisite gelişmesi arasında geçen ortalama süre 2 haftayı geçmemekte ve olguların çoğunda ise tedavi kesildikten sonra transaminazlar ilk 2 haftada normal değerlerine inmektedir (10, 20). Biz de çalışmamızda olguların tamamında transaminazların tedavinin ilk 2 haftasında yükseldiğini ve 7-14 günde normal değerlere gerilediğini tespit ettik.

Hepatotoksisite gelişmiş olgulara klinik yaklaşım bakımından büyük farklılıklar mevcuttur. Bazıları hastanın semptomlarını, bilirubin düzeylerini ve transaminaz yüksekliğini değerlendirerek nispeten komplike bir protokolle ilaçların sonlandırılmasını veya tedavi rejiminden ilaç çıkarılmasını önerirken, çoğunluk ise transaminazlar belirli bir eşik değeri aştığında tüm ilaçların beraber kesilmesini önermektedir (1,3,5,6,21). Bizim çalışmamızda tedavisi kesilen olguların 14/16'sında tüm ilaçlar beraber kesilmiştir. Bir olguda sadece R bir olguda ise RZ rejimden çıkarılmıştır. GTY görülen 14 hastadan asemptomatik olan 2 olgunun transaminaz değerleri normalin 5 katını geçtiği halde ilaçları kesilmeden izlenmiş ve enzimler normale dönmüştür. Yüksek tek bir transaminaz değeri ile tedaviye ara vermek yerine hastalarda semptomların varlığını ve enzimlerdeki yükselişin sürüp sürmediğini yakından izlemenin daha önemli olduğunu düşünüyoruz. Daha büyük vaka grupları ile yapılacak kontrollü- prospektif çalışmalarla ilaç kesme kriterlerinin netleştirilmesi gereklidir.

Toksik hepatit gelişen ve ilaçları kesilen hastalara ilaçların tekrar nasıl verileceği konusunda da görüş birliği yoktur (3,4,6). Çalışmamızda 14 olguda ilaçlar kesilmeden, önceki doz ve kombinasyonla yeniden başlanmıştır. Bir olguda H ve Z rejimden çıkarılmış, enzimler normale gelince iki ilaç beraber başlanmıştır. Olguların hiçbirinde 2. kez tedavi kesmeyi gerektiren bir enzim yükselmesi görülmemiştir.

Hepatotoksisite, kombinasyon kemoterapisi alan akciğer tüberkülozlu hastalarda en sıklıkla tedavinin ilk 2 haftasında görüldüğünden bu dönemde hastaların yakından izlenmesi

gereklidir. Toksik hepatit tanısında ise tek bir yüksek transaminaz değerinden ziyade hastaların semptomatik olup olmadığı ve transaminazlarda ki progresif artış daha önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Özkara Ş, Aktaş Z. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Kılavuz. Ankara, 1999; 21-31

2. Mitchison DA. Mechanisms of the action of drugs in short-course chemotherapy. Bull Int Union Tuberc 1985;60:36-40.

3. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003; 52: /No.RR-11<http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/rr5211.html>

4. Ormerod LP. Hepatotoxicity of antituberculous drugs. Thorax. 1996;51:111-113

5. Tahaoğlu K. Tüberküloz tedavisinde gelişen hepatotoksisiteye klinik yaklaşım. ANKEM Derg 1998;12: 378-383.

6. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. Eur Respir J 1999; 14: 978±992

7. Steel MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. Chest 1991;99:465-471.

8. Van den Brande P, van Steenberg W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;152: 1705-1708.

9. Yurdakul AS, Çalışır HC, Taci N. ve ark. Tüberküloz Tedavisi Sırasında Gelişen Hepatotoksisite. Toraks Dergisi 2003; 4; 16-20

10. Ceylan E, Bingöl Verem Savaş Dispanseri’nde Tüberküloz Tedavisine Bağlı Toksik Hepatit Sıklığı. Toraks Dergisi 2005; 6: 132-136

11. Kıter G, Coşkunol I, Alptekin S. ve ark. Tüberküloz tedavisi alan hastalarımızda karaciğer toksisitesi araştırması: 5 yıllık retrospektif değerlendirme. Tüberküloz ve Toraks dergisi 2000; 48: 20-25.

12. Ursavaş A, Uzaslan EK, Ediger D, ve ark. Tüberküloz tedavisinde hepatotoksisiteyi artıran risk faktörlerinin belirlenmesi. Akciğer Arşivi 2003; 4: 202-206.

13. Taş D, İlvan A, Sezer O. ve ark. Yayma Pozitif Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Hastalık Yaygınlığı ile Hepatotoksisite Arasındaki İlişki. Akciğer Arşivi: 2005; 6: 74-77

14. Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: A case-control study. Thorax 1996; 51: 132

15. Ortaköylü G, Baloğlu İ, Bahadır A. ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisite. Tüberküloz Toraks Dergisi 1999; 47: 68-72.

16. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. Am Rev Respir Dis 1978; 117: 991-1001.

17. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, et al. Antituberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. Eur Respir J 1995; 8: 1384-1388.

18. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GJ. Twenty isoniazid associated deaths in one state. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 700-705.

19. Utkaner G, Yılmaz U, Yalnız E. ve ark. İsoniazid, rifampin ve morfozinamid hepatotoksisitesinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi. Tüberküloz Toraks Dergisi 1999; 47: 329-335.

20. Çakan A, Erbaycu AE, Dereli Ş, Özsöz A. Tüberküloz Tedavisi Sırasında Gelişen Hepatotoksisitede Klinik Yaklaşım. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002;50: 480-484

21. Taşkın A, Çobanlı B, Ayas G. Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksik reaksiyonlar. Tüberküloz ve Toraks 1993; 41: 77-81.

#### **Yazışma Adresi**

Güngör ATEŞ  
D.Ü. Tıp Fak. Göğüs Hast. ve Tüberküloz A.D.  
E-mail: gates@dicle.edu.tr