

شیوع هپاتیت دارویی احتمالی به دنبال درمان سل در بین مراجعین به بیمارستان سینا (کرمانشاه، ۸۳ - ۱۳۷۵)

دکتر ماندانا افشاریان*؛ دکتر سعید سلیمان میگوئی**؛ دکتر علیرضا جانبخش*؛ دکتر کیقباد قدیری*؛ دکتر فیض... منصوره*؛ دکتر سیاوش وزیری*؛ دکتر بابک صیاد*

چکیده

سابقه و هدف: داروهای ضد سل می‌توانند سبب ایجاد سمیت کبدی شوند و این عارضه همچنان به عنوان یکی از مشکلات درمان سل باقی مانده است. هدف از انجام این مطالعه تعیین شیوع هپاتیت دارویی در بیماران مبتلا به سل بستری شده در فاصله سال‌های ۸۳ - ۱۳۷۵ در بیمارستان سینای کرمانشاه و عوامل خطر احتمالی مرتبط با هپاتیت دارویی است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی است. پرونده ۷۲۳ بیمار که با تشخیص سل فعال یا هپاتیت دارویی به دنبال درمان سل بستری شده بودند، به روش سرشماری آسان و در دسترس مورد مطالعه قرار گرفتند. آزمون‌های آماری که برای تجزیه و تحلیل اطلاعات به کار رفتند، شامل مجذور کای و آزمون دقیق فیشر برای مقایسه متغیرهای کیفی، آزمون‌های Z برای مقایسه نسبت هپاتیت دارویی در گروه‌های سنی و آزمون‌های F و T به ترتیب برای مقایسه میانگین و واریانس سنی بیماران مبتلا و غیرمبتلا به هپاتیت دارویی بود. سطح معنادار آماری ۹۵ درصد ($\alpha=0/05$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: ۳۷ بیمار (۵/۱٪) از ۷۲۳ بیمار بستری به دلیل سل دچار هپاتیت دارویی شدند که با جنسیت و نوع بیماری سل (ریوی/خارج ریوی) و سرولوژی مثبت HIV، HCV و HBV ارتباط آماری معناداری نداشت. میانگین سنی بیمارانی که دچار هپاتیت دارویی شدند، بالاتر از بیماران بدون هپاتیت دارویی بود ($P=0/025$). فراوانی هپاتیت دارویی در گروه سنی بالای ۶۴ سال بیش از گروه‌های سنی دیگر بود ($P=0/02$). میانگین و انحراف معیار زمان بروز هپاتیت دارویی $3/3 \pm 12/4$ روز بعد از شروع درمان بود.

نتیجه گیری: پیشنهاد می‌شود بیماران مبتلا به سل به ویژه افراد سالمند به طور منظم تحت پایش بالینی و آزمایشگاهی هپاتیت دارویی به خصوص در خلال روزهای اول درمان سل قرار گیرند.

کلیدواژه‌ها: هپاتیت دارویی، سل، شیوع، کرمانشاه.

« دریافت: ۱۴/۸/۲۵ پذیرش: ۱۵/۱۲/۸۵ »

* استادیار بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

** دستیار تخصصی بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، باغ ابریشم، بیمارستان امام رضا(ع) تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۶۳۰۰-۷

مقدمه

سل یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های عفونی شناخته شده است و بر اثر مجموعه میکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می‌شود. یک سوم جمعیت دنیا به میکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده هستند و سالانه ۸ میلیون مورد جدید سل و نزدیک به دو میلیون مرگ و میر ناشی از این بیماری گزارش می‌شود (۱). به رغم وجود داروهای مؤثر در درمان سل یکی از مشکلات پیش رو در درمان این بیماری عوارض دارویی است.

هپاتیت دارویی یک عارضه شناخته شده درمان با مصرف ریفامپین در بالغین مبتلا به بیماری مزمن کبدی، سوء مصرف الکل و یا در تجویز توأم داروهای هیپاتوتوکسیک افزایش می‌یابد. در یک متآنالیز میزان بروز هپاتیت دارویی به دنبال تجویز ریفامپین به تنهایی ۱/۱ درصد بوده است (۲). هپاتیت ناشی از درمان ایزونیازید با افزایش سن، سوء تغذیه (۳)، مصرف الکل، بیماری مزمن کبدی (۴)، حاملگی (۵) و دریافت همزمان داروهای ضد سل دیگر مانند ریفامپین (۶) افزایش می‌یابد. در یک متآنالیز انجام شده روی ۶ مطالعه میزان شیوع هپاتیت ناشی از مصرف ایزونیازید ۰/۶ درصد ذکر شده است (۷) و در یک مطالعه هم گروهی روی بیش از ۱۱ هزار بیماری که تحت پروفیلاکسی با ایزونیازید قرار داشتند، میزان بروز هپاتیت دارویی ۰/۱ درصد ذکر شده که با سن بالا و جنسیت مؤنث ارتباط داشته است (۸). انجمن سلامت عمومی آمریکا احتمال بروز هپاتیت دارویی به دنبال پروفیلاکسی با ایزونیازید را صفر درصد در زیر ۲۰ سال، ۰/۳ درصد در ۲۰ تا ۳۴ سال، ۱/۲ درصد در ۳۵ تا ۴۹ سال، ۲/۳ درصد در ۵۰ تا ۶۴ سال و ۰/۸ درصد در

مطالعه دیگر با حجم نمونه بیشتر هپاتیت دارویی در سن بالای ۶۵ سال ۴/۶ درصد ذکر شده است (۹). در کشورهای در حال توسعه اندمیک بودن هپاتیت ویروسی ممکن است توأم با افزایش بروز هپاتیت دارویی باشد. در مطالعه Turktas و همکاران در ترکیه هپاتیت ویروسی یک عامل خطر هپاتیت دارویی ذکر شده است (۱۰). همچنین ممکن است بیماری‌های ویروسی دیگر از قبیل عفونت HIV سبب افزایش بروز هپاتیت دارویی شوند. در مطالعه Ozick LA و همکاران در نیویورک بیماران مبتلا به HIV/AIDS به طور معناداری بیش از بیمارانی که عوامل خطرهای دیگر سمیت کبدی داشتند، به هپاتیت دارویی ناشی از درمان سل دچار شدند (۱۱)؛ لذا هدف اصلی ما در انجام این مطالعه تعیین شیوع هپاتیت دارویی در بیماران مبتلا به سل بستری در بیمارستان سینای کرمانشاه و عوامل خطر احتمالی مرتبط با آن در یک مدت زمان نسبتاً طولانی بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مقطعی انجام شد. پرونده ۷۲۳ بیمار که با تشخیص سل و یا هپاتیت دارویی به دنبال درمان سل که در سال‌های ۸۳-۱۳۷۵ در بیمارستان سینای کرمانشاه بستری شده بودند، به روش سرشماری گردآوری و مطالعه شدند. مبنای تشخیص سل ریوی علائم بالینی منطبق به همراه دو نمونه اسمیر خلط مثبت از نظر باسیل کخ یا یک نمونه اسمیر خلط مثبت به همراه تغییرات رادیوگرافیک منطبق با سل ریوی و یا ظن بالینی قوی توأم با تغییرات رادیوگرافیک منطبق با بیماری بود. مبنای تشخیص سل خارج ریوی علائم بالینی منطبق توأم با

جدول ۱- فراوانی نسبی هپاتیت دارویی به تفکیک گروه‌های سنی

تعداد کل	هپاتیت دارویی		سن (سال)
	درصد	تعداد	
۴۶	۲/۱	۱	<۲۰
۲۲۳	۳/۴	۸	۲۰-۳۴
۱۹۵	۴/۱	۸	۳۵-۴۹
۱۳۵	۵/۹	۸	۵۰-۶۴
۱۲۴	۹/۷	۱۲	≥۶۵
۷۲۳	۵/۱	۳۷	جمع

دچار هپاتیت دارویی شدند، $49/71 \pm 18/19$ سال و در بیماران غیرمبتلا به هپاتیت دارویی $42/38 \pm 17/39$ سال بود که اختلاف دو گروه از نظر آماری معنادار بود $(P=0/025)$.

زمان بروز هپاتیت دارویی از شروع درمان سل $12/4 \pm 3/3$ روز بود. درصد فراوانی نسبی هپاتیت دارویی در سل ریوی ۴/۶ درصد (۲۸ بیمار از ۶۱۰ بیمار) و در سل خارج ریوی ۸ درصد (۹ بیمار از ۱۱۳ بیمار) بود که اختلاف آماری دو گروه معنادار نبود. سرولوژی هپاتیت‌های B، C و عفونت HIV برای ۱۸۶ بیمار درخواست شده بود که در ۹۸ بیمار نتیجه هر سه آزمایش منفی بود. درصد فراوانی نسبی هپاتیت دارویی در این گروه از بیماران ۳/۰۶ درصد (۳ بیمار از ۹۸ بیمار) بود. عفونت همزمان با HIV، HCV و HBV به تنهایی یا توأم با یکدیگر در هیچ‌یک از گروه‌ها در مقایسه با بیمارانی که نتیجه هر سه آزمایش آن‌ها منفی بوده است، سبب افزایش معنادار هپاتیت دارویی نشده بود (جدول ۲).

یا شواهد رادیوگرافیک منطبق بود. مبنای تشخیص هپاتیت دارویی افزایش حداقل ۵ برابری ترانس آمینازهای کبدی ($\geq 200 IU$) بود (۲). اطلاعاتی که از پرونده بیماران استخراج شد، شامل سن، جنس، نوع بیماری سل (ریوی / خارج ریوی)، سطح پایه آنزیم‌های کبدی، تغییرات آنزیم‌ها حین درمان و عفونت همزمان هپاتیت C، B و HIV بود. آزمون‌های آماری که برای تجزیه و تحلیل اطلاعات به کار رفتند شامل مجذور کای و آزمون دقیق فیشر برای مقایسه متغیرهای کیفی، آزمون‌های Z برای مقایسه نسبت هپاتیت دارویی در گروه‌های سنی و آزمون‌های F و T به ترتیب برای مقایسه میانگین و واریانس سنی بیماران مبتلا و غیرمبتلا به هپاتیت دارویی بود. سطح معنادار آماری ۹۵ درصد ($\alpha=0/05$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۷۲۳ بیمار تحت مطالعه ۲۷۵ بیمار (۳۸/۰۳٪) مؤنث و ۴۴۸ بیمار (۶۱/۹۷٪) مذکر بودند. فراوانی سل ریوی ۶۱۰ مورد (۸۴/۴٪) و سل خارج ریوی ۱۱۳ مورد (۱۵/۶٪) بوده است.

میزان شیوع هپاتیت دارویی در این مطالعه ۵/۱ درصد (۳۷ بیمار از ۷۲۳ بیمار) بوده که در جنس مذکر ۴/۴۶ درصد (۲۰ بیمار از ۴۴۸ بیمار) و در جنس مؤنث ۶/۱۸ درصد (۱۷ بیمار از ۲۷۵ بیمار) بوده است و بین دو جنس اختلاف آماری معناداری دیده نشد ($p>0/05$) (جدول ۱).

در گروه سنی بیشتر یا مساوی ۶۵ سال فراوانی نسبی هپاتیت دارویی به‌طور معناداری بالاتر از کل جامعه

عارضه دچار شده بودند. این یافته با سایر مطالعات انجام شده که در آنها افزایش سن عامل خطر عارضه هپاتیت دارویی ذکر شده، مطابقت دارد (۱۱، ۱۵ و ۱۷). تنها در یک مطالعه سن پایین عامل خطر هپاتیت دارویی معرفی شده است (۱۲).

در مطالعه حاضر بین عارضه هپاتیت دارویی با برخی بیماری‌های خاص از جمله عفونت مزمن هپاتیت B و C ارتباط معناداری پیدا نشد. گرچه در مطالعات زیادی وجود این بیماری‌ها از جمله عوامل خطر بروز هپاتیت دارویی مطرح شده است (۱۱، ۱۵ و ۱۷)، ولی با توجه به اینکه ما صرفاً مثبت بودن سرولوژی عفونت این ویروس‌ها را به عنوان متغیر در نظر گرفته بودیم و وجود آسیب کبدی و هپاتیت مزمن ناشی از آنها مورد توجه نبوده است، لذا نمی‌توان در این مورد با اطمینان اظهار نظر نموده و فقط می‌توان عدم وجود ارتباط بین آلودگی با این ویروس‌ها و هپاتیت دارویی را بیان نمود.

در مطالعه Ozick LA و همکاران در نیویورک در مورد ارتباط عفونت HIV/AIDS و هپاتیت دارویی، این بیماری به عنوان عامل خطر بروز هپاتیت دارویی معرفی شده است، ولی در مطالعه ما ارتباط معناداری بین این دو وجود نداشت (۱۴).

در برخی مطالعات جنسیت نیز به عنوان عامل زمینه‌ساز بروز هپاتیت دارویی ذکر شده است. در این مطالعات شیوع عارضه در جنس مؤنث شایع‌تر بوده است، ولی در مطالعه ما جنسیت نقش تعیین‌کننده‌ای در بروز هپاتیت دارویی نداشت (۱۲ و ۱۷).

نتیجه‌گیری

تنها عامل خطر قابل ملاحظه ایجاد هپاتیت دارویی به دنبال

جدول ۲- توزیع فراوانی نسبی هپاتیت دارویی در بیماران با

سرولوژی مثبت HIV، HCV و HBV

عدد P	تعداد کل	هپاتیت دارویی		نوع سرولوژی مثبت
		درصد	تعداد	
۰/۳۵۱	۱۱	۹/۰۹	۱	HBV
۰/۰۹۵	۳۸	۱۰/۵۲	۴	HCV
۰/۴۱۸	۱۴	۷/۱۴	۱	HIV
۰/۲۴۹	۳	۳۳/۳۳	۱	HCV و HBV
۰/۹۹۳	۴	۲۵	۱	HIV و HBV
۰/۹۹۸	۹	۳۳/۳۳	۳	HIV و HCV
۰/۵۲۵	۹	۴۴/۴۴	۴	HIV و HCV، HBV

بحث

این بررسی که در روی تعداد قابل توجهی از بیماران بستری و سرپایی تحت درمان سل انجام شد، نشان داد که میزان شیوع هپاتیت دارویی ۵/۱ درصد می‌باشد. این میزان در یزد ۶/۸۵ درصد (۱۱)، در مطالعه Turktas و همکاران در ترکیه ۸/۱ درصد (۱۳)، در نیال ۸ درصد (۱۲) و در دانمارک ۱۱ درصد (۱۵) گزارش شده است. باتوجه به اینکه متوسط سن بیماران مبتلا به سل در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران پائین‌تر از متوسط سن ابتلا در کشورهای پیشرفته است و نظر به اینکه بروز هپاتیت دارویی با افزایش سن همبستگی دارد، انتظار اینکه این عارضه در بیماران ما کمتر از کشورهای پیشرفته دیده شود، غیر منطقی نیست.

همچنین در بیماران ما میانگین سنی بیمارانی که دچار عارضه شده بودند، بیشتر از بیمارانی بود که این عارضه در آنها ایجاد نشده بود، به نحوی که گروه سنی بالای ۶۵

هیپاتیت دارویی پیشنهاد می‌شود این بیماران همانند بیماران بدون عفونت هیپاتیت B و C فقط در صورت بروز علائم هیپاتیت دارویی از نظر این عارضه مورد بررسی قرار گیرند. در عین حال پیشنهاد می‌شود وضعیت آنزیم‌های کبدی و سرولوژی هیپاتیت‌های ویروسی قبل از شروع درمان مورد ارزیابی قرار گیرد و تغییرات آنزیمی این بیماران با دقت بیشتری پی‌گیری شود.

است. به‌همین دلیل این گروه از بیماران باید تحت بررسی منظم علائم بالینی و آزمایشگاهی هیپاتیت دارویی قرار گیرند و در سایر گروه‌های سنی فقط در صورت بروز علائم بالینی مرتبط با هیپاتیت از قبیل درد شکم، ایکتر، تهوع و استفراغ، از نظر عارضه هیپاتیت دارویی بررسی شوند.

همچنین با توجه به عدم وجود ارتباط معنادار بین عفونت‌های مزمن، عفونت‌های هیپاتیت B و C با عارضه

Abstract:***Prevalence of Probable Drug-Induced Hepatitis following the Treatment of Tuberculosis in Kermanshah Sina Hospital (1996– 2004)***

Afsharian, M.¹; Meigouni, S.S.²; Janbakhsh, A.¹; Mansouri, F.¹; Vaziri, S.¹; Sayyad, B.¹; Ghadiri, K.¹

1. Assistant Professor of Infectious Diseases of Kermanshah University of Medical Sciences

2. Assistant of Infectious Diseases of Kermanshah University of Medical Sciences

Background & Objectives: *Antitubercular drugs can induce hepatic toxicity and it has still remained as a problem in treatment of tuberculosis (TB). In this study, we defined the prevalence of antitubercular drug induced hepatitis in the patients hospitalized for TB in Kermanshah Sina hospital during the period 1994 to 2004, and also a number of probable risk factors for drug hepatitis in these cases.*

Materials & Methods: *In this cross-sectional study, 723 patients admitted for active tuberculosis infection or drug-induced hepatitis from a data chart was retrospectively studied. Statistical tests for analyzing the results were "chi-square" and "fischer exact test" for qualitative variables, "Z test" for comparing proportion of drug hepatitis in the age groups and "T,F tests" for comparing the mean and variance of patients with or without drug hepatitis, respectively. The level of significance was considered as 0.05.*

Results: *37 patients out of 723 admitted for TB developed drug hepatitis (5.1%) that was not significantly related to sex, type of TB (pulmonary/extra pulmonary) and HBV, HCV, HIV infection. Drug hepatitis developed in a mean of 12.4 ± 3.3 days after beginning of antitubercular drugs. The mean age of patients developed drug hepatitis was higher than the patients without drug hepatitis ($P=0.025$). In the age group over 64 years old, drug hepatitis was significantly higher than the other patients ($P=0.020$).*

Conclusion: *It is recommended that in patients with tuberculosis, clinical and laboratory follow-up for drug hepatitis, especially in the early course of treatment and in the old patients, to be considered.*

Keywords: *Drug Hepatitis, Tuberculosis*

منابع

1. Dye C, Scheel S , Dolin P, Vikram P , Mario C , Raviglione MD. Consensus statement: global burden of Tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country (WHO global surveillance and monitoring project). JAMA 1999; 282(7):677-86
2. Steel MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with Isoniazide and Rifampin: a meta analysis. Chest 1991; 99:465-71
3. Krishnaswamy K, Prasad CE, Murthy KJ. Hepatic dysfunction in undernourished patients receiving Isoniazide and Rifampin. Trop Geog Med 1991; 43:156-60
4. Kopanoff DE, Snider de Jr, Caras GJ. Isoniazide related hepatitis: a U.S Public Health Service cooperative surveillance study. Am Rev Respir Dis 1978; 117:991-1001
5. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE, Rokaw WM, Becker S. Isoniazide hepatitis among pregnant and post partum Hispanic patients. Public Health Rep 1989; 104:151-55
6. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S221-S247
7. Steel MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis associated with Isoniazide and Rifampin. Chest 1991; 99:465-71
8. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity with Isoniazide preventive therapy. JAMA 1991; 281: 1014-18
9. Stead WW, To T, Harrison RW, Abraham JH. Benefit-risk consideration in preventive treatment of tuberculosis in elderly persons. Ann Intern Med 1987; 107:843-45
10. International Union against Tuberculosis. Efficacy of various duration of Isoniazide preventive therapy for tuberculosis: five years of follow up in the IUAT trial. Bull World Health Organ 1982; 60:555-65
۱۱. محمدزاده محمود، بهناز فاطمه. بررسی میزان شیوع هپاتیت دارویی و تعیین ریسک فاکتورهای آن در مسلولین مراجعه کننده به مراکز درمانی سل طی سالهای ۷۴ و ۷۵ در استان یزد. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، سال ۱۳۷۷؛ دوره ۶۶، شماره ۲، صفحات: ۱۹-۱۵
12. Shakya R, Subba B, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicine and assessment of risk factors. Ann Pharmacotherapy 2004; 38(6):1074-79
13. Turktas H, Unsal M, Tulek N, Oruc O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (Rifampicin, Isoniazide and

14. Ozick La, Jacob L, Gomer GM, Lee TP, Ben Zvi J, Donelson SS. Hepatotoxicity from Isoniazide and Rifampin in inner-city AIDS patients. *Am J Gastroentrol* 1995; (90):1978-80
15. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side effects of Isoniazide, Rifampin and Pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respi J* 1996; 9:2026-30
16. Singh J, Arora A, Grag PK. Antituberculosis treatment induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgrad Med J* 1995; 71(836):359-62
17. Dossing M, Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11 year study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77(4):335-40