

Hepatit-B, Antitüberküloz İlaçlara Bağlı Hepatotoksisite Gelişiminde Risk Oluşturmakta mıdır?

Hepatitis-B is the Risk of Hepatotoxicity During the Antituberculosis Treatment?

Tekin Yıldız, Abdurrahman Şenyiğit, Levent Akyıldız, Güngör Ateş, Füsün Topçu
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Hepatit-B virüsü enfeksiyonunun, tüberküloz tedavisi sırasında gelişen ilaçlara bağlı hepatotoksisite riskini arttırabileceği iddia edilmektedir.

Yöntem: Kliniğimizde tüberküloz tanısı konan ve antitüberküloz tedavi başlanan 53 hasta, prospektif olarak çalışmaya alındı.

Bulgular: Tüm olgularda viral hepatit belirteçleri çalışıldı. Olgulardan 22'sinde hepatit-B belirteçleri negatif saptanırken (grup-1), 31 olguda pozitif saptandı (grup-2). Grup 2'de 27 olguda hepatit-B'ye karşı immünite gelişmişken 3 olguda HBsAg pozitif. Yine bu grupta 1 olguda kronik aktif hepatit-B tanısı mevcutken; 1 olguda anti-HCV pozitif olarak saptandı. Anti-TB tedavi süresince 1. grupta 3 olguda, 2. grupta ise kronik aktif hepatiti olan 1 olguda hepatotoksisite gelişti.

Sonuç: Mevcut bulgular hepatotoksisite gelişimi açısından hepatit-B ile karşılaşmış olmanın ilave bir risk faktörü oluşturmadığını ve tedavi öncesi hepatit belirteçlerinin bakılmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir. (*Akciğer Arşivi 2007; 8: 85-7*)

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, hepatotoksisite, antitüberküloz ilaçlar, hepatit-B

Summary

Objective: It has been suggested that hepatitis-B infection may increase the risk of hepatotoxicity resulting from antituberculosis drugs. Hepatitis-B markers were measured in 53 patients who have been taking antituberculosis treatment.

Results: The test results demonstrated that hepatitis B markers were negative in 22 patients (group-1), whereas 31 patient had positive results (group2). Of group 2 patients, 27 had immunity for hepatitis-B, 3 HBsAg carrier and 1 chronic active hepatitis-B. During the treatment period, hepatotoxicity was developed in 3 patient from group1, and in 1 patient with chronic active hepatitis-B from group 2.

Conclusion: Our findings suggested that the serology of hepatitis-B assesment does not relation with hepatotoxicity during the treatment period. (*Archives of Lung 2007; 8: 85-7*)

Key words: Tuberculosis, hepatotoxicity, antituberculosis drugs, hepatitis-B

Giriş ve Amaç

Tüberküloz (TB) hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (1,2). Isoniazid (H), Rifampisin (R) ve Pirazinamid (Z) içeren kısa süreli kemoterapi rejimleri, TB tedavisinde oldukça etkili bir şekilde kullanılmakla birlikte, bu ilaçlar birbirlerinin hepatotoksik etkilerini potansiyalize etmektedirler (1,3). Hepatotoksisite, gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha yüksek oranlarda bildirilmektedir (1,3). Gelişmekte olan ül-

kelerdeki bu artmış hepatotoksisite gelişiminde hepatit-B enfeksiyonunun risk faktörlerinden biri olduğu iddia edilmektedir (2). HBsAg taşıyıcılığı ülkemizde en fazla Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinden bildirilmektedir (4,5). Bununla beraber bölgemizde anti-TB ilaçların bu risk grubunda hepatotoksik potansiyelini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bölgemizde, TB tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite ile hepatit A virüsü (HAV), hepatit-B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde yatırılarak tanı konan ve anti-TB tedavi başlanan toplam 53 TB olgusu (Akciğer, plevra, lenf bezi, milier, akciğer + periton, akciğer + plevra, plevra + periton TB olmak üzere) prospektif olarak çalışmaya alındı (Tablo 1).

Anti-TB tedaviden önce tüm hastaların serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), total protein, albümin, globulin, üre, kreatinin, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı çalışıldı. Tüm olgularda, tanı konduktan sonra HAV, HBV ve HCV belirteçleri serolojik olarak (Organon Teknika Microelisa Otoanalizör) bakıldı.

Olguların tümü yeni olgu tanımında olduğundan kronik aktif hepatitli olan bir olgu dışında tüm olgulara İsoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid/Morfozinamid (Z), Etambutol (E)'den oluşan dördümlü standart anti-TB tedavi rejimi başlandı. Hastalar servismizde yattıkları süre içerisinde karaciğer fonksiyon testleri ilk ay haftada bir, daha sonra aylık olarak takip edildi. Tedavi verilen tüm hastalar ilaç yan etkileri ve bu arada özellikle hepatotoksisite semptomları için bilgilendirildi.

Hepatotoksisite tanısı, anti-TB ilaçların kesilmesinden sonra karaciğer enzimlerinin normale dönmesinin yanında şu kriterlerden en az birinin varlığı durumunda kondu:

- 1- Hepatotoksisite semptomları olan olgularda transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının üç katını aşması,
- 2- Hepatotoksisite semptomları olmayan olgularda transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının beş katını aşması,
- 3- Total bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dL'nin üzerinde bulunması.

Hepatotoksisite gelişen hastalarda tüm ilaçlar kesildi, transaminazlar normal düzeylere dönünce bütün anti-TB ilaçlar birlikte yeniden başlandı.

Verilerin istatistiksel analizi Fisher's exactly karşılaştırma yöntemiyle SPSS 10.5 ortamında yapıldı. p değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir: Olgular HBV ile karşılaşmış olma durumlarına göre iki gruba ayrıldılar. Bu olgulardan 22'sinde hepatit-B belirteçleri negatif saptanırken (grup 1), 31 olguda pozitif saptandı (grup-2). Grup-2'deki olgulardan 27'sinin hepatit-B ile karşılaşmış ve immünite geliştirmiş oldukları [HBsAg (-), AntiHBsAb (+)], 3'ünün HBsAg taşıyıcısı oldukları ve 1'inin ise

Tablo 1. Olguların organ tutulumlarına göre TB hastalığı tipleri

TB tipi	Olgu Sayısı (n)	%
Akciğer TB	45	84,90
Plevra TB	2	3,77
Lenf bezi TB	2	3,77
Milier TB	1	1,88
Akciğer + Periton TB	1	1,88
Akciğer + Plevra TB	1	1,88
Plevra + Periton TB	1	1,88
Toplam	53	100

kronik aktif hepatit-B tanısıyla hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği'nin takibinde olduğu anlaşıldı (Şekil 1).

Ayrıca 53 olgudan sadece 1'inin anti-HCV pozitif olduğu anlaşıldı.

Klinik takipler sonucunda grup 1'den 1'i kadın 3 olguda 12, 15 ve 52. günlerde; grup 2'den ise sadece kronik aktif hepatitli olan erkek olguda 11. günde hepatotoksisite geliştiği görüldü. İki grup arasında hepatotoksisite gelişme riski açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,16). Hepatotoksisite gelişen toplam 4 olgumuzun klinik özellikleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 3).

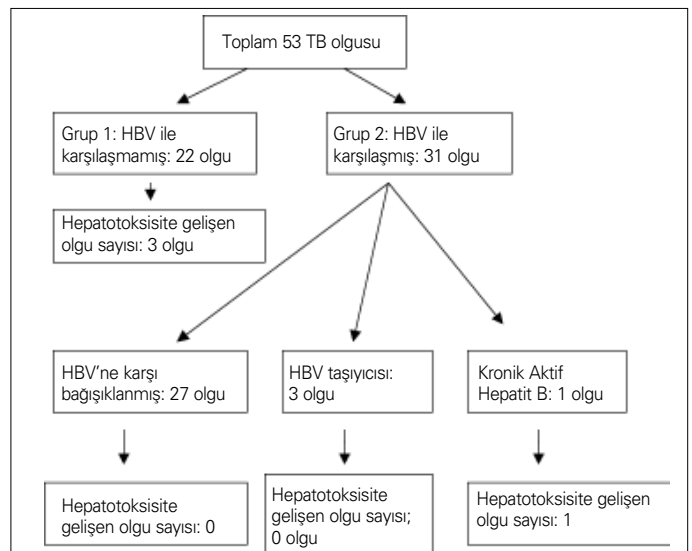
Tartışma

İlaç hepatiti, gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere göre daha yüksek oranda bulunmuştur (1,3). Türkiye'de TB tedavisine bağlı hepatotoksisite, %0,8-18 arasında bildirilmektedir (2). Bizim çalışmamızda hepatotoksisite ülkemizden bildirilen oranlara benzer şekilde %7,5 oranında görüldü. Bu oranın gelişmekte olan ülkelerde yüksek olması TB prevalansının daha yüksek olmasının yanında; gelişmekte olan ülkelerde TB hastalığının daha çok düşük sosyoekonomik düzeydeki insanlarda gelişmesiyle açıklanabilir. Benzer şekilde bu gelir grubundaki insanlarda malnütriyon, düşük kilolu olmak, yaygın hastalık, ilave hastalıklar gibi ek risk faktörlerinin de katkısının olması muhtemeldir.

Tedavi sırasında gelişen hepatotoksisite için risk faktörleri arasında yaş, kadın cinsiyet, düşük kilo, kronik alkolizm, yavaş asetillecilik, kronik karaciğer hastalığı, geçirilmiş karaciğer ve safra kesesi hastalığı, TB'un yaygınlığı, hipalbuminemi, malnütriyon, diyabet, etnik grup, ek hepatotoksik ilaç kullanımı gibi diğer birçok faktörün yanında HBsAg pozitifliği de bildirilmektedir (1-3,6-12). Toplam 53 olgu

Tablo 2. Olguların demografik özellikleri

Toplam olgu sayısı (n)	53
Cinsiyet (K/E)	26/27
Yaş ortalaması (yıl)	33.94±13.34 (13-67)
Vücut ağırlığı (kg)	50.47±4.85 (42-65)



Şekil 1. Olguların HBV ile karşılaşmış olma durumlarına göre dağılımları

Tablo 3. Hepatotoksisite gelişen olgularımızın özellikleri

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Vücut ağırlığı (kg)	TB tipi	Hepatotoksisite gelişme süresi (gün)
18	Erkek	54	Akciğer TB	12
27	Bayan	41	Akciğer+plevra TB	15
68	Erkek	45	Akciğer TB	52
52	Erkek	55	Akciğer TB	11

muza 1'i kadın, 3'ü erkek olan 4 olgumuzda hepatotoksisite gelişti. Olgu sayımızın düşük olması nedeniyle cinsiyetin hepatotoksisite için ek risk faktörü olup olmadığı konusunda kesin bir kaniye varılmamakla birlikte; bizim olgularımızda literatürde kadın cinsiyetin risk faktörü olarak gösterilmesinin aksine; 1 kadın olguya karşın 3 erkek olguda hepatotoksisite gelişmesi dikkate değer bulundu.

H ve R'in beraber kullanılmalarının bu ilaçların tek başlarına kullanılmalarına göre hepatotoksisite riskini artırdığı bildirilmiştir (13). Bizim olgularımızdan kronik aktif hepatit olan bir olgu dışında olguların tümü de HRZE'den oluşan standart anti-TB ilaçları kullanılmaktaydı. Bu nedenle böyle bir ilişkiyi araştırmadık. Bu risk faktörleri dışında Hepatit C virüsü ve HIV enfeksiyonu varlığının da hepatotoksisite gelişime katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (14,15). Toplam 53 olgumuzdan sadece bir olguda anti-HCV pozitifliği. Ülkemizden HIV enfeksiyonu için düşük oranlar bildirildiğinden hiçbir olguda HIV serolojisi çalışılmadı.

İlave olarak hipoalbuminemi, yaygın hastalık varlığının hepatotoksisite gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (16). Grup-1 ile grup-2 olgular arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, albümin düzeyleri, ek hepatotoksik ilaç kullanımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hiçbir olgumuzda kronik alkol kullanımı öyküsü yoktu.

Özellikle Asya ülkelerinden bildirilen çalışmalarda tüberküloz tedavisine bağlı hepatotoksisite gelişme olasılığı ülkemizden bildirilen oranlara benzer şekilde %10 civarında bildirilmektedir (17). Ülkemiz Asya Kıtası'nda yer aldığından, bizim çalışmamızdaki oran da Asya ülkelerindeki oranlarla benzer düzeyde bulundu.

Türkiye, HBsAg seroprevalansı sonuçlarına göre orta derecede endemik konumda olup, en yüksek oranlar Doğu ve Güneydoğu Anadolu'dan bildirilmektedir (4,5). Biz de bu bilgiler ışığında bölgemizde anti-TB ilaçlara bağlı olarak gelişen hepatotoksisite ile HBV enfeksiyonu arasında bir ilişki olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık. Vaka sayımız az olmakla birlikte böyle bir ilişki kuramadık. Dursun ve ark. toplam 2.888 kişiyi tarayarak yaptıkları geniş serili saha çalışması sonuçlarına göre bölgemizde HBsAg pozitifliği prevalansının % 7, HCV prevalansının % 0.6 olduğunu ve ülkemizdeki rakamlarla uyumlu olduğunu göstermişlerdir (18,19). Bizim hepatotoksisite oranımızın da ülkemizden bildirilen hepatotoksisite oranlarına benzer şekilde bulunması bu bulguları destekler nitelikte değerlendirildi.

Sonuç

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular hepatit-B taşıyıcılığının veya geçirilmesinin; tedavi sırasında gelişebilecek hepatotoksisite için ek bir risk faktörü oluşturmadığını düşündürmekle beraber, vaka sayımızın az olması nedeniyle bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996;51:132-6.
2. Kiter G. Tüberküloz tedavisi ve hepatotoksisite. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48:259-65.
3. Türkteş H, Ünsal M, Tülek N ve Örüç O. Hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tubercule and Lung Disease* 1994;75:58-60.
4. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Ed: Kılıçturgay K, Badur S. *Viral Hepatitler 2001 Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları*, İstanbul, 1. baskı. 2001:10-55.
5. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Ed: Kılıçturgay K, Badur S. *Viral Hepatitler 2001 Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları*, İstanbul, 1. baskı. 2001:125.
6. Kiter G ve ark. Tüberküloz tedavisi alan hastalarımızda karaciğer toksisite araştırması: 5 yıllık retrospektif değerlendirme. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48:20-5.
7. Xu F, Chen H, Yan B. The detection and significance of HBV-DNA in serum of pulmonary tuberculosis patients. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1995; 18: 212-4, 254 (Abstract).
8. Wu JC et al. Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 1990;98:502-4.
9. W.W. Yew. Therapeutic drug monitoring in antituberculosis chemotherapy: clinical perspectives. *Clinica Chimica Acta* 2001;313:31-6.
10. Tahaoglu K, Ataç G, Sevim T, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2001;5:65-9.
11. Lee BH, Koh WJ, Choi MS, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest* 2005;127:1304-11.
12. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-7.
13. Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991;99: 465-71.
14. Smink F, van Hoek B, Ringers J, van Alena R, and Arend SM. Risk factors of acute hepatic failure during antituberculosis treatment: two cases and literature review. *Netherlands The Journal of Medicine* 2006;64:377-84.
15. Ungo Jr, Jones D, Ashkin D, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1871-6.
16. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, et al. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:916-9.
17. Agal S, Bajjal R, Pramanik S, et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;20:1745-52.
18. Dursun M, Ertem M, Yılmaz S, et al. Prevalence of hepatitis B Infection in the Southeastern Region of Turkey: Comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2005;58:15-9.
19. Dursun M, Ozekinci T, Ertem M, et al. Prevalence of Hepatitis C in adults in the South-eastern Region of Anatolia: A community-based study. *Hepatology Research* 2004;29:75-80.