

Aksidental Tek Doz Rifampisin Kullanımı Sonrası Nefrotik Sendrom ve Akut Böbrek Yetmezliği

Hayrettin Kundur, Rıza Alicanoğlu, Aslan Çelebi, Erhan Sayalı,
M. Emin Aksoy, Arif Kayahan

Özet: İntermitan veya düzensiz rifampisin tedavisi, "flu sendrom" olarak adlandırılan bazı sistemik bulgular yanında daha az sıklıkla akut hemoliz ve böbrek yetersizliğine neden olabilir. Sekiz yıl önce akciğer tüberkülozu nedeniyle rifampisin tedavisi gören 49 yaşında erkek hastada, tek bir doz rifampisin alımını takiben nefrotik sendrom ve akut oligürük böbrek yetersizliği gelişti. Böbrek biyopsisi ile mezangioproliferatif glomerülonefrit tanısı konuldu. İlacın kesilmesi ve konservatif tedavi ile tam bir iyileşme sağlandı.

Anahtar Sözcükler: Rifampisin, akut böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, mezangioproliferatif glomerülonefrit.

Summary: Nephrotic syndrome and acute renal failure following accidental use of a single dose of rifampin. Intermittent or discontinuous therapy with rifampicin has been associated with systemic symptoms referred to as the "flu syndrome" and less frequently, acute hemolysis and acute renal failure. A 49-year-old man treated with rifampin eight years ago for pulmonary tuberculosis, developed nephrotic syndrome and acute oliguric renal failure after taking a single dose of rifampin. Mesangial proliferative glomerulonephritis was documented by biopsy and a full recovery was obtained only with cessation of the drug and conservative treatment.

Key Words: Rifampin, acute renal failure, nephrotic syndrome, mesangial proliferative glomerulonephritis.

Giriş

Tıbbın hizmetine sunulduğundan beri yaklaşık 25 yıldır dünyada tüberküloz ve diğer mikobakteriyel infeksiyonların tedavisinde ilk tercih ilacı olarak kullanılan rifampisin semisentetik bir antibiyotiktir. Günlük sürekli kullanımı sırasında özellikle alkoliklerde ortaya çıkabilen karaciğer toksisitesi dışında genellikle iyi tolere edilir ve toksisitesi düşük olarak bilinmektedir (1,2). Ateş, kıvrıklık, baş ağrısı gibi belirtilerle seyreden "flu sendrom", trombositopeni, akut hemoliz ve akut böbrek yetersizliği gibi yan etkiler ise özellikle intermitan ya da düzensiz (hasta uyumunun azlığı nedeniyle aralıklarla verilen kullanım şekli) tedavi formlarında ortaya çıkar ve oldukça nadir görülür. Bu seyrek ancak ciddi klinik tabloların immünolojik mekanizma ile ilgisine dair yayınlar mevcut olup kesin ilişkiler ortaya konamamıştır (1-5).

Olgu

49 yaşında erkek hasta, nefes darlığı, el, ayak, yüz ve karında şişlik, aşırı kilo alma ve halsizlik yakınmaları ile başvurdu. Sekiz yıl önce akciğer tüberkülozu nedeniyle bir yıl süreyle rifampisin de yer aldığı bir antitüberküloz tedavisi gördüğü; başvurusundan bir hafta önce dış apsesi nedeniyle kendi kendine tek doz 300 mg rifampisin aldıktan 3-4 saat sonra ateş, karın ağrısı, bulantı ve kusma yakınmalarının ortaya çıktığı; bir klinikte serum ve bazı ilaçlarla tedavi edilerek bol sıvı alması önerisi ile taburcu edildiği; ancak giderek artan halsizlik, nefes darlığı, idrar miktarında azalma ile birlikte tüm ekstremitelerde, karın ve yüzde şişme olduğu öğrenildi. Bir haftada toplam 11 kg kilo artışı tanımlayan hasta başvurduğu kliniğimize yatırıldı.

Fizik muayenede hasta soluk görünümdeydi; karın cildi ve pretibial bölgede yumuşak gode bırakan ileri derecede ödem ve bülissür vardı. Hasta 74 kilo olarak tartıldı. TA 140/90 mm Hg, nabız 72/dakika ve ritmikti. Akciğerlerde bilateral bazallerde solunum sesleri hafif azalmıştı. Kalp oskültasyonunda ek ses ve üfürüm alınmadı. Venöz dolgunluk (+++) pozitif. Batın bombe görünümündeydi. Laboratuvar incelemelerinde üre % 233 mg, kreatinin % 14.3 mg, ürik asid % 10.3 mg, total protein % 5.8 gr, albümin % 2.7 gr, globülin % 3.1 gr, kolesterol % 176 mg, trigliserid % 146 mg, K⁺ 6.3 mEq/l, Na⁺ 149 mEq/l, fosfor % 5.1

mg, Hb 9.5 gr/dl, Hct % 29, lökosit 10 800/mm³, trombosit 276 000/mm³, retikülosit % 2, direkt Coombs testi (-) negatif; idrar tetkikinde dansite 1010, protein % 30 mg, idrar sedimenti 4-5 eritrosit, idrar miktarı 500 ml/24 saat, kreatinin klirensi (24 saatlik) 1 ml/dakika, arteriyel pH 7.19 bulundu. Teleröntgenografide eski apikal tüberküloz sekel lezyonları ve bilateral pleval efüzyon saptandı. EKG normaldi, ultrasonografide her iki böbrek normalden büyük, kortikal eko azalmış, ödemli görünümde bulundu; batında belirgin asit saptandı. Hemostaz testleri ve transaminazlar normal sınırlarda tespit edildi. Hasta oligürük akut böbrek yetmezliği tablosu düşünülerek sıvı kısıtlaması, tuzsuz diyet ve furosemid tedavisine alındı. İdrar miktarı üçüncü günde 3 000 cc'ye çıktı ve hasta 68 kg'a düştü. Biokimyasal azotemi bulguları aynı şekilde devam ediyordu. Ödemlerinin azalması ve idrar miktarındaki artış nedeniyle diüretik azaltılarak tamamen kesildi. Hastanın günlük 4 000 cc civarındaki diürezisi oligürük fazdan açılmaya başladığı şeklinde yorumlandı. Takiben birkaç günde gerek yakınmaları gerekse ödem ve asit gibi bulguları tamamen kayboldu. 14. günde üre: % 80 mg, kreatinin % 2.7 mg, ürik asid % 3.8 mg, total protein % 6.4 gr, albümin % 4.5 gr, K⁺ 5.4 mEq/l, fosfor % 3.2 mg, idrar miktarı 1 500 cc/gün, proteinüri (-) negatif bulundu. Hastaneyeye yatışının beşinci günü yapılan böbrek biyopsisi ışık mikroskopisinde izlenen glomerüllerde mezangial alanda matriks ve hücre artışı, interstisyumda eozinofillerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Kongo boyası özellik göstermedi. İmmünofloresan mikroskopik incelemede IgM'de bir adet glomerül izlenirken boyanma saptanmadı. IgG, IgA ve C3 de glomerül izlenmedi. Patolojik tanı mezangioproliferatif glomerülonefrit, interstisyumda eozinofillerden zengin hücre infiltrasyonu olarak konuldu. Hasta 15. günde taburcu olduktan iki hafta sonra yapılan değerlendirmesinde klinik iyilik halinin devam etmesi yanında üre % 54 mg, kreatinin % 1.4 mg, albümin % 4.5 gr, günlük idrar miktarları 1-1.5 lt/gün olarak bulundu. İdrarda protein (-) negatif idi. Taburcu olduktan beş ay sonra yapılan kontrolünde klinik ve laboratuvar olarak normaldi.

İrdeleme

Tüm dünyada tüberkülozun vazgeçilmez ilk tercih ilacı rifampisine bağlı nadir ancak ciddi bir yan etki olan akut böbrek yetersizliği ilk kez 1971 yılında Poole ve arkadaşları (8) tarafından yüksek doz intermitan (1 200 mg haftada iki kez) tedavi uygulanan

ması sırasında bir vakada gözlenmiştir. Akut tübül nekroz ve interstisyel nefrit rifampisine bağlı bildirilen olgularda en çok karşılaşılan patolojik anormalliklerdir (9). Böbrek biyopsilerinde interstisyumda mononükleer ve eozinofilik hücreli infiltrata rastlanmıştır (6,7). Olguların bir kısmında hemodiyalize gereksinim duyulmakla birlikte diyalize giden olgular dahil tamama yakınında ilacın bırakılması sonrası reversibl bir klinik seyir izlenmektedir (1-10). Kresentik tutulum iki, nefrotik sendrom ise birkaç olguda rapor edilmiş olup böbrek yetersizliğinin nonoligürik de seyredebileceği bildirilmektedir (6).

Akut böbrek yetersizliği de tıpkı trombositopeni, flu sendrom ve hemolitik anemi gibi genellikle intermitan ya da ara verilmiş düzensiz tedaviler sırasında görülmektedir (1,5,7,8). Böbrek yetersizliği olgularında tablonun başlangıcında genellikle ateş, bulantı, bel, karın, kemik ağrıları, halsizlik, kırıklık, bazen de geçici cilt lezyonları gibi belirtilerle tanımlanan "flu sendrom" a rastlanmaktadır. İlk kez 1970'de tanımlanmış olan "flu sendrom" intermitan ve bölünmüş tedavilerde çok sık görülmektedir. 16 hastada yapılmış bir prospektif çalışmada flu sendromun hafif intravasküler hemolize bağlı olduğu gösterilmiştir ve literatürdeki rifampisine bağlı yaklaşık 20 akut ciddi hemolitik anemiden yalnızca kantitatif olarak farklı olduğu iddia edilmektedir (1).

Bu hemolitik reaksiyonların en olası nedeni immünolojik mekanizmadır. Ancak anti-rifampisin antikorları ile böbrek yetersizliği arasındaki ilişki kesin olarak gösterilememiştir. Böbrek yetersizliği olmayan hastalarda da antikorlara rastlandığı gibi tersine yetersizliğin geliştiği hastaların hepsinde anti-rifampisin antikorları bulunamamıştır (6).

Bassi ve arkadaşları (3)'nün bir çalışmasında rifampisinle tedavi edilen bir grup hastada tedavinin kesilmesini takiben ilk gün anti-rifampisin antikorlara hiç rastlanmazken üçüncü hafta sonunda 1/3 hastada antikorlar tespit edilmiştir. Günlük tedavi sırasında da oluşan ancak sürekli antijen (rifampisin) girişi ile nötralize olduğu düşünülen antikorlar, antijenin olmadığı bu dönemde olasılıkla yüksek titrelerle erişmektedirler. Bu dönemde ilaca yeniden başlanmasının antijen-antikor bileşimi ile immün reaksiyonları başlatıyor olabileceği düşünülmüş ve rifampisine bağlı immün trombositopenide bu ilişki üzerinde durulmuştur (2,3). Aynı mekanizma, intermitan ve bölünmüş tedavi ile flu sendrom, hemoliz ve akut böbrek yetersizliği arasındaki ilişki için de düşünülebilir.

Olgumuzda bir yıl süreyle rifampisin kullanımından sekiz yıl sonra tek bir dozu izleyerek 3-4 saat içinde flu sendrom ile uyumlu bir klinik dönem tanımlanmaktadır. Hastaneye yatırılmadan önceki bir haftalık dönemde nefrotik tarzda yaygın ödem, asit, plevral epanşman ve oligürik akut renal yetersizlik tablosu yerleşmiştir. İlk idrar analizinde proteinüri (30 mg/dl) nefrotik sendrom tanımındaki (3 gr/gün) miktarın bir hayli altındadır. Ancak proteinüri derecesi mutlaka kan albümini ile birlikte değerlendirilmelidir. Hastamızda olduğu gibi albümin azalması proteinürinin nefrotik sınıra erişmesini engelleyebilir.

Ayrıca hasta, tablonun gelişiminden bir hafta sonra görülmüştür. Bu sırada ilacın kesilmesiyle lezyonun sınırlanması, hastanın nefrotik dönemden çıkarak iyileşme dönemine girmesi proteinüriyi etkileyen olası faktörler olarak düşünülebilir. Aynı şekilde hiperlipidemisinin görülebilmesi için de hipotalbümineminin bir süre devam etmesi gereklidir.

Olgumuz yalnızca konservatif tedavi ile hemodiyalize gereksinim göstermeksizin reversibl seyretmiş ve klinik laboratuvar tam iyilik hali oluşmuştur.

Mezangial proliferatif glomerülonefrit nisbeten seyrek görülen glomerül bir hastalıktır ve nefrotik sendroma yol açan glomerül hastalıklarının % 3'ünü oluşturur (11). İlaça bağlı glomerülonefritlerin genelde immünolojik mekanizmayla ilgili olduğu düşünüldüğü ve membranöz glomerülonefrit en sık rastlanan histolojik tanıdır. Dolaşan immün kompleks ve kompleman seviyeleri yönün-

den araştırılmayan hastamızda immünofluoresan incelemede IgM de bir adet glomerül izlenmiştir. Bu, beklenildiği gibi immün kompleks hastalığı olasılığını düşündürmüştür. Bu tip olgularda böbrek biyopsisi, kresentik tutulum gibi daha agresif tedavileri gerektiren patolojilerin anlaşılabilmesi yönünden mutlaka önerilmektedir (6).

Çoğu olgu konservatif yaklaşım ile düzelmektedir. Zamanında tanı ve tablonun rifampisin ile ilişkisinin kurularak ilacın kesilmesi, oligürinin yokluğu, hastanın genç ve normotansif olması ve böbrek fonksiyonlarındaki sınırlı azalma iyi prognoz bulgularıdır (6).

Olgumuzda flu sendrom benzeri yakınmalar yanında normokrom normositer orta derecede anemi saptanmıştır. Retikülosit % 2 ile üst sınırdan bulunmuş olup hemoliz lehine kullanılabilir; diğer sınırlı intravasküler hemoliz bulgularının tespiti yönünden ise hastaneye yatış süresi itibarıyla geç kalmıştır.

Sonuç olarak olgumuzda uzun bir ara dönem sonrası tek doz ilaç alımını takiben hemolizle ilgili ya da ilgisiz flu sendroma uyan erken bulguların arkasından yaygın ödem ve oligürik böbrek yetersizliği tablosu izlenmiştir. Sadece ilaç kesilmesi ve konservatif yaklaşım ile iyileşme sağlanmış ve hasta kısa ve uzun süreli kontrolünde normal bulunmuştur. Aksidental primer bir glomerülopati olasılığı ilaç-klinik tablo ilişkisi ile ekarte edilmiştir. Esasen anti-rifampisin antikorların varlığı bile nefropati sırasında her zaman bulunamaz ve tam için gerekli değildir. Literatürde mezangial proliferatif glomerülonefrite rifampisine bağlı renal yetersizlik olgularında rastlanmamıştır.

Rifampisin yaygın ve güvenle kullanılan bir ilaç olmasına rağmen intermitan ve bölünmüş kullanımlarda kesinlikle potansiyel toksik bir ilaç olarak kabul edilmelidir. Rifampisin tedavisi düşünülen hastalar ilacın daha önceki kullanımı yönünden sorgulanmalı, hangi nedenle olursa olsun ilaçlarına ara vermeme konusunda uyarılmalıdırlar. Yeniden rifampisin kullanımı zorunlu olan hastalar çok daha sık kontrol edilmeli akut renal yetersizlik gelişimi halinde ise tedavi seçimi ve prognoz tespitinde yardımcı olabilecek böbrek biyopsisi mutlaka yapılmalıdır. Uygun tedavi ile prognoz oldukça iyidir.

Kaynaklar

1. Levine M, Collin K, Kassen BO. Acute hemolysis and renal failure following discontinuous use of rifampin. *Drug Intell Clin Pharm* 1991; 25: 743-4
2. Alicanoğlu R, Över H, Maviş O, Buğdaycı AD. İmmün trombositopeni. Rifampisine bağlı nadir bir yan etki (2 olgu). *Klinik Gelişim* 1994; 7: 3003-5
3. Lee CH, Lee CJ. Thrombocytopenia-a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest* 1989; 96: 202-3
4. Agnihotri MS, Bansal S, Kumar A. Acute renal failure due to rifampicin. *Indian J Chest* 1990; 32: 125-8
5. Cohn JR, Fye DL, Sills JM, Francos GC. Rifampicin-induced renal failure. *Tubercle* 1985; 66: 289-93
6. Murray AN, Cassidy MJ, Templecamp C. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis. *Nephron* 1987; 46: 373-6
7. Dedhia NM, Almedia AF, Khanna UB, Mittal BV. Acute renal failure-a complication of new multidrug regimen for treatment of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1986; 54: 380-2
8. Poole G, Stradling P, Worledge S. Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Br Med J* 1971; 343-7
9. Quinn BP, Wall BM. Nephrogenic diabetes insipidus and tubulointerstitial nephritis during continuous therapy with rifampicin. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 217-20
10. Rajan MA, Soundararajan R, Krishnamurthy V, Ramu G. Acute renal failure following rifampicin. *Indian J Lepr* 1987; 59: 286-92
11. Çağlar Ş. *Klinik Nefroloji*. 2. baskı. Ankara: Medikal Yayınları, 1986: 173-81