

İnterferon Tedavisi Sırasında Ortaya Çıkan Bir Sekonder Akciğer Tüberkülozu Olgusu

İrfan ŞENCAN¹, Mustafa YILDIRIM¹, Peri Meram ARBAK²

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, DÜZCE

ÖZET

Kronik B hepatitinin tedavisinde "Food and Drug Administration (FDA)"ın önerdiği tek ilaç interferon-alfa (IFN- α)'dır. İnterferon tedavisi sırasında yan etkiler nedeniyle hastaların %10-40'ında dozu azaltmak, %2-5'inde ilacı kesmek gerekebilir. Ölümle sonuçlanan komplikasyon riski %0.04, hayatı tehdit edici komplikasyon riski ise %0.07 gibi oldukça düşük seviyelerdedir. Bu yazıda, interferon-alfa (IFN- α) tedavisi görmekte olan kronik aktif hepatit B'li bir olguda klinik bulgular ve kültürde üreme ile doğrulanan sekonder akciğer tüberkülozu irdelenmiştir. İnterferon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilerin hastada oluşturduğu genel düşünlük halinin tüberküloz gibi kronik hastalıklarda reaktivasyona neden olabileceği dikkate alınmalı ve tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde, tüberküloz reaktivasyon bulguları gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnterferon, tüberküloz, yan etki.

SUMMARY

Case Report: Seconder Lung Tuberculosis Which Aggrevated During IFN- α Therapy

Interferon-alpha (IFN- α) is the only drug approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of chronic HBV infection. During IFN- α therapy, it is needed to decrease the dose in 10-40% of the patients and to stop the therapy in 2-5%, because of the side effects of IFN- α . The rate of the complications of IFN- α therapy which resulted with death is 0.04% and life-threatening complications is 0.07%. In this paper, it is investigated that a seconder lung tuberculosis case with chronic hepatitis received therapy with IFN- α . Side effects of IFN- α therapy may cause fatigue of the patients and reactivate chronic diseases such as tuberculosis. In the regions in which tuberculosis is prevalent, reactivation findings of tuberculosis must be remembered.

Key Words: Interferon, tuberculosis, side effect.

GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık %5'i hepatit B virüsü (HBV) ile infektidir (1). Türkiye'de yaklaşık 4 milyon civarında HBV ile infekte kişi vardır. Her yıl kronik hepatitli vakaların %15-20'sinde karaciğer sirozu

gelişir. Kronik HBV enfeksiyonlu vakalarda spontan HBV klerensi şansı yıllık %1'in altındadır. Kronik HBV enfeksiyonu, mutlaka tedavi edilmesi gereken ciddi bir sağlık sorunudur. Günümüzde kronik B hepatitinin tedavisinde en sık rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen IFN- α , genellikle 9-10 MIU dozlarını

da ve haftada üç defa, deri altı enjeksiyonları tarzında uygulanır. IFN- α 'ların antiviral, immün modülatör ve antiproliferatif etkileri vardır (2).

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin tüberküloz (Tbc) basili ile infekte olduğu, tüm dünyada 20 milyondan fazla Tbc'li hastanın bulunduğu ve günümüzde her yıl 7.5-8 milyon yeni Tbc vakasının ortaya çıktığı bildirilmiştir. Geçirdikleri primer infeksiyon nedeniyle tüberkülin deri testleri (PPD) pozitif olan kişilerde, yaşamlarının ileriki yıllarında stres, steroid tedavisi, kanser kemoterapisi veya HIV infeksiyonu gibi hücrel immün yanıtta geçici süpresyon yapan olaylar sonucu sekonder Tbc (reaktivasyon Tbc'si) gelişebilir (3). Reaktivasyon Tbc'si, erişkin hastalarda en sık görülen Tbc tipidir. Tanısı, klinik olarak şüphelenilen hastalarda balgamda Tbc basilinın gösterilmesine dayanır. Yetişkin akciğer Tbc'sinin erken dönemi semptomsuz olabilir ya da semptomlar tipik olarak sinsi bir başlangıç gösterir. En sık solunumsal semptomlar görülür; ayrıca kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, yorgunluk ve iştahsızlık gibi genel semptomlar bulunabilir (4). Bazı çalışmalarda aerosolize IFN- α tedavisinin anti-Tbc ilaçlar ile birlikte kullanıldığında tedaviye yardımcı olduğunu gösteren sonuçlar alınmıştır. Ancak halen anti-Tbc etkinlik mekanizması ve etkili doz hakkında açık deliller yoktur (5,6).

Bu yazıda, beklenilenin tersine, interferon tedavisi görmekte olan bir olguda ortaya çıkan akciğerde reaktivasyon Tbc'si değerlendirilmiştir.

OLGU

Yaklaşık 1.5 yıldır hepatit B'li olduğu bilinen, 25 yıl kaloriferçilik yapmış, oğlu ve kız kardeşi daha önce anti-Tbc tedavisi görmüş olan 59 yaşındaki erkek hasta. Bir yıl süre ile polikliniğimizde kronik aktif hepatit B tanısı ile takip edilmektedir. HBs antijeni ve HBe antijeni pozitif olan hastada aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri sırasıyla 168 U/L (0-38) ve 291 U/L (0-41) değerleri ile normalin üzerinde idi. Hemogram, sedimentasyon, PT ve PTT değerleri normal, alfa-fetoprotein 4.0 ng/mL (0.0-7.0), karın sonogramında karaciğer boyutları ve parankimi doğaldı. HBV-DNA testi hibridizasyon ile 2477 pg/mL bulundu. Karaciğer biyopsisi; kronik B hepatiti (Knodell HAI: 16) olarak saptandı. Haftada üç gün, günde 9 MIU dozunda IFN- α -2a tedavisine başlandı. Başlangıçta hafif düzeyde kas, eklem ağrıları, halsizlik ve iştahsızlık dışında tedavinin kesilmesini gerektirecek ciddi bir komplikasyon gelişmedi. İkinci ayın sonunda karaciğer enzimleri normal düzeylere indi.

Bu tarihten itibaren üç ay süreyle kontrole gelmeyen hasta, tedavinin beşinci ayında öksürük, balgam çıkarma, ateş, nefes darlığı ve yaklaşık 10 kg'lık kilo kaybı şikayetleri ile polikliniğe başvurdu. Fizik muayenesinde; ateş 38.3°C, tansiyon 120/80, nabız 100/dakika, dil kuru, solunum sesleri bilateral kabalaşmış ve kreptan raller pozitif olarak bulundu. Laboratuvar bulguları; hematokrit: %35, lökosit: 12.300/mm³ (%84 parçalı, %9 lenfosit), trombosit: 179.000/mm³, sedimentasyon hızı: 72 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 24 mg/dL (normal: 0-5) idi. Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, alkalen fosfataz, gamma glutamil transferaz, bilirubinler, proteinler ve laktat dehidrogenaz) normal sınırlarda bulundu. Arka-ön akciğer grafisinde bilateral orta ve üst alanlarda retiküler nonhomojen opasite artışı ve hilusların bilateral yukarıya çekilmiş olduğu görüldü. PPD pozitif (endürasyon: 17 mm) bulundu. Hemokültürde üreme olmadı ve balgam kültüründe normal üst solunum yolu flora bakterileri üredi. Balgamda Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemiyle aside dirençli basil görülmüdü. Hastadaki mevcut klinik tablo ile Tbc'den kuşku duyulması nedeniyle interferon tedavisi kesilip, alınan balgam örneği *Mycobacterium tuberculosis* kültürü için Löwenstein-Jensen besiyerine ekildi. Diğer kültür örnekleri alındıktan sonra seftriakson tedavisine başlandı. Hastadan alınan balgamın Tbc kültüründe *M. tuberculosis* üredi ve hastaya dördümlü anti-Tbc tedavi (izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, pirazinamid 3000 mg/gün, etambutol 1500 mg/gün) başlandı. Bir ay sonra yapılan kontrolde hastanın genel durumunun iyi olduğu, ateşinin olmadığı, akciğer dinleme bulgularının normale döndüğü ve tedavi başlangıcında 72 mm/saat olan eritrosit sedimentasyon hızının 19 mm/saate gerilediği görüldü. Radyolojik bulgularda belirgin bir değişiklik saptanmadı. Üretilen süşun majör anti-Tbc ilaçlara duyarlı olduğu tespit edildi. Üç aylık anti-Tbc tedavi sonrası yapılan kontrolde hastanın şikayetinin kalmadığı ve fizik muayene bulgularının normal olduğu görüldü. Sedimentasyon hızının 6 mm/saat olduğu ve radyolojik bulgularda regresyon olduğu gözlemlendi. Altıncı ayın sonunda anti-Tbc tedaviye son verildi.

TARTIŞMA

Kronik B hepatitinde IFN- α genellikle 9-10 MIU dozlarında ve haftada üç kez, deri altı enjeksiyonları tarzında uygulanır. IFN- α tedavisi sırasında hemen her hastada tedavinin ilk birkaç haftasında gripal infeksiyon benzeri şikayetler görülebilir (2). Teda-

vi esnasında ortaya çıkan en önemli yan etkiler; kemik iliği süpresyonu, psikiyatrik bozukluklar, aşırı yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, miyalji, tiroid fonksiyon bozukluğu ve geçici kardiyomiyopati gibi kardiyotoksik yan etkilerdir. Bunlardan başka, karaciğer enzimlerinde ve trigliserid düzeylerinde yükselmeler görülebilir. Ayrıca, çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, akut pankreatit, perikardit ve sarkoidoz gibi yan etkiler de gelişebildiği rapor edilmiştir (7-9). Yan etkiler nedeniyle hastaların %10-40'ında dozu azaltmak %2-5'inde ilacı kesmek gerekebilir. Ölümle sonuçlanan komplikasyon riski %0.04, hayatı tehdit edici komplikasyon riski ise %0.07 gibi oldukça düşük seviyelerdedir (2,10).

Sunulan olguda tedavi başlangıcında, grip benzeri yan etkilerin dışında tedavinin kesilmesini ya da doz azaltılmasını gerektirecek ciddi bir yan etki görülmedi. Hasta, takiplerinde üçüncü aydan itibaren düzenli kontrole gelmedi, tedavinin beşinci ayında kontrole geldiğinde; son iki ayda yaklaşık 10 kg'lık kilo kaybı, öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları vardı. Hikayesinde 25 yıl kalorifercilik yapma, sekiz yıl öncesine kadar günde iki paket olmak üzere 40 yıl sigara içme ve yakın aile bireylerinde Tbc tedavisi alma hikayesi vardı. Balgam Tbc kültüründe aside dirençli basil üredi ve hasta başlanan anti-Tbc tedaviden fayda gördü. Bu nedenle biz bu olguyu interferon tedavisi sırasında gelişen bir sekonder Tbc olgusu olarak değerlendirdik.

Daha önce yapılan çalışmalarda farelerde Th₁ hücreler tarafından üretilen sitokinlerin Tbc'ye karşı koruyucu, Th₂ aracılığı ile üretilen sitokinlerin ise hastalığa duyarlılıkta artış ile ilişkili olduğu, IFN- α 'nın Th₁ fonksiyonlarını düzenlediği, buna karşılık Th₂ subgrubunun sitokin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (5). Bazı çalışmalarda aerosolize IFN- α tedavisinin anti-Tbc ilaçlar ile birlikte kullanıldığında tedaviye yardımcı olduğunu gösteren sonuçlar alınmıştır. Ancak halen interferonun anti-Tbc etkinlik mekanizması ve etkili doz hakkında açık deliller yoktur (5,6).

Yapılan taramalarda interferon tedavisi sırasında Tbc gelişmesi ile ilgili veriye ulaşamadık. IFN- α 'nın anti-Tbc etkinliği ile ilgili çalışmaların çoğunda haftada üç kez 3 MIU dozunda kullanılmıştır. IFN dozunun artması ile birlikte birçok yan etkinin insidansında ve şiddetinde artma görülmektedir. Yüksek doz IFN- α 'nın Tbc üzerine etkileri konusunda yeterli bilgi yoktur. Bizim hastamızda haftada üç kez 9 MIU IFN- α kullanılmakta idi. Bu yüksek dozun beraberinde getirdiği genel düşüklük halinin Tbc'nin reaktivasyonunda katkısı olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak; interferon tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilerin hastada oluşturduğu genel düşüklük halinin Tbc gibi kronik hastalıklarda reaktivasyona neden olabileceği dikkate alınmalı ve Tbc'nin yaygın olduğu bölgelerde, interferon yan etkilerinin oluşturduğu klinik tablo içinde Tbc reaktivasyon bulguları gözden kaçırılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Shawstiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1297-331.
2. Kaymakoğlu S. Kronik B hepatitinde interferon tedavisi. *Klinik Gelişim* 2000; 12: 979-82.
3. Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 396-443.
4. Iseman MD. Clinical presentations. In: Iseman MD (ed). *A Clinician's Guide to Tuberculosis*. Philadelphia: Lippincott Williams, 2000: 129-44.
5. Giouse S, Casarini M, Alemanno L, et al. Effects of aerosolized interferon-alpha in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1156-62.
6. Giosue S, Casarini M, Ameglio F, et al. Aerosolized interferon-alpha treatment in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 99-104.
7. Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996; 24: 38-47.
8. Hayden FG. Antiviral drugs. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 460-91.
9. Boonen A, Stockbrugger RW, van der Linden S. Pericarditis after therapy with interferon-alpha for chronic hepatitis C. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 177-9.
10. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (3 Suppl 1): 112-21.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. İrfan ŞENCAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Düzce Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

14450, Konuralp, DÜZCE

e-mail: isencan@ibuduzce-tip.edu.tr