

Olgu sunumu / Case report

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN HEPATOTOKSİSİTE: OLGU

SUNUMU

Fatmagül Başarslan*, Murat Tutaç*, Vefik Arıca*, Asena Çiğdem Doğramacı**, Cahide Yılmaz*

*Mustafa Kemal Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hatay, Türkiye

**Mustafa Kemal Üniversitesi, Dermatoloji AD, Hatay, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 12.10.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 22.11.2010

ÖZET

Tüberküloz dünyada ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda olgularda artış görülmektedir. Tedavisinde en az 6 ay süreyle isoniazid, rifampisin, pirazinamid ve ethambutol gibi 1. basamak ilaçların kullanılması temeldir. Tedavide ilaç direnci önemli bir sorun oluşturduğu için çoklu ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Tüberküloz

tedavisinde kullanılan ilaçlar yan etki potansiyeline sahiptirler. En sık görülen yan etki hepatotoksisitedir. Bu durumda, ilaç tedavisine ara verilmesi ve karaciğer etkilenmesi geçtikten sonra tedaviye tekrar başlanması önerilmektedir. Burada deri tüberkülozu tanısı alan olgunun tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisiteyi sunarak, anti tüberküloz tedavinin oluşturduğu hepatotoksisiteyi gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Anti-Tüberküloz ilaçlar, deri tüberkülozu, hepatotoksisite

THE HEPATOTOXOCITY DEVELOPPED DURING TUBERCULOSIS TREATMENT: A CASE REPORT

ABSTRACT

Tuberculosis is still a significant reason of the morbidity and mortality in the worldwide, especially in developing countries. The cases have been increasing in recent years. The usage of first step drugs such as isoniazid, rifampisin, pirazinamid ve ethambutol is essential at least for a six month and drug resistance is an important handicap in the treatment. The multi-drug therapy is , therefore, usually preferred for the treatment of disease to avoid it. The drugs used tuberculosis do have some potential side effects and the most common one is hepatotoxicity at all. In this circumstance, a definite intervals should be given until eliminating of the toxic effects by laboratory studies and then, resumed the therapy. As we have presented in here a case developed hepatotoxicity to revise the effects of the first step anti- tuberculosis drugs during the treatment of a case diagnosed as a cutaneous tuberculosis.

Key Words: Anti-tuberculosis drugs, Cutaneous Tuberculosis, Hepatotoxicity

Giriş

Tüberküloz dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. Tüberküloz tedavisinin etkinliği için çoklu ilaç tedavisi uygulanmaktadır (1). Deri tüberkülozları akciğer dışı tüberkülozların çok az bir kısmını oluşturmaktadır ve genelde izoniyazid (INH), rifampisin (R), pirazinamid (Z) ve etambutol (E) ile çoklu tedavi 2 ay verilir ve sonra izoniyazid ve rifampisinle 4 ay devam edilir (2). Koşullara göre tedavi protokolünde değişiklik yapılır. Antitüberküloz tedavinin en sık ve en önemli yan etkisi hepatotoksisitedir ve geliştiğinde tedaviye ara verilmesi gerekir. Bu ise ilaç tedavisinin etkisinin azalmasına sebep olur (3). Cilt reaksiyonları, gastrointestinal ve nörolojik komplikasyonlar da görülebilir. Tüberküloz tedavisinde yer alan INH, R ve Z

genellikle iyi tolere edilen birinci basamak ilaçlardan olsalar da hepatotoksikler ve birlikte kullanılmaları yan etki sıklığını daha da artırmaktadır (4).

Tüberküloz ilaçlarının karaciğer üzerine toksik etkisi, geçici transaminaz yüksekliğinden öldürücü yaygın karaciğer hasarına kadar değişen bir 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 (5).

Bizde deri tüberkülozu tanısı ile takip edilen olguda antitüberküloz tedavi alırken meydana gelen hepatotoksisiteyi sunarak, bu ilaçların karaciğere olan toksik etkilerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

Olgumuz 6 yaşında erkek çocuktur. Sağ ön kolunda iyileşmeyen yara şikâyeti ile başvurdu. Muayenesinde 45 gün süreyle lokal ve sistemik geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen iyileşme göstermeyen, 2×3 cm² ebadında, pürülan akıntılı açık cilt yarası görüldü. Yapılan deri biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde lezyonun deri tüberkülozu olduğu rapor edilmesi üzerine üçlü antitüberküloz tedavi (INH, R, ve Z) başlandı. İki ay üçlü, daha sonra dört ay ikili (H, R) tedavi planlandı. Tedaviye başlandığında transaminaz ve bilirubin düzeyleri normaldi. Hasta tedavinin başlangıcından 1 ay sonra kusma ve karın ağrısı şikâyetiyle polikliniğe başvurdu. Yapılan tetkiklerde AST:761 IU/L, ALT: 175 IU/L tespit edildi ve grade 2 hepatotoksisite düşünülerek tedaviye ara verildi. İntravenöz destek tedavisi ile şikâyetleri geçen ve transaminaz seviyesi düşen hastanın 5. günde antitüberküloz tedavisine tekrar başlandı ve altı aylık takibinde başka yan etki gelişmedi.

Tartışma

Aktif tüberküloz tedavisinde çoklu ilaç tedavisi kullanılmaktadır (1). Bu ilaçların her birinin hepatotoksik etkileri vardır ve birlikte kullanılmaları riski artırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tüberküloz tedavisine bağlı gelişen hepatotoksisiteyi, serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinin semptomatik (hepatit semptomları olan) olgularda 3 kat artması veya asemptomatik (hepatit semptomları olmayan) olgularda 5 kat artması şeklinde tanımlamıştır. Ayrıca hepatotoksisitenin derecesini serum ALT değerlerine göre:

Grade 1 (hafif) <2.5 kat (ALT 51–125 U/L)

Grade 2 (hafif) 2.5–5 kat (ALT 126–250 U/L)

Grade 3 (orta) 5–10 kat (ALT 251–500 U/L)

Grade 4 (şiddetli) >10 kat (ALT >500 U/L) olarak sınıflandırmıştır (6).

Amerikan Toraks Derneği, serum aspartat aminotransferaz (AST) seviyesinin semptomatik hastalarda normalin 3 katını, asemptomatik hastalarda ise 5 katını geçen değerleri; Avrupa Solunum Derneği ise beş kat enzim yükselmesini sınır olarak kabul etmektedir (7-8). Antitüberküloz ilaçlara bağlı toksik hepatit gelişimini araştıran bir çalışmada hepatitoksisite kriterleri: hepatit ile ilişkili semptomların varlığında AST değerinin 100'ü aşması veya sarılık varlığı olarak tarif edilmiştir (8-9). Görüldüğü gibi tedavi sırasında gelişen hepatotoksisite tanımında da bir fikir birliği oluşmamıştır. Olgumuzda WHO' nun tanımını esas alındı ve grade 2 hepatotoksisite şeklinde yorumlandı.

Çoklu ilaç tedavisine bağlı hepatotoksisite insidansı %2-28 arasında değiştiği bildirilmiştir (10). Aralığın bu kadar geniş olması hepatotoksisite tanımlarındaki ve demografik yapılarıdaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Tedavi sırasında hepatotoksisite görülmesi; ileri yaş, aşırı alkol alımı, malnütrisyon, geçirilmiş hepatit öyküsü, kronik karaciğer hastalığı, DM ve hastalığın yaygınlığı gibi risk faktörleriyle artmaktadır (10-11). Bu durum sitokrom P450 enzim aktivitesi ve renal fonksiyonlarda azalma sonucunda antitüberküloz ilaçların yarılanma ömrünün uzamasına bağlanmıştır (12).

Hepatotoksisite tedavi süresinin herhangi bir anında gelişebilir ancak genellikle tedavi periyodunun ilk 4-8 haftasında olur (9). H, R, ve Z içeren antitüberküloz tedavi başlangıcı ile hepatotoksisite gelişmesi arasında ortalama süre 2 haftayı geçmemekte ve olguların çoğunda tedavi kesildikten sonra transaminazlar 2 haftada normal değerlerine inmektedir (13-14). Karaciğer hasarının belirtileri çoğunlukla karın ağrısı, bulantı, kusma ve sarılıktır. Tedaviye ara verilmediği zaman fatal olabilmektedir (15-16). Bu olguda üçlü antitüberküloz tedavi verildi ve tedavinin birinci ayında 5 gün ara vermekle düzelen hepatotoksisite gelişti.

INH, R ve Z karaciğer tarafından metabolize olurlar ve potansiyel olarak hepatotoksik ilaçlardır (4). Antitüberküloz tedavisine bağlı hepatotoksisitenin kesin mekanizması bilinmemesine rağmen toksik metabolitlerin rol oynadığı düşünülmektedir (17). İsoniazidle tekli tedavide transaminaz seviyelerinde yükselme % 0.5, rifampisinle tekli tedavide %1-2 olduğu rapor edilmiştir (4-10-12). Pirazinamide bağlı hepatotoksisitenin doza bağımlı olduğu, INH ve R den daha hepatotoksik olduğu gösterilmiştir (18).

INH'a bağlı hepatotoksisite idiyosinkraziktir. İsoniazid başlıca asetilasyon yoluyla serbest hidrazin bileşiklerine dönüşerek metabolize edilmektedir (19). Hayvan deneyleri hidrazinin karaciğer hücrelerinde yağlanmaya ve nekroza yol açan önemli bir toksik madde olduğunu ve INH'a bağlı hepatotoksisite riski diğer antitüberküloz ilaçların kullanımı

ile arttığını göstermiştir (19). Ayrıca hepatotoksisitenin aralıklı ilaç alanlara göre günlük ilaç alanlarda daha da sık görüldüğü bildirilmiştir (20).

R ve Z ye bağlı hepatotoksisitenin mekanizması bilinmemektedir. R'nin muhtemelen INH'ı toksik metabolitlerine çeviren sitokrom p450 sistemini indükleyerek INH toksisitesini artırarak etkilediği düşünülmektedir (9). Sitokrom P450 proteinlerinin R tarafından indüklenmesi, INH'dan daha fazla toksik metabolitlerin oluşmasını sağlamakta ve böylece R'nin tek başına kullanımına kıyasla INH ile birlikte kullanımında hepatotoksisite daha sık ortaya çıkmaktadır (21). Steele ve ark'ları da INH ve R'nin birlikte kullanılmasının, INH'ın tek başına kullanımından daha sık hepatotoksisiteye neden olduğunu bildirmişlerdir (9). P ise tek başına kullanıldığında bile ağır hepatite yol açabilmektedir. Günde 3 g Z alan hastaların yaklaşık %15'inde iştahsızlık, bulantı, kusma, hepatomegali ve anormal karaciğer fonksiyon testleri ile karakterize hepatotoksisite tablosu ortaya çıkmakta ve %23'ünde sarılık gelişmektedir (22). Bu yüzden kullanımı gittikçe azalmaktadır.

Hepatotoksisite gelişen olgulara yaklaşımda büyük farklılıklar mevcuttur. Bazı klinikler hastanın semptomlarını, bilirubin düzeylerini ve transaminaz yüksekliğini değerlendirerek ilaçların sonlandırılmasını veya tedavi rejiminden ilaç çıkarılmasını önerirken, çoğunluk ise transaminazlar belirli değeri aştığında tüm ilaçların kesilmesini önermektedir (7-8-23-24). Amerikan Toraks Derneği hepatotoksisite gelişen olgularda tüm antitüberküloz ilaçların karaciğer fonksiyon testleri normale gelene kadar kesilmesini önermektedir (25). Sunulan olguda da üçlü tedavi tamamen kesildi ve 5 gün sonra karaciğer fonksiyon testleri normale geldi.

Tüberküloz tedavisinde, tedavinin kesilmesini veya tedavide değişiklik yapmadan izlemeyi gerektiren transaminaz seviyesi konusunda görüş birliği yoktur. Antitüberküloz tedavi alan hastalarda ortaya çıkan asemptomatik artış hastaların %20 sinde görülmektedir ve genellikle tedavi değişikliğini gerektirmemektedir (4-5-16).

Sonuç

Tüberküloz tedavisi, yakın takip gerektiren ve uzun zaman alan bir süreçtir. Kullanılan ilaçların toksik etkilerinden hastayı koruyarak tedavinin tamamlanması temel hedeftir. Antitüberküloz tedaviye başlanınca bu ilaçların yan etkileri yakın takip edilmelidir. Özellikle hepatotoksisite gelişen olgularda tedaviye transaminazlar normal aralığa gelinceye kadar ara verilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization Global Tuberculosis Programme. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes, 3rd edn. (WHO/CDS/TB/2003.13). Geneva: World Health Organization 2003.
2. Singal A, Sonthalia S. Cutaneous tuberculosis in children: the Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010; 76: 494-503.
3. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet.* 2003; 362: 887-99.
4. Girling DJ. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1978; 59: 13–32.
5. Ormerod LP. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax.* 1996; 51: 111-13.
6. WHO. International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs: Adverse Reaction Terminology. Uppsala: WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring 1992.
7. 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>.
8. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J.* 1999; 14: 978-92.
9. Steel MA, Burk RF, Desprez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest* 1991; 99: 467-71.
10. Dossing M, Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuber. Lung Dis.* 1996; 77: 335–40.
11. Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R. Anti tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995; 345: 555-6.
12. Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: A case-control study. *Thorax* 1996; 51: 132.
13. Ceylan E. Bingöl Verem Savaş Dispanseri'nde Tüberküloz Tedavisine Bağlı Toksik Hepatit Sıklığı. *Toraks Dergisi* 2005; 6: 132-6.
14. Çakan A, Erbaycu AE, Dereli Ş, Özsöz A. Tüberküloz Tedavisi Sırasında Gelişen Hepatotoksisitede Klinik Yaklaşım. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 480-4.
15. Tost JR, Vidal R, Cayla J, Diaz-Cabanela D, Jimenez A, Broquetas JM. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2005; 9: 534–40.
16. Sharifzadeh M, Rasoulinejad M, Valipour F, Nouraie M, Vaziri S. Evaluation of patient-

- related factors associated with causality, preventability, predictability and severity of hepatotoxicity during antituberculosis [correction of antituberculosis] treatment. *Pharmacol. Res.* 2005; 51: 353–8.
17. Tostmann A Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: 192-202.
 18. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2026–30.
 19. Mitchell JR, Thorgeirsson UP, Black M, Timbrell JA, Snodgrass WR, Potter WZ, Jollow HR, Keiser HR. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydranize metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 1975; 18: 70-9.
 20. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis* 1983; 3: 440-50.
 21. Pessayre D. Present views on isoniazid and isoniazid-rifampicin hepatitis. *Aggressologie* 1982; 23(A): 13-15.
 22. Wolinsky E. Tuberculosis. In Baum GL, Wolinsky E eds: *Textbook of Pulmonary Diseases*. 5th ed, Boston, New York, Toronto, London, Little, Brown and Company, 1994; 521-73.
 23. Özkara Ş, Aktaş Z. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Kılavuz. Ankara, 1999; 21-31.
 24. Taşkın A, Çobanlı B, Ayas G. Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksik reaksiyonlar. *Tüberküloz ve Toraks* 1993; 41: 77-81.
 25. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious A Tostmann et al. Anti-TB drug-induced hepatotoxicity *Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2003; 167: 603–62.