

Rifampisin tedavisi alan tüberkülozlu hastalarda antirifampisin antikorlarının insidansı üzerine bir çalışma*

Rezan Demiralay¹, Mustafa Demirci², Zeki Akkuş³

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ve ²Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalları, Isparta

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Diyarbakır

Amaç: Bu çalışmanın amacı rifampisin tedavisi alan tüberkülozlu hastalarda antirifampisin antikorların görülme oranını belirlemektir. **Yöntem:** Antirifampisin antikorlar 77 hastanın serumunda indirekt hemaglutinasyon testi ile araştırıldı. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan 21 kişinin de serumları incelendi. **Bulgular:** Antikor oluşumu hastaların 17'sinde (% 22.1) saptandı. Kontrol grubu serumlarında pozitiflik saptanmadı. **Sonuç:** Rifampisin tedavisi alan tüberkülozlu hastalarda antirifampisin antikor oluşumunun kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, rifampisin, antirifampisin antikorlar

A study on the incidence of the antirifampicin antibodies in the tuberculosis patients under rifampicin therapy

Objective: The purpose of this study was to determine the incidence of the antirifampicin antibodies in the tuberculosis patients receiving rifampicin therapy. **Methods:** Antirifampicin antibodies were investigated in the serum of 77 patients by passive hemagglutination test. Serum of twenty-one normal subject was also tested as control. **Results:** Antibody formation was detected in 17 (% 22.1) of the patients. None of the serums of the control group was positive. **Conclusion:** Formation of the antirifampicin antibodies in the patients under rifampicin treatment was significantly higher than in the control group.

Key words: Tuberculosis, rifampicin, antirifampicin antibodies

Genel Tıp Derg 1998;8(4):159-63.

Erken bakterisidal ve sterilizasyon yapıcı aktivitesi olan rifampisin, 1970'li yıllardan beri tüberkülozlu hastaların tedavi kombinasyonlarında birinci grup ilaçlar arasında yer almaktadır (1,2).

Uzun süren tüberküloz tedavisi esnasında rifampisin

kullanan hastalarda çeşitli yan etkiler oluşabilmektedir (3,4). Major yan etkiler gastrointestinal şikayetler, deri döküntüleri ve ateştir. Fakat ilacın kullanımı sırasında gripal sendrom, hemolitik anemi, trombositopenik purpura ve akut böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkiler de görülebilmektedir (5-9). Hipersensivite reaksiyonları şeklindeki bu yan etkiler immünolojik niteliktedir ve rifampisin-antikor kompleksi şekillenmesi ile açıklanmaktadır (3,5,6,8).

*XXII. Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi'nde tebliğ edilmiştir (22-24 Ekim 1998, Antakya)

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr.Rezan Demiralay, P.K. 83, Isparta

Bu çalışmada; a) rifampisin kullanan tüberkülozlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde antirifampisin antikorlarının (AR-Ab) insidansının, b) tedavi tekrarının AR-Ab oluşumuna etkisinin, c) tüberkülozun farklı organlarda yerleşmesinin AR-Ab oluşumuna etkisinin, d) ilk kez tedaviye alınan olgularda tedavi süresinin AR-Ab seropozitifliğine etkisinin ve e) AR-Ab seropozitifliğinin cinsiyet ve yaşa göre dağılımının araştırılması amaçlandı.

Yöntem

Isparta Merkez ve Eğirdir Verem Savaşı Dispanserleri ile Denizli Verem Savaşı Dispanserinde 1997 yılı içinde ayaktan tedavi edilen, bakteriyolojik ve histopatolojik olarak akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozu tanısı alan 77 olgu ve sağlıklı 21 birey çalışma kapsamına alındı. Olguların yaşları, tanıları, aldıkları tedavi rejimleri, tedavi süreleri ve öz ve soy geçmişleri kaydedildi. Rifampisine karşı antikor cevabını değiştirebileceğinden steroid alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma kapsamına alınan olgular 3 grup halinde incelendi. A grubu: Değişik organ tüberkülozu tanısı konularak ilk kez tüberküloz tedavisine alınan olgular. B grubu: Bir veya birkaç kez tedavi görmüş ve hastalığın yinelemesi nedeniyle tekrar tedaviye alınan olgular. C grubu: Rifampisin kullanmayan, daha önce rifampisin almamış olan, immün yetmezliği, diyabeti bulunmayan sağlıklı erişkinler. A grubundaki 66 ve B grubundaki 11, toplam 77 hastanın 47'si erkek, 30'u kadın olup, yaş ortalaması 41.9 ± 17.8 yıl idi. Kontrol grubunda (C grubu) 13 kadın, 8 erkek bulunmaktaydı ve yaş ortalaması 42.7 ± 19.0 yıl idi. Olguların 62'si (% 80.5) akciğer tüberkülozu iken 15'i (% 19.5) akciğer dışı organ tüberkülozu nedeniyle tedavi görmekteydi. Akciğer dışı organ tüberkülozu olguları ise; 6 plörezi, 5 lenfadenit ve her birinden birer olmak üzere milier, intraspinal, epididim, ve cilt tüberkülozundan oluşmaktaydı. A ve B grubundaki hastalar günlük oral 600 mg dozunda rifampisin içeren 3'lü veya 4'lü antitüberküloz ilaç rejimleri ile tedavi edilmekteydi.

5 ml kan alınarak serum ayrıldı. Serumlar çalışma gününe kadar 20 °C'de saklandı. AR-Ab indirekt (pasif) hemaglutinasyon testi ile araştırıldı (10). Bunun için O grubu, Rh negatif eritrositler kullanıldı. Eritrositler pH'sı 7.2 olan tamponla 5-6 kez

yıkandıktan sonra % 2.5'lük süspansiyon haline getirildi ve tannik asit ile duyarlaştırıldı. Diğer taraftan 300 mg'lık rifampisin içeriği 500 ml serum fizyolojikte 48 saatte eritildi. Hazırlanan tannize eritrosit süspansiyonlarına bu antijen solüsyonundan eşit hacimde eklendi ve karıştırıldı. Eritrosit-rifampisin karışımı oda ısısında 15 dakika bekletilerek eritrositler rifampisin (antijen) ile kaplandı. Deney için -20 °C'de saklanan serumlar 56 °C'de 30 dakika tutularak inaktive edildi. Mikroaglutinasyon yöntemi ile çalışıldı. Bunun için U çukurlu tablalar kullanıldı. Her bir serum için 6 çukur ayrıldı ve birinci çukur hariç diğerlerine 0.5 ml serum fizyolojik dağıtıldı. Serumların 1/2-1/32 biçiminde seri sulandırımı hazırlandı. Son çukur (6. çukur) antijen kontrolünü oluşturdu. Her çukura 0.5 ml hacminde test eritrositi eklendi. Oda ısısında 24 saat bekletildikten sonra sonuçlar okundu.

İstatistiksel analizler için Yates düzeltmeli Ki-kare ve Kolmogorov Smirnov testleri uygulandı (11).

Bulgular

Hasta grubu 77 olgu ile kontrol grubu 21 olguda bulunan AR-Ab seropozitiflikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubundaki olgularda AR-Ab seropozitifliği

	n	AR-Ab (+) Olgusu	
		Sayı	Yüzde
Hasta grubu	77	17	22.1
Kontrol grubu	21	0	0.0
Toplam	98		

K.S.=0.334, P<0.05

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında AR-Ab seropozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.

Yeni tanı konularak ilk kez tüberküloz tedavisine alınan (A grubu) olgular ile hastalığı nükseden (B grubu) olgulardaki AR-Ab seropozitifliği Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Akciğer tüberkülozu ve akciğer dışı organ tüberkülozu olgularındaki AR-Ab seropozitifliği Tablo 3'de verilmiştir. Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozu olguları arasında AR-Ab seropozitifliği yönünden anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 2. İlk kez tedavi alan olgular ile nüksü olgulardaki AR-Ab seropozitifliği

	AR-Ab (+) Olgular		
	n	Sayı	Yüzde
A grubu	66	14	21.2
B grubu	11	3	27.3
Toplam	77		

$$\chi^2=0.003, P>0.05$$

Tablo 3. Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozu olgularındaki AR-Ab seropozitifliği

	AR-Ab (+) Olgular		
	n	Sayı	Yüzde
Akciğer tüberkülozu	62	14	21.6
Akciğer dışı organ tüberkülozu	15	3	20.0
Toplam	77		

$$\chi^2=0.017, P>0.05$$

İlk kez tüberküloz tedavisine alınan organ tüberkülozlu 66 olguda tedavi süresinin AR-Ab seropozitifliğine etkisi Tablo 4'te gösterilmiştir. Farklı tedavi süreleri arasında AR-Ab seropozitifliği yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 4. İlk kez tedaviye alınan olgularda tedavi süresinin AR-Ab seropozitifliğine etkisi

	AR-Ab (+) Olgular		
	n	Sayı	Yüzde
Akciğer tüberkülozu	43	8	18.6
Akciğer dışı organ tüberkülozu	23	6	26.1
Toplam	66		

$$\chi^2=0.154, P>0.05$$

Rifampisin tedavisi alan tüberkülozlu hastaların AR-Ab seropozitifliğinin yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Rifampisin tedavisi alan hastalarda AR-Ab seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	AR Ab(+)	Sayı	AR Ab(+)	Sayı	AR-Ab (+)
11-20	7	2	3	-	10	2
21-30	11	2	3	1	14	3
31-40	9	1	8	2	17	3
41-50	9	1	2	1	11	2
51-60	4	2	4	-	8	2
61-70	4	1	9	2	13	3
71-80	3	1	1	1	4	2
Toplam	47	10	30	7	77	17

$$\chi^2=0.045, P>0.05$$

Erkek ve kadın hastalar arasında AR-Ab seropozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. İlaça karşı antikorların bütün yaş gruplarında olduğu tespit edildi.

Tartışma ve sonuç

Rifampisin hem akciğer tüberkülozunun hem de akciğer dışı organ tüberkülozunun başlangıç yoğun tedavi evresi ve sürdürüm tedavi evresinde kullanılan çok etkili bir antitüberküloz ilaçtır (1,3,12).

İlacın kullanımı sırasında gripal sendrom, hemolitik anemi, trombositopenik purpura ve akut böbrek yetmezliği gibi immün kökenli ağır klinik tabloların ortaya çıktığı bildirilmektedir (4,9,13). Rifampisin haptan gibi rol oynayarak ilaca özgü antikor oluşumunu stimüle eder (7). İlaç tekrar alındığında haptan-antikor kompleksi oluşur ve bu kompleks kanda komplemana bağlanarak febril reaksiyonlara yol açar veya kan hücrelerinin membranına absorbe olduktan sonra komplemanı aktive ederek kan hücrelerinde sitoliz (hemoliz, trombositopeni) meydana getirir (8). Rifampisin sebep olduğu akut böbrek yetmezliğinin immünolojik veya vasküler mekanizmalarla veya her ikisi ile de harekete geçebileceği bildirilmektedir (2,14).

İlaça karşı intolerans ortaya çıkışının doza ve pozolojiye bağlı olabileceği kabul edilmektedir. Özellikle rifampisin intermitten tüberküloz tedavisinde yüksek dozda kullanılması halinde bu tür yan etkiler daha sık görülmekte ve bu olaylarda rifampisine karşı oluşan antikorların rolü olduğu öne sürülmektedir (7,8). Günlük dozun immünolojik tolerans sağladığı, intermitten uygulamanın ise sensitizasyona yol açarak bu gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olduğu kabul edilmektedir (12). Rifampisin dışındaki antitüberküloz ilaçlar ile antirifampisin antikorları arasında ilişki tespit edilmemiştir (8).

Hipersensivite reaksiyonları şeklindeki bu yan etkiler arasında en sık görülen klinik tablo gripal sendromdur (7,15). İntermitten (haftada 2 kez 1200 mg) uygulamada Poole ve ark (8) % 16 oranında gripal sendrom, % 6 oranında trombositopeni, Worledge (16) % 24.7 oranında gripal sendrom geliştiğini bildirmişlerdir. Mutlu ve ark (12) günlük rifampisin kullanan hastalarda % 2 oranında trombositopeni oluştuğunu saptamışlardır. Akut

hemoliz ve akut böbrek yetmezliği ise daha nadir gelişmektedir (15).

Hasta grubunun % 22.1'inde AR-Ab seropozitifliğine rastlanırken, kontrol grubunda antikor tespit edilmedi. Bu iki grup arasında AR-Ab seropozitifliği yönünden hasta grubu lehine anlamlı fark bulundu (Tablo 1). Bu bulgunun günlük rifampisin tedavisi alan hastalarda diğer araştırmacıların (5,6) % 22.8 ve % 26.0 olan bulguları ile uyumlu olduğu söylenebilir. İntermittan (haftada 2 kez 1200 mg) rifampisin tedavisi altındaki hastalarda yapılan çalışmalarda (8,16) ise % 33.0 ve % 38.1 oranlarında antirifampisin antikor seropozitifliği saptanmıştır.

Rifampisin tedavisi alan hastalarda antirifampisin antikorlar her zaman intoleransın klinik ve biyolojik bulguları ile korele olmayabilir (2). Poole ve ark (8) intermittan (haftada 2 kez 1200 mg) rifampisin tedavisi alan 49 hastanın 16'sında antirifampisin antikor saptanmış, ancak bunların 7'sinde hiçbir semptom tespit etmemiştir. Aynı şekilde Worledge (16) intermittan (haftada 2 kez 1200 mg) rifampisin tedavisindeki 97 hastanın 37'sinde antirifampisin antikor tespit etmiş ve bunların 13'ünde klinik olarak toksisite bulgusu gözlememiştir.

AR-Ab seropozitifliği yeni tanı konularak ilk kez tüberküloz tedavisine alınan olgularda % 21.2, hastalığı nükseden olgularda % 27.3 bulundu (Tablo 2). Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Buradan tedavi tekrarlarının antikor oluşumu üzerine önemli etkisi olmadığı sonucuna varıldı.

Hasta grubundaki 77 olgunun % 80.5'i akciğer tüberkülozu ve % 19.5'i ise akciğer dışı organ tüberkülozu nedeniyle tedavi almaktaydı. AR-Ab seropozitifliği akciğer tüberkülozu olgularında % 22.6, akciğer dışı organ tüberkülozu olgularda % 20.0 bulundu (Tablo 3). Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozu olguları arasında AR-Ab seropozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgu, hastalığın farklı organlarda yerleşmesinin antikor üzerine etkili olmadığını göstermektedir.

Tedavi süresinin antikor oluşumu üzerine etkisi incelendiğinde; AR-Ab seropozitifliği 0-6 ay arası tedavi alan grupta % 18.6, 7-12 ay arası tedavi gören grupta % 26.1 bulundu. Farklı tedavi süreleri arasında AR-Ab seropozitifliği yönünden istatistiksel

olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4). Bu bulgu, tedavi süresinin uzamasının antikor oluşumu üzerine etkili olmadığını düşündürmektedir. Nitekim tedavi süresi ile antikorların gelişmesi arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir (8).

Rifampisin tedavisi alan 47 erkek hastanın 10'unda (% 21.3), 30 kadın hastanın 7'sinde (% 23.2) AR-Ab seropozitifliğine rastlandı. Her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmadı. İlaça karşı antikorların bütün yaş gruplarında olduğu tespit edildi (Tablo 5). Poole ve ark (8) antikorların bütün yaş gruplarında oluştuğunu ve kadınlarda erkeklerden daha fazla oranda görüldüğünü bildirmiş ve bu konuda tam sonuca varabilmek için hasta sayılarını yetersiz görmüşlerdir.

Sonuç olarak, uzun süren tüberküloz tedavisi sırasında rifampisine bağlı çok çeşitli yan etkiler, seyrek de olsa, görülebilir. Bunların bir kısmının ilaca karşı oluşan antikorlar nedeniyle gelişebileceği düşünülmeli ve sorunlu olgularda antirifampisin antikorlar araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Artvinli M. Tüberküloz ilaçları ve yan etkileri. İçinde: Kocabaş A, editör. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. 1. Basım. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi; 1991. p.265-71.
2. Mauri JM, Fort J, Bartolome J, Camps J, Capdevila L, Morlans M, et al. Antirifampisin antibodies in acute rifampicin-associated renal failure. Nephron 1982;31:177-9.
3. Kayaalp SO. Antitüberküloz ilaçlar. İçinde: Kayaalp SO, editör. Tıbbi farmakoloji. 1. cilt. Ankara: Feryal Matbaası. 1991. p.841-63.
4. Rossman MD, Eyüboğlu AF. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. In: Fishman AP, editor. Pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 1998. p.2483-501.
5. Bilgiç A, Özsöz A, Bilgiç İ, Karakartal G. Rifampin sağaltımındaki hastalarda sıvısal bağışık yanıtın araştırılması. Ege Üniv Tıp Fak Derg 1984;23:79-82.
6. Ural O, Fındık D, Satılmaz İ, Süerdem M. Rifampisin tedavisi alan tüberkülozlu hastalarda antirifampisin antikorların araştırılması. Enfeksi Derg 1995;9:107-9.
7. Tahan SR, Diamond JR, Blank JM, Horan RF. Acute hemolysis and renal failure with rifampicin-dependent antibodies after discontinuous administration. Transfusion 1985;25:124-7.
8. Poole G, Stradling P, Worledge S. Potentially serious side effects of high-dose twice weekly rifampicin. Br Med J 1971;3:343-7.
9. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. The treatment of tuberculosis. In: Crofton & Douglas's Respiratory Diseases. 4th ed. London: Blackwell Scientific Publication; 1989. p.423-38.