

تعیین عوامل موثر بر مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل ریوی

چکیده

مسمومیت کبدی، عارضه جدی رژیم درمانی ضد سل بشمار می‌آید. در مطالعات انجام شده درمان ضد سل در ۱۰ تا ۲۰٪ بیماران موجب افزایش بدون علامت مقدار آنزیمهای کبدی می‌شود و در ۱٪ آنها منجر به بروز هپاتیت می‌گردد. این مطالعه جهت بررسی عوامل مؤثر بر پیدایش مسمومیت کبدی ناشی از درمان سل ریوی به عنوان یکی از بیماریهای شایع ایران انجام شده است. در این تحقیق مورد - شاهدهی، ۳۲ نفر از افرادی که در اثر درمان ضد سل ریوی با داروهای ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازینامید، اتامبوتول دچار مسمومت کبدی شده بودند با ۶۴ نفر از افرادی که همان درمان را دریافت کرده بودند اما دچار مسمومیت کبدی نشده بودند، از نظر علائم، نشانه‌ها و آزمایشات پاراکلینیک اولیه مقایسه شدند. میانگین سنی در گروه مورد بطور معنی‌داری بیش از گروه شاهد بود ($P=0/04$). ابتلا به هپاتیت B نیز یکی از عوامل مؤثر بر بروز مسمومیت کبدی در بیمارانی که درمان ضد سل دریافت می‌کردند، بوده است ($P=0/04$ و $OR=1/1$). دقت، حساسیت و ویژگی مدل رگرسیونی لجستیکی که جهت پیش‌بینی احتمال ابتلا به مسمومیت کبدی براساس ESR و هموگلوبین طراحی شده بود، به ترتیب برابر $79/5\%$ ، $48/1\%$ و $90/9\%$ بوده است. مدل پیشگویی کننده احتمال مرگ در بیماران مبتلا به مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل در این مطالعه (براساس ALT در بدو تشخیص مسمومیت کبدی و ESR) دقت، حساسیت و ویژگی به ترتیب برابر $85/7\%$ ، $71/4\%$ و $90/5\%$ داشت. پیش‌بینی احتمال وقوع مسمومیت کبدی در بیمارانی که درمان ضد سل دریافت می‌کنند (قبل از شروع درمان) پزشکان را در کنترل و پیشگیری از این امر یاری خواهد کرد. با توجه به بالا بودن ویژگی مدل‌های پیشنهاد شده، پیش‌بینی عدم ابتلا به مسمومیت کبدی و زنده ماندن بیمار دچار این مسمومیت، در این مدل‌ها ارزشمند می‌باشد ($OR=Odds Ratio$)

I دکتر شاهین قاسمی

II *دکتر علی چهرئی

III سمیه ثابت

IV دکتر صهبا چهرئی

کلیدواژه‌ها: ۱- مسمومیت کبدی ۲- درمان سل ۳- ریفامپین ۴- ایزونیاژید

مقدمه

SGPT) به میزان ۵ برابر مقدار پایه بعد از شروع درمان
اطلاق می‌شود(۲).

تقریباً در ۱۰٪ (۳۶٪-۸٪) بالغین که تحت درمان با
داروی ضد سل ایزونیاژید هستند، آمینوترانسفرازهای
سرم در چند هفته اول بعد از شروع درمان،
افزایش می‌یابند که ظاهراً در اثر پاسخ طبیعی
کبد نسبت به آثار مهم متابولیت‌های دارو
است(۳ و ۴).

امروزه بیماری سل با افزایش میزان بروز ایدز، در حال
تبدیل شدن به یک مشکل عمده و مهم در سراسر جهان
می‌باشد(۱).

مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل ریوی به
وجود علائم بالینی مسمومیت کبدی شامل زردی، تب، ادرار
تیره، درد در سمت راست و بالای شکم، کهیر، استفراغ، عدم
میل به سیگار، حالت تهوع متناوب در حضور هر مقدار از
آنزیمهای کبدی یا افزایش نسبت آنزیمهای کبدی (SGOT و

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه آقای علی چهرئی جهت دریافت مدرک دکترای عمومی به راهنمایی دکتر شاهین قاسمی، سال ۱۳۸۰-۱۳۸۱.

(I) استادیار بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(II) پزشک عمومی و عضو کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران. (* مؤلف مسؤل)

(III) دانشجوی پزشکی و عضو کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(IV) استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک.

بالینی هپاتیت در حضور هر مقدار از آنزیمهای کبدی یا افزایش آنزیمهای کبدی SGOT، SGPT به ۵ برابر مقدار نرمال و معیارهای انتخاب گروه شاهد شامل ابتلا فرد به سل ریوی، مصرف داروهای ضد سل ریوی و عدم وجود علائم بالینی هپاتیت بوده است. برای هر دو گروه مورد و شاهد فرم جمع‌آوری اطلاعات تکمیل گردید که در آن مشخصات دموگرافیک، نشانه‌ها و علائم بیمار، نتیجه آزمایشهای سلولهای خونی، بیوشیمی خون، ادرار، نوع رژیم درمانی و علائم آزمایشهای بعد از شروع درمان (Follow up) ثبت می‌شد.

آنالیز نتایج توسط نرم‌افزار SPSS انجام شد و در استخراج نتایج، از شاخصهای میانگین ($X \pm SE$)، میانه، انحراف معیار و تستهای آماری kruskal wallis و Kolmogorov-smirnov و U و mann withney و ANOVA و ضریبهای همبستگی pearson و eta استفاده گردید.

سپس جهت پیش‌بینی مقدار آنزیمهای کبدی بعد از شروع درمان از آنالیز multivariate linear regression و جهت پیش‌بینی احتمال هپاتوتوکسیسیته و مرگ ناشی از آن از multiple logistic regression استفاده شد.

محققان در کلیه مراحل تحقیق اعم از بررسی متون، اجرا و گزارش نهایی متعهد به رعایت اصول اخلاقی اعلامیه هلسینکی بوده‌اند.

نتایج

در این تحقیق ۳۲ نفر از بیماران مبتلا به سل ریوی که داروی ضد سل دریافت کرده و مبتلا به مسمومیت کبدی شده بودند (گروه مورد) با ۶۴ نفر از بیماران مبتلا به سل ریوی که با وجود دریافت داروی ضد سل مبتلا به مسمومیت کبدی نشده بودند (گروه شاهد) مقایسه شدند.

در ۱٪ از بیماران، بیماری به شکل غیرقابل افتراق از هپاتیت ویروسی بروز می‌کند (۵).

میزان بروز مسمومیت کبدی در اثر داروهای ضد سل در کشورهای در حال توسعه بیشتر از کشورهای توسعه یافته گزارش گردیده است.

مطالعه حاضر در جهت تعیین عوامل موثر بر پیدایش مسمومیت کبدی ناشی از درمان سل ریوی به عنوان یکی از بیماریهای شایع ایران انجام شده است.

روش بررسی

این مطالعه مورد - شاهدهی با هدف تعیین عوامل مؤثر بر ایجاد مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل ریوی با رژیم دارویی ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازینامید و اتامبوتول انجام شد.

حجم نمونه براساس $\alpha = 5\%$ و $\beta = 20\%$ و نسبت شاهد به مورد برابر ۲ و odds ratio مورد انتظار ۲ برابر، ۹۰ نفر محاسبه شد که با توجه به نسبت شاهد به مورد، شامل ۳۰ نفر مورد (هپاتوکسیسیته ناشی از درمان ضد سل) و ۶۰ نفر شاهد (بیمار مبتلا به سل ریوی که در اثر درمان ضد سل دچار هپاتوتوکسیسیته نشده است) بود.

تشخیص بیماری سل در تمام بیماران بر اساس مثبت شدن کشت خلط بوده است و تمام بیماران بطور یکسان از داروها استفاده کرده بودند.

نمونه‌گیری به روش تصادفی ساده انجام شد بدین ترتیب که از بین پرونده‌های موجود در بیمارستانهای تابعه دانشگاه علوم پزشکی ایران در سالهای ۱۳۷۰ لغایت ۱۳۷۹، بطور تصادفی پرونده ۶۰ بیمار مبتلا به سل ریوی که دچار هپاتوتوکسیسیته ناشی از درمان نشده بودند (گروه کنترل) و پرونده ۳۰ بیمار از بیمارانی که دچار هپاتوتوکسیسیته ناشی از درمان ضد سل شده بودند بطور تصادفی انتخاب شد.

معیارهای انتخاب گروه مورد شامل ابتلا فرد به سل ریوی، مصرف داروهای ضد سل ریوی و وجود علائم

کرده بودند که علت فوت در اغلب موارد ایست قلبی - تنفسی ثبت شده بود.

میانگین SGPT,SGOT بعد از دریافت داروی ضد سل ریوی در گروهی که سابقه مصرف الکل داشتند بیش از گروهی بود که سابقه مصرف نداشتند ($P=0/000$) همچنین این میانگینها در گروهی که نتیجه آزمون Bal مثبت داشتند بطور معنی داری بیش از افراد دارای Bal منفی بوده است ($P=0/04$).

در گروه مورد از نظر علائم بالینی، $79/2\%$ ؛ $67/9\%$ ؛ $85/7\%$ ؛ 69% و $62/1\%$ به ترتیب دارای زردی، تب، بی‌اشتهایی و درد در قسمت بالا و راست شکم بوده‌اند.

در حالی که تنها $4/4\%$ ؛ $20/7\%$ ؛ $7/40\%$ ؛ $6/9\%$ به ترتیب دچار ادرار تیره، هپاتومگالی، عدم میل به سیگار و آنسفالوپاتی بودند و $3/4$ از بیماران دچار مسمومیت کبدی، علائم کپیر و اسپلنومگالی را از خود نشان دادند.

یکی از مهمترین اهداف این پژوهش پیش‌بینی احتمال وقوع مسمومیت کبدی در دریافت کنندگان رژیم ضد سل ریوی بود که بر این اساس مدل رگرسیونی لوجستیک به روش پلکانی طراحی گردید.

بر اساس این مدل می‌توان احتمال تعلق هر فرد به گروه مورد (دارای مسمومیت کبدی) را تا سطح معنی داری ($0/002$) سنجید (جدول شماره ۱).

این مدل در پیشگویی وقوع مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل ریوی دارای دقتی معادل $69/5\%$ ($56/4-82/6$) می‌باشد و حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) آن در این پیشگویی به ترتیب $48/1\%$ و $90/9\%$ است.

نسبت مرد به زن در گروه مورد $1/13$ و در گروه شاهد $1/10$ بود که این میزان، اختلاف آماری معنی داری را نشان نمی‌داد.

سن افراد مورد پژوهش در گروه مورد بطور معنی داری از گروه شاهد بیشتر بود ($P<0/04$). اما سایر متغیرهای دموگرافیک شامل وزن، محل زندگی و شغل در ۲ گروه، اختلاف آماری معنی داری نداشتند.

مواردی مانند مصرف الکل، سیگار و مواد مخدر نیز در ۲ گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت اما موارد مبتلا به هپاتیت B در گروه مورد بطور معنی داری بیش از گروه شاهد بوده است ($P=0/04$ و $OR=6/1$).

سابقه قبلی مشکلات کبدی و مصرف داروهای تأثیرگذار بر کبد نیز در ۲ گروه اختلاف آماری معنی داری نداشت. میزان فراوانی علائم بالینی گوناگون در ۲ گروه مورد و شاهد، اختلاف معنی داری نداشت.

از بین آزمایشهای انجام شده روی بیماران، بین نتیجه مثبت تست BAL و وقوع مسمومیت کبدی ارتباط معنی داری وجود داشت ($P=0/01$ و $OR=12$). همچنین سرعت رسوب گلوبولهای قرمز (ESR) در گروه شاهد بطور مرزی معنی داری بیش از گروه مورد بود ($P=0/05$).

میانگین هموگلوبین نیز بطور معنی داری در گروه شاهد بیش از گروه مورد بوده است ($P=0/000$) اما میانگین BUN در گروه مورد بطور معنی داری بیش از گروه شاهد بود ($P=0/04$).

میزان مرگ نیز در ۲ گروه، اختلاف آماری معنی داری داشت ($P=0/000$) بطوری که هیچ یک از افراد گروه شاهد فوت نکرده بودند اما در گروه مورد، ۷ بیمار ($21/9\%$) فوت

جدول شماره ۱- مدل رگرسیونی لوجستیک برای پیشگویی وقوع مسمومیت کبدی در بیمارانی که درمان ضد سل ریوی دریافت می‌کنند (کد ۱ نشانه وقوع مسمومیت کبدی و کد صفر عدم وقوع مسمومیت کبدی می‌باشد).

نام متغیر پیشگویی کننده	B	S.E. B	sig	Odds ratio	فاصله اطمینان ۹۵٪ حد پایین	حد بالا
مقدار ثابت	۱۱/۸۲	۳/۲	۰/۰۰۱	-	-	-
ESR	-۰/۰۳۸	۰/۰۱۳	۰/۰۰۲	۰/۹۶	۰/۹۳	۰/۹۸
Hb	-۰/۸۷۴	۰/۲۳	۰/۰۰۱	۰/۴۱	۰/۲۶	۰/۶۶

تا براساس آن تنها در افرادی که دچار مسمومیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل ریوی می‌شوند (نه تمام بیماران مبتلا به سل ریوی که داروی ضد سل دریافت می‌کنند) تا سطح معنی‌داری (۰/۰۱) به پیشگویی وقوع مرگ پرداخت (جدول شماره ۳).

دقت این مدل برای پیشگویی وقوع مرگ در افراد مبتلا به مسمومیت کبدی بر اثر درمان ضد سل ۸۵/۷٪ می‌باشد و حساسیت و ویژگی آن به ترتیب ۷۱/۱۴٪ و ۹۰/۵٪ است.

همچنین برای پیشگویی مقدار SGPT و SGOT در فاصله‌های زمانی متفاوت بعد از شروع داروی ضد سل ریوی نیز مدل‌های رگرسیونی خطی چندگانه‌ای طراحی گردید که این مدلها قادر خواهند بود به ترتیب تا سطح معنی‌داری (۰/۰۰۰۱ و ۰/۰۰۹) مقادیر SGPT و SGOT را با توجه به فاکتورهای پیشگویی کننده تخمین بزنند (جدول شماره ۲).

همچنین در این تحقیق جهت پیشگویی احتمال وقوع مرگ در افرادی که دچار مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل ریوی بودند مدل رگرسیونی لوجیستیک طراحی گردید

جدول شماره ۲- مدل‌های پیشگویی کننده مقادیر SGPT و SGOT پس از شروع درمان ضد سل ریوی بر اساس فاصله زمانی مورد نظر از شروع

درمان و سایر متغیرها				
نام متغیر وابسته مدل	نام متغیرهای پیشگویی کننده	B	S.E. B	Significant
SGOT	مقدار ثابت	۲۰۰/۳۹	۷۲/۷۳	۰/۰۰۹
	LDH در شروع درمان	-۰/۲۸۴	۰/۱۲	۰/۰۲
	فاصله زمانی از شروع درمان (روز)	۴/۷۳۲	۱/۱	۰/۰۰۱
SGPT	مقدار ثابت	۴۶۷/۲۶۵	۱۲۰/۳۱	۰/۰۰۱
	ESR در بدو تشخیص سل	-۱/۲۵۱	۰/۵۹	۰/۰۴
	فاصله زمانی از شروع درمان (روز)	۲/۶۶۸	۰/۶۷	۰/۰۰۱
	WBC در بدو تشخیص سل	-۰/۱۴۶	۰/۰۵	۰/۰۰۸
	MCV در بدو تشخیص سل ریوی	-۳/۸۲	۱/۳۹	۰/۰۰۸

جدول شماره ۳- مدل رگرسیونی لوجیستیک برای پیشگویی وقوع مرگ در بیماران دچار مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل ریوی (کد ۱ نشانه وقوع مرگ کبدی و کد صفر عدم وقوع مرگ می‌باشد).

نام متغیر پیشگویی کننده	B	S.E. B	Sig.	Odds ratio	۹۵٪ فاصله اطمینان	
					حد پایین	حد بالا
مقدار ثابت	۵/۱۹۶	۲/۵۱	۰/۰۳	-	-	-
ESR	-۰/۰۴۶	۰/۰۲	۰/۰۵	۰/۹۵	۰/۹۰۹	۱
SGPT در بدو تشخیص هیپاتوتوکسیسیته	-۰/۰۳۶	۰/۰۱	۰/۰۴	۰/۹۶	۰/۹۳	۱

بحث

در مطالعه حاضر اگر چه میانگین سنی گروه مورد، بطور معنی داری بیش از گروه شاهد بود، اما نتوانست به عنوان یک عامل پیشگویی کننده وقوع مسمومیت کبدی در مدل پیشگویی این مطالعه قرار گیرد.

در بسیاری از مطالعات دیگر سن بالا را به عنوان یک عامل مستعد کننده ایجاد مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل ریوی گزارش کرده‌اند (۳، ۶، ۷ و ۸)، اما بعضی مطالعات عقیده به عدم وجود تفاوت در احتمال ایجاد مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل ریوی در افراد پیر و جوان دارند (۹، ۱۰ و ۱۱).

در این مطالعه نسبت مرد به زن در ۲ گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی داری نداشت، که در بعضی مطالعات نیز این نتیجه تأیید شده است (۷)، اما در اغلب مطالعات وقوع مسمومیت کبدی در زنان بیش از مردان گزارش گردیده است (۳، ۵ و ۱۲).

به عنوان مثال در یک مطالعه برای ارتباط جنسیت مونث و ایجاد مسمومیت کبدی، OR برابر ۲/۴۴ گزارش گردیده است (۱۲). لازم به ذکر است که تمام مطالعات یاد شده روی جمعیتی (Papulation based) که درمان پیشگیرنده سل دریافت کرده بودند، انجام شده بود اما مطالعه حاضر و مطالعه‌ای که نتیجه حاصل از آن مشابه این مطالعه است براساس بیماران مبتلا به سل که در بیمارستان بستری بودند (hospital based) انجام گردیده بود و شاید این موضوع یکی از دلایل اختلاف نتایج این تحقیقات باشد. در تحقیق ما ارتباط قوی معنی داری بین وجود هپاتیت B قبلی و مسمومیت کبدی به دست آمد که نتیجه مشابهی در سایر تحقیقات نیز ذکر گردیده است (۱۳ و ۱۴).

همچنین همراهی سایر هپاتیتها و ایدز نیز جزء عوامل مستعد کننده بروز مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل می باشد (۱۲ و ۱۵).

بروز مسمومیت کبدی ناشی از درمان سل در کشورهای در حال توسعه بیشتر از کشورهای توسعه یافته گزارش شده است (۹ و ۱۵). به عنوان مثال این میزان در ترکیه بین

۰/۸ تا ۱۸٪ گزارش شده (۱۶ و ۱۷) که یکی از دلایل افزایش بروز مسمومیت کبدی در کشورهای در حال توسعه را اندمیک بودن هپاتیت در این مناطق می دانند (۱۸).

در بعضی مطالعات برای ارتباط بین هپاتیت C به تنهایی و هپاتیت C و ایدز هر دو با مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل، OR را برابر ۵ و ۱۴/۴ گزارش کرده‌اند (۱۵)، در حالی که جهت ارتباط بین HIV و بروز مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل در مطالعه دیگری OR برابر ۳/۲۳ گزارش شده است (۱۲).

اگر چه در این مطالعه بین مصرف الکل و ایجاد مسمومیت کبدی در افرادی که درمان ضد سل دریافت می کنند ارتباط معنی داری مشاهده نگردید، اما در بسیاری از مطالعات روی وجود این رابطه تأکید شده است (۷، ۱۲ و ۱۸).

در یکی از این تحقیقات، شدت ارتباط مصرف الکل و بروز مسمومیت کبدی با OR برابر ۱۷/۳۱ گزارش گردیده است (۱۲).

عدم وجود ارتباط در مطالعه حاضر شاید به دلیل اظهارات نادرست بیماران (به دلیل ممنوعیت مذهبی مصرف الکل) و در نتیجه ثبت خلاف واقع در پرونده‌ها باشد. همچنین در این مطالعه به وجود اختلاف آماری معنی دار در میزان سرعت رسوب گلبولی و هموگلوبین بدو تشخیص در ۲ گروه مورد و شاهد اشاره شد که در سایر مقالات هیچ گونه مطلبی بر ضد یا به نفع این موارد مشاهده نگردید. ایزونیازید با اثر مستقیم بر سلولهای کبدی می تواند سبب مسمومیت کبدی گردد (۱۸).

متابولیت‌های این دارو نیز اثر سمی بر سلولهای کبدی دارند. هیدرازین (hydrazine) یکی از مهمترین متابولیت‌های ایزونیازید می باشد که اثر سمی آن بر سلولهای کبدی سالها پیش کشف شده است (۱۹).

در مدل‌های حیوانی یک همبستگی مثبت آماری معنی داری بین سطح پلاسمایی هیدرازین و شدت تخریب سلولهای کبدی ناشی از درمان با ایزونیازید گزارش گردیده است (۲۰، ۲۱).

بیشتر می باشد (۲۴). اما این موضوع در مطالعات دیگر به وضعیت سریع استتیل کننده منسوب گردیده است (۲۵).

در بعضی دیگر از مقالات تاثیر وضعیتهای مختلف این ژن بر بروز هیپاتوتوکسیسیته به اثبات نرسیده است و مورد بحث می باشد (۲۶ و ۲۷). مصرف همزمان بسیاری از داروها مانند کاربامازپین (۲۸) و سیکلوسپورین (۲۲) مستعد کننده مسمومیت کبدی ذکر شده است؛ این اثر بخصوص در بیمارانی که پیوند کلیه شده اند دیده شده است.

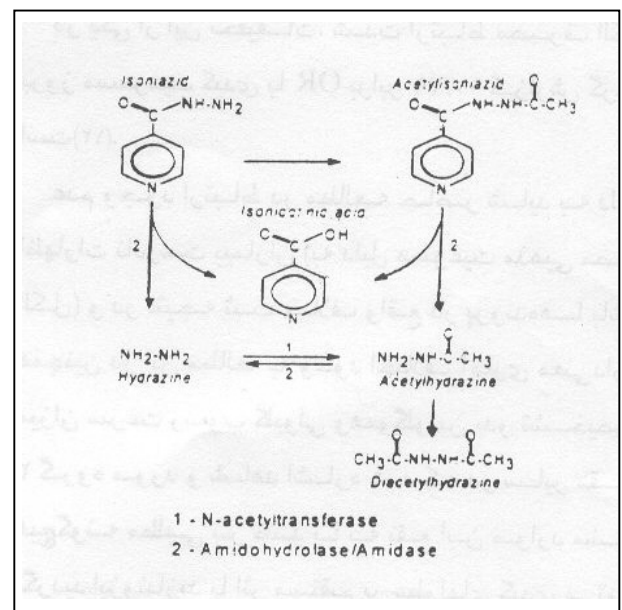
از مقایسه مطالعات مختلف در مورد رژیمهای گوناگون درمان ضد سل و مطالعه حاضر می توان چنین نتیجه گرفت که مصرف همزمان ایزونیاژید و ریفامپین میزان وقوع مسمومیت کبدی را نسبت به مصرف ایزونیاژید به تنهایی افزایش می دهد (۲۹ و ۳۰)؛ در بعضی مطالعات پیشنهاد شده است که ریفامپین، آنزیم هیدرولیز کننده ایزونیاژید را القا می کند و باعث افزایش تولید هیدرازین در می گردد (۲). در مطالعات دیگر که حضور هیدرازین در پلاسمای افراد آهسته استتیل کننده (slow acetylator) به اثبات رسیده است. اهمیت راه هیدرولیز مستقیم ایزونیاژید در ایجاد مسمومیت کبدی مشخص گردیده است (۳۱).

اما در یک مطالعه دیگر هیچ مدرکی که ریفامپین غلظت استیل - ایزونیاژید را تغییر دهد به دست نیامده بود (۳۲). این عدم توافق همچنان باقی مانده است که آیا ریفامپین متابولیتهای ایزونیاژید یا سرعت ایجاد آنها را تغییر می دهد؟ همچنین متابولیتی که ریفامپین روی آن اثر می کند چیست؟ در مدل های حیوانی از بعضی مهارکننده های آمیداز مثل بی فسفونیتروفنیل فسفات جهت مهار آنزیم آمیداز همراه با درمان ضد سل استفاده شده است که نتیجه آن کاهش در بروز مسمومیت کبدی بوده است (۲۳) اما تا به حال از این مواد در مدل های انسانی استفاده نگردیده است.

همچنین براساس نتایج این تحقیق و با استفاده از مدل رگرسیونی پیشنهاد شده، پزشکان می توانند در بدو تشخیص بیماری سل و قبل از شروع درمان، میزان افزایش آنزیمهای کبدی و احتمال ابتلا به مسمومیت کبدی را

همچنین در مطالعات دیگر نقش استیل هیدرازین به عنوان عامل دیگر تخریب سلولهای کبدی در درمان با ایزونیاژید به اثبات رسیده است (۲۲).

در مسیر متابولیسم ایزونیاژید، هیدرازین از ۲ روش مستقیم و غیرمستقیم حاصل می گردد. در راه مستقیم بر اثر هیدرولیز عامل آمید، ایزونیاژید به هیدرازین و ایزونیکوتینیک اسید تبدیل می شود و در راه غیر مستقیم ایزونیاژید ابتدا استتیل شده و تولید استیل ایزونیاژید می نماید، سپس به وسیله آنزیم N استیل ترانسفراز به ایزونیکوتینیک اسید و استیل هیدرازین تبدیل می شود. ماده اخیر نیز استتیل شده و هیدرازین تولید می نماید (شکل شماره ۱) که در هر دو مسیر، آنزیم آمیداز نقش ویژه ای را ایفا می کند (۲۳).



شکل شماره ۱- مسیر متابولیسم ایزونیاژید

در ساختار ژنتیکی انسان، ژنی به نام NAT2 وجود دارد که مسئول ایجاد آنزیم N-استیل ترانسفراز می باشد و افراد براساس سرعت اثر این آنزیم به فرمهای سریع (ژنوتیپ هموزیگوت)، متوسط (ژنوتیپ هتروزیگوت) و کند (مخلوطی از آللهای موتاسیون یافته) تقسیم می شوند.

در تعدادی از مطالعات گزارش شده است که بروز مسمومیت کبدی در افرادی که فنوتیپ کند آنزیم را دارند

HIV مثبت در حال انجام شدن است و در مواردی رژیم ریفامپین و پیرازینامید به جای ایزونیاژید جهت کم کردن میزان مسمومیت کبدی توصیه گردیده است (۳۸، ۳۹ و ۴۰) اما آنچه اهمیت دارد این است که سرویسهای بهداشتی از تمام وسایل در دسترس برای کنترل و درمان سل استفاده نمایند و پیش‌بینی احتمال وقوع مسمومیت کبدی در بیمارانی که درمان ضد سل دریافت می‌کنند (قبل از شروع درمان) ما را در کنترل و پیشگیری از این امر یاری خواهد نمود. لذا پیشنهاد می‌شود که در تحقیقات بعدی دقت مدل‌های پیشنهادی این مطالعه برای پیش‌بینی وقوع مسمومیت کبدی، میزان آنزیمهای کبدی بعد از شروع درمان ضد سل و احتمال مرگ در بیماران دچار مسمومیت کبدی ناشی از درمان ضد سل بار دیگر تعیین گردد.

منابع

- 1- Moulding T, Redeker A, Kanel G. Twenty isoniazid associated death in one stats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 700-5.
- 2- Sarma G.R, Immanuel C, kailasam S, etal. Rifampin – induced release of hydrazin. A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing and rifampin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 61072-75.
- 3- Charles M., Stefan V., Susan E. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy, *JAMA*, 1999; 281 (11): 1014-8.
- 4- Sarasin F.P., Perrier A., Rochat T. Isoniazid preventive therapy for pulmonary tuberculosis sequelae: which patients up to which age? *Tuber. Lung. Dis.* 1995; 76: 394-400.
- 5- Snider J., Catas G. Isoniazid – associated hepatitis death. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 494-7.
- 6- Yoshikaca T. Tuberculosis in aging adults. *J. Am. Geriar. Soc.* 1992; 40: 178-87.
- 7- Dowda M. Dowda H., Pazik C. Correlates of hepatotoxicity and antituberculosis therapy in south carolina *J.S.C. Med Assoc.* 1998; 94(1): 16-20.

محاسبه نمایند و در صورت وجود خطر بالایی ایجاد این عارضه، از ابتدای درمان، تغییراتی در رژیم درمانی ایجاد کنند. مدل طراحی شده در این تحقیق جهت پیشگویی احتمال وقوع مسمومیت کبدی دارای حساسیت نسبی اما ویژگی بالایی باشد.

لذا چنانچه براساس این مدل برای یک بیمار عدم ابتلا به مسمومیت کبدی پیش‌بینی گردد از دقت بالایی برخوردار است.

همچنین مدل طراحی شده جهت پیشگویی مرگ در افراد مبتلا به مسمومیت کبدی دارای حساسیت و ویژگی بالایی می‌باشد بنابراین نتیجه مثبت و منفی آن هر دو ارزشمند است، اما نتیجه منفی از ارزش بیشتری برخوردار می‌باشد.

در حال حاضر در مراکز تحقیقاتی دنیا، تحقیقات گسترده‌ای در زمینه سود - خطر (risk benefit) انجام پیشگیری به وسیله ایزونیاژید در گروه‌های مختلف در معرض یا آلوده به سل در حال انجام شدن است و در آن میزان کاهش مرگ و میر و ابتلا در صورت درمان و عوارض ایجاد شده، بخصوص مسمومیت کبدی ناشی از درمان، مقایسه می‌گردند (۳۳ و ۳۴).

به عنوان مثال در کشوری مانند امریکا که بیشتر موارد سل آن مربوط به مهاجرین می‌باشد (که درصد بالایی از جمعیت را تشکیل می‌دهند)، در مطالعات جدید گزارش شده است که استفاده از درمان پیشگیری کننده با ایزونیاژید در این افراد، تنها توانسته است ۵ تا ۱۰٪ ریسک سل فعال را کاهش دهد (۳۵ و ۳۶) و این در حالی است که درمان پیشگیری کننده در افراد دچار HIV که یک TB قدیمی نیز داشته‌اند توانسته است به میزان زیادی از فعال شدن سل جلوگیری نماید (۳۷ و ۳۸)؛ لذا تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان پیشگیرنده ضد سل به سیاست سلامتی (Health policy) و جامعه هدف و غیره در هر منطقه بستگی خواهد داشت.

در حال حاضر در دنیا مطالعات گوناگونی در مورد رژیم‌های جدید برای پیشگیری از سل بخصوص در افراد

- 21- Woo J., chan c., Walubo A., etal. Hydrazine: A possible cause of isoniazid – induced hepatic necrosis. *J. Med.* 1992; 23; 51-9.
- 22- Alaattin Y., Mehmet S., Turkmen A. Tuberculosis after renal transplanation. Experience of one turkishcenter *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1872-5.
- 23- Sarich T., Stephen P., Petrice G., etal. Inhibition of isoniazid – induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an Amidas inhibitor. *J. Pharmacol. And Experiment. Ther.* 1999; 289(2): 695-702.
- 24- Chno M., Yamaguchi L. Yamamoto L, etal. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incide of isoniazid and rifampin induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2000; 4(3): 256-61.
- 25- Ellard G.A. A slow release preparation of isoniazid: Pharmacological aspect. *Bull int. Union Tuberc.* 1975; 51: 143-54.
- 26- Jagdeep S., Pramod K., Rakesh K., etal. Antitubercular treatment induced hepatotoxicity. Does acetylator status matter? In dian *J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 39(1): 43-6.
- 27- Parthasarathy R., Sarma G.R., Janardhanam B, etal. Hepatic toxicity in south Indian patients during treatment of tuberculosis with short – course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1986; 67: 99-108.
- 28- Berkowitz F., Henderson S., Fajman N., etal. Acte liver failure caused by isoniazid in a child receiving carbamazepine *int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 1998; 2(7): 603-6.
- 29- nakajo M., Rao M., Steiner P. incidence of hepatotoxicity in children receiving isoniazid chemoprophylaxis. *Pediatri. Infec. Dis. J.* 1989; 8: 649-50.
- 30- Visudhiphan P., chiemchanya S. tuberculous meningitis in children: treatment with isoniazid and rifampicin for twelve months. *J. pediater.* 1989; 119: 875-9.
- 31- Blair I., Mansilla T., Brodie M., etal. Plasma hydrazine concentrations in man after isoniazid and hydrazine administration. *Hvm Toxicol.* 1985; 4: 195-202.
- 32- Ellard G., Jenner P. Isoniazid – related hepatotoxicity: a study of the effect of rifampicin
- 8- Wada M. the adverse reactions of anti-tuberculosis drugs and its management. *Nippon. Rinsho.* 1998; 56(12): 3091-5.
- 9- Dutt A. Moers D. Stead W. Short – course chemotherapy for thuberculosis with mainly twice weekly isoniazid rifampin. *Am. J. Med.* 1989; 77: 233-42.
- 10- Brande P. Steenbergen W. Vervoort G. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1705-8.
- 11- American thoracic society. Treatment of tuberculosis and tuberlosis infection in adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1359-74.
- 12- Therlatinam A. Risk factor for hepatotoxicity induced by anti TB drug. *Acta. Physiol. Pharmacol.* 1997; 47(4): 197-202.
- 13- Turktas H. unsal N. Tulek O. etal. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy or viral hepatitis. *Tubercle lung Dis.* 1994; 75: 58-60.
- 14- Kaplovity N. Simon F., stolz A. Drug induced hepatotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104; 826-39.
- 15- Ungo j., Jones D., Ashkin D. etal. Antituberculosis drug – induced hepatotoxicity, the role of hepatitis cirus and the human immunodeficiency virus. *Am. J. respir. Crite. Care Med.* 1998; 157: 1871-6.
- 16- Oger O. Karagoz T. the result of nine months intermittent therapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberclos. R. Pulmon. Dis.* 1987; 35: 21-8.
- 17- Demiroz P., Keskin K., Hacibektasoglu A, etal. Toxic hepatitis during rifampin treatment. *Turkish bulletin of my gince R Experimental biology.* 1990; 47: 251-8.
- 18- Malcolm A. Steele M. Raymond F, etal. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin chest 1991; 99: 465-71.
- 19- Yard A. Mekennis H. Effect of structure on the ability of hydrazin compounds to produce faty livers. *J. pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 114: 391-7.
- 20- Gent W. Serfart H., Parkin D., etal. Factors in hydrazin formation from isoniazid by pediatric and adult tuberculous patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1992; 43: 131-6.

administration on the metabolism of acetyl isoniazid in man. *Tubercle*. 1989; 70: 93-101.

33- Koeanoff D.E., Snyder D.E., Caras G.J., isoniazid related hepatitis. A us public health service cooperative surveillance study. *Am. Rev. Respir. Dis* 1978; 117: 991-1001.

34- Smith J., Tyrrell W.F., Gow A, etal. Hepatotoxicity in rifampin isoniazid treated patients related to their rate of isoniazid inactivation. *Chest* 1972; 61: 587-88.

35- Zuber P., Mckenna M., Binkin N., etal. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the united states. *JAMA*. 1997; 278: 309-7.

36- Mccray E., Weinbaum C., Braden C., The epidemiology of tuberculosis in the united states. *Clin. Chest Med*. 1997; 18: 99-113.

37- Whalen C., Sohnson J., Okwera A., etal. A trail of three regimens to prevent tuberculosis in ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med*. 1997; 337: 801-8.

38- Halsey N., Coberly J., Desormeaux J., etal. Randomized trail of isonizid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention tuberculosis in HIV – 1 infection. *Lancet*. 1998; 351: 786-92.

39- Mwinga A., Hosp M., Godfrey F., etal. Randomized placebo controlled trail of two intermittent regimens in the prevention HIV – related tuberculosis in lusake Zambia int. *J. Tuberc. Lung Dis*. 1997; 1 (suppl): 5169.

40- Gordin F., Chaisson R., Matts J., etal. A randomized trail of 2 months of rifampin & pyrazinamide versus 12 months of isoniazid for the prevention of tuber culosis in HIV-positive. PPD + patients. In: program and Abstract, fifth conference on retroviruses and opportuntistic infections; Febuary 1-5, 1998; Chicago, III.

DETERMINATION OF PREDISPOSING FACTOR OF ANTITUBERCULOSIS TREATMENT HEPATOTOXICITY

I *II* *III* *IV*
Sh.Ghasemi, MD ***A.Chehrei, MD** **S.Sabet, MD** **S.Chehrei, MD**

ABSTRACT

Hepatotoxicity is a severe side effect of antituberculosis therapy. In literature review approximately 10-20% of adults treated with the antituberculosis agents, elevated serum aminotransferase and 1% at them develop to hepatitis. The aim of this study is determination of hepatotoxicity predisposing factor after lung antituberculosis therapy. In this Case-control study, 32 person who admitted for hepatotoxicity after lung antituberculosis therapy compare to 64 person who treated with antituberculosis but no hepatotoxicity about symptoms & signs & initial paraclinic test. There are a significant differentiation between mean of age in case & control groups. ($P=0.04$) hepatitis B is a predisposing factor of hepatotoxicity in the patient receive antituberculosis. ($OR=6.1$, $P=0.04$) accuracy, sensitivity & specificity of logistic regression model to predict probability antituberculosis induced hepatotoxicity with the predictor variable of ESR, HB is 69.5%, 48.1% & 90.9% this indicators for model to prediction of death probability in antituberculosis induced hepatitis according to SGPT (in initial of diagnosis) & ESR is 85.7%, 71.4% & 90.5%. Prediction of antituberculosis induced hepatotoxicity would assist physicians in its prevention. Considering high specificity of these models, they have a good performance in prediction of unaffected cases with hepatotoxicity & death events.

Key Words: 1) Hepatotoxicity 2) Treatment of Tuberculosis 3) Rifampicin
 4) Isoniazid

This article is the summary of the thesis of A.Chehrei, MD under supervision of Sh.Ghasemi, MD, 2001.

I) Assistant professor of Infection Disease, Iran University of Medical Sciences and Health Services.

*II) General practitioner, Fellow of Research Institute of Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (*Corresponding Author).*

III) Medical Student, Fellow of Research Institute of Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

IV) Assistant professor of Internal Medicine, Arak University of Medical Sciences and Health Services, Arak, Iran.