

میزان افزایش آنزیمهای کبدی در بیماران تحت درمان با داروهای ضد سل

دکتر کتایون حاجی باقری *

چکیده

مقدمه: اصطلاح توبرکلوزیس طیف کلینیکی وسیعی است که توسط میکوباکتریوم توبرکلوزیس و به میزان کمتر توسط میکوباکتریوم بویس ایجاد می‌شود. این میکروب شایع‌ترین علت مرگ توسط یک عامل عفونی می‌باشد. از عوارض داروهای ضد سلی افزایش آنزیمهای کبدی می‌باشد. لذا این مطالعه با هدف تعیین میزان افزایش آنزیمهای کبدی در بیماران تحت درمان در سنجش صورت گرفت.

مواد و روشها: حجم نمونه شامل ۳۰۹ بیمار مبتلا به سل بود که در سال ۱۳۷۸ تحت درمان با داروهای ضد سل بودند. این بیماران به صورت سرشماری انتخاب و وارد مطالعه شدند. حداقل سن این بیماران ۱۵ سال و حداکثر ۹۱ سال بود. آنزیمهای کبدی بیماران در شروع درمان، روز پانزدهم و روز سی‌ام پس از شروع درمان اندازه‌گیری شد.

نتایج: نتایج مطالعه نشان داد که هیچ‌کدام از بیماران مبتلا به سل در شروع درمان افزایش آنزیمهای کبدی نداشتند. در روز پانزدهم پس از شروع درمان ۶۸ نفر از بیماران یعنی ۲۲ درصد آنها دچار افزایش آنزیمهای کبدی از ۲ تا ۱۵ برابر شدند. در حالیکه ۲۴۱ نفر آنها یعنی ۷۸ درصد افزایشی در آنزیمهای کبدی نداشتند. در روز سی‌ام فقط ۴/۲ درصد یعنی ۱۳ نفر افزایش آنزیمهای کبدی داشتند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد که افزایش آنزیمهای کبدی در بیماران مبتلا به سل در استان کردستان نسبت به سایر مناطق دنیا بیشتر نبوده و داروهای ضد سل توسط بیماران تحمل می‌شوند. با این حال باید در بیماران مسن تر با احتیاط بیشتری دارو را تجویز نموده و ملاحظات لازم در تجویز توأم داروها را اعمال نمود.

واژه‌های کلیدی: سل، داروهای ضد سل، آنزیمهای کبدی

* استادیار بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنجش، بیمارستان توحید، مؤلف مسئول

مقدمه

داروهای ضد سل قرار گرفتند. این بیماران به صورت سرشماری انتخاب و وارد مطالعه شدند. این مطالعه یک مطالعه توصیفی بود. پس از هماهنگی با مرکز مبارزه با سل کلیه بیماران که تحت درمان با داروهای ضد سل قرار داشتند وارد مطالعه شدند. بیمارانی وارد مطالعه می‌شدند که مورد جدید بوده و به تازگی تشخیص سل ریوی در مورد آنها گذاشته شده بود. آنزیمهای کبدی تمامی بیماران در روزهای ۱۵، ۳۰، ۶۰ چک شدند که شامل آسپارات آمینو ترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) بود. این بیماران پس از دریافت داروهای ضد سل (همگی آنها با یک روش تحت درمان قرار گرفته بودند) بطور مرتب معاینه و از نظر هپاتیت بررسی می‌شدند، همچنین آنزیمهای کبدی بیماران در شروع درمان، روز پانزدهم و روز سی ام پس از شروع درمان اندازه گیری شد. داده‌های بدست آمده در یک برگ چک لیست ثبت گردید. سپس این داده‌ها وارد محیط نرم افزار آماری SPSS. win گردید و با کمک این نرم افزار و با آمار توصیفی (فراوانی، میانگین و ...) نسبت به تجزیه و تحلیل داده‌ها اقدام شد.

نتایج

بر اساس نتایج حاصل، حداقل سن بیماران ۱۵ و حداکثر ۹۱ سال بود. و هیچ کدام از بیماران مبتلا به سل در شروع درمان افزایش آنزیمهای کبدی نداشتند. همچنین بیشتر بیماران مورد مطالعه در گروه سنی بالای ۶۴ سال قرار داشتند. ۶۸ مورد از بیماران یعنی ۲۲ درصد آنها دچار افزایش آنزیمهای کبدی پس از ۱۵ روز درمان شدند. در حالیکه ۲۴۱ نفر از آنها یعنی ۷۸ درصد افزایشی در آنزیمهای کبدی نداشتند (جدول شماره ۱). همچنین یافته‌های جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که تنها ۴/۲ درصد بیماران پس از یکماه از مصرف دارو افزایش آنزیمهای کبدی داشتند. دیگر نتایج این مطالعه نشان داد که تنها یکی از بیماران پس از دو ماه افزایش آنزیمهای کبدی در حد دو برابر داشت و در بقیه سطح آنزیمها طبیعی بود. همچنین پس از سه ماه هیچکدام از بیماران افزایش آنزیمهای کبدی نداشتند.

افزایش چهار برابر	۱۲	۳/۹
افزایش پنج برابر	۹	۲/۹
افزایش شش برابر	۱	۰/۳
افزایش هفت برابر	۱	۰/۳
افزایش هشت برابر	۲	۰/۶
افزایش ده برابر	۳	۱

اصطلاح توپرکلوزیس طیف کلینیکی وسیعی است که توسط میکوباکتریوم توپرکلوزیس و به میزان کمتر توسط میکوباکتریوم بویس ایجاد می‌شود. این میکروب شایعترین علت مرگ توسط یک عامل عفونی می‌باشد.

توپرکلوزیس روی تمام ارگانها اثر دارد ولی مهمترین ارگان درگیر ریه می‌باشد. قبل از کشف داروهای مناسب ضد سل درمان بیماران بصورت استراحت در فضای باز بود ولی این درمان در صورتی مؤثر بود که حفره ایجاد نشده باشد.

با کشف استرپتومایسین، ایزونیاژید و ریفامپین و دسترسی به این داروها احتمال ریشه‌کنی سل به وجود آمد. در این زمان دیگر نیازی به اقدامات جراحی، استراحت و کولاپس تراپه نبود و آسایشگاههای مسلولین به زودی برپیده شد (۱). مدت درمان از ۲ سال به ۹ ماه و سپس با کشف پیرازین آمید به ۶ ماه تقلیل یافت.

مهمترین محل متابولیسم داروهای ضد سل کبد است و بنابراین شایعترین عارضه‌ای که در حین درمان دارویی ایجاد می‌شود هپاتیت دارویی می‌باشد (۲،۱).

از میان داروهای ضد سل ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازین آمید هپاتوتوکسیک می‌باشند. هپاتوتوکسیسیته ریفامپین معمولاً در هفته‌های اول ایجاد می‌شود.

ایزونیاژید در هفته ۴ تا ۸ ایجاد هپاتیت می‌نماید. پیرازین آمید در طی درمان می‌تواند عارضه ایجاد نماید (۳) مطالعات متعددی در دست است که همگی آنها افزایش آنزیمهای کبدی و هپاتوتوکسیسیته داروهای ضد سل را مشخص نموده‌اند (۵،۴) در مطالعه انجام شده توسط Dowda و همکارانش اعلام شده است که ۳۰-۲۰ درصد بیماران مبتلا به سل که داروهای ضد سل دریافت می‌کنند مبتلا به هپاتیت دارویی و افزایش آنزیمهای کبدی می‌شوند (۶) این مطالعه با هدف تعیین میزان بروز هپاتیت دارویی در بیماران مبتلا به سل در استان کردستان در سال ۱۳۷۸ انجام شد.

مواد و روشها

جامعه آماری شامل کلیه بیمارانی بود که در سال ۷۸ در مراکز مبارزه با سل در استان کردستان تحت درمان با داروهای ضد سل قرار داشتند و حجم نمونه شامل ۳۰۹ بیمار مبتلا به سل بود که در سال ۱۳۷۸ در استان کردستان تحت درمان با

جدول شماره ۱: فراوانی افزایش آنزیمهای کبدی در گروه مورد مطالعه در روز پانزدهم پس از شروع درمان ضد سل

افزایش آنزیمهای کبدی	فراوانی	
	تعداد	درصد
افزایش دو برابر	۱۹	۶/۱
افزایش سه برابر	۲۰	۶/۵

افزایش پانزده برابر	۱	۰/۳	افزایش چهار برابر	۱	۰/۳
جمع	۶۸	۲۲	افزایش پانزده برابر	۲	۰/۶
بدون افزایش	۲۴۱	۷۸	جمع	۱۳	۴/۲
جمع	۳۰۹	۱۰۰	بدون افزایش	۲۹۶	۹۵/۸
				جمع	۳۰۹
				جمع	۱۰۰

جدول شماره ۲: فراوانی افزایش آنزیمهای کبدی در گروه مورد مطالعه در روز سی ام پس از شروع درمان ضد سل

فراوانی		افزایش آنزیمهای کبدی
تعداد	درصد	
۴	۱/۳	افزایش دو برابر
۶	۱/۹	افزایش سه برابر

جدول شماره ۳: فراوانی افزایش آنزیمهای کبدی بر حسب گروههای سنی پس از گذشت پانزده روز از مصرف دارو در جمعیت مورد مطالعه

فراوانی افزایش آنزیمهای کبدی												
گروه سنی	افزایش دو برابر		افزایش سه برابر		افزایش چهار برابر		افزایش پنج برابر		افزایش بیش از پنج برابر		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱۵-۲۴	۳	۱۵/۸	۲	۱۰	۲	۳۱/۷	-	-	۱	۱۲/۵	۸	۱۱/۸
۲۵-۳۴	۱	۵/۳	۱	۵	۲	۱۶/۷	-	-	-	-	۴	۵/۹
۳۵-۴۴	۳	۱۵/۸	۲	۱۰	۱	۸/۳	۲	۲۲/۲	۱	۱۲/۵	۹	۱۳/۲
۴۵-۵۴	۳	۱۵/۸	۴	۲۰	۳	۲۵	۲	۲۲/۲	۱	۱۲/۵	۱۳	۱۹/۱
۵۵-۶۴	۳	۱۵/۸	۴	۲۰	۱	۸/۳	۱	۱۱/۱	۲	۲۵	۱۱	۱۶/۲
بالای ۶۴	۶	۳۱/۶	۷	۳۵	۳	۲۵	۴	۴۴/۴	۳	۳۷/۵	۲۳	۳۲/۸
جمع	۱۹	۱۰۰	۲۰	۱۰۰	۱۲	۱۰۰	۹	۱۰۰	۸	۱۰۰	۶۴	۱۰۰

براساس یافته‌های این جدول بیشتر افزایش آنزیمها در گروه بالای ۶۴ سال اتفاق افتاده است.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که ۶۸ مورد یعنی ۲۲ درصد بیماران ۱۵ روز پس از دریافت داروهای ضد سل دچار افزایش آنزیمهای کبدی شدند که تنها در ۲۹ نفر آنها یعنی ۹/۳ درصد افزایش آنزیمها بیش از چهار برابر بود. در حالیکه براساس مطالعه انجام شده توسط Dowda و همکارانش ۲۰-۳۰

درصد بیماران پس از دریافت داروهای آنتی TB دچار افزایش آنزیمهای کبدی می‌شوند (۶) که با یافته‌های مطالعه ما تطابق دارد. همچنین در مطالعه ذکر شده افزایش آنزیمهای کبدی بیشتر در دو ماه اول بوده است که نتایج مطالعه ما را تأیید می‌نماید (۵). در حالیکه در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۷۸ انجام شده میزان هیپاتوتوکسیسیته بطور کلی ۱۸ درصد بوده

است و فقط ۴ درصد آنها افزایش زیاد آنزیمهای کبدی داشته‌اند (۷). به نظر می‌رسد میزان هیپاتیت دارویی ناشی از داروهای ضد سل در طول سالها افزایش یافته است که این مسئله را می‌توان به عوامل مختلف دیگری نسبت داد. تحقیقات دیگری درصدهای بالاتری را نشان داده است.

بطوریکه در تحقیق انجام شده در پرتغال افزایش آنزیمهای کبدی در ۳۱/۸ درصد بیماران اتفاق افتاده است نکته جالب این که در همین مطالعه نشان داده شده است که در گذشته این میزان ۶۸/۱ درصد بوده است (۸) مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۶ در دانمارک انجام شده است نشان می‌دهد که افزایش آنزیمهای کبدی به بیشتر از دو برابر در ۱۶ درصد بیماران اتفاق افتاده است (۹). نتایج این مطالعه نشان داد که آنزیمهای کبدی پس از گذشت یکماه از شروع درمان فقط در ۱۳ مورد یعنی ۴/۲ درصد بیماران بالا بود و در بقیه بیماران که

در روز پانزدهم افزایش آنزیمهای کبدی داشتند، سطح آنزیمها به حد نرمال برگشته بود.

براساس نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد که افزایش آنزیمهای کبدی در بیماران مبتلا به سل در استان کردستان نسبت به سایر مناطق دنیا بیشتر نبوده و داروهای ضد TB توسط بیماران تحمل می‌شوند. با این حال باید در بیماران مسن‌تر با احتیاط بیشتری دارو را تجویز نموده و ملاحظات لازم در تجویز توأم داروها را اعمال نمود.

References:

1. Mandel GL, Douclas, Bennett JE Dolin R, eds, Principles and practice of infectious disease. 5 th ed. New york: Churchill Livivngstone, 2002. P. 2576.
2. van den Brande P, van Steenberg W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care 1995; 152: 1702-1708.
3. Akbri MZ, Fatima N, ul Haque E, Shiekh AS, Bhatti MS. Liver function tests in patients of pulmonary tuberculosis. J Ayub Med Coll Abbottabad 2001; 13(2): 5-10.
4. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAM A 1999; 282 (23): 2207-8.
5. Wada M. The adverse reactions of anti-tuberculosis drugs and its management. Nippon Rinsho 1998; 56(12): 3091-5.
6. Dowda M, Sy FS, Dowda H, Pozsik CJ. Correlates of hepatotoxicity and antituberculosis therapy in South Carolina. J S C Med Assoc 1998; 94(1): 16-20.
7. de Souza AF, de Oliveira e Silva A, Baldi J, de Souza TN, Rizzo PM. Hepatic functional changes induced by the combined use of isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis. Arq Gastroenterol 1996; 33(5): 194-200.
8. Dossing M, Wilcke JT, Askgaard Ds, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11- year study. Tuber Lung Dis 1996; 77 (4): 3340-55.
9. Durand F, Jebrak G, Pessayre D, Fournier M, Bernuau J. Hepatotoxicity of antitubercular treatments. Rationale for monitoring liver status. Drug Saf 1996; 15(6): 394-405.