

## RİFAMPİSİN, SODYUM VALPROAT VE KOMBİNASYONUNUN SİÇANLarda BAZI HEPATİK VE HEMATOLOJİK PARAMETRELERE ETKİLERİ\*

Ahmet ULUGÖL<sup>a</sup>, Izaldin AL-KHATİB<sup>b</sup>, Oya DAUT KADAİFÇİ<sup>c</sup>,  
Semih Rasim GÜNER<sup>d</sup>

### ÖZET

Kemoterapide sıkılıkla kullanılan bir antibiyotik olan rifampisin ile epilepsi tedavisinde kullanılan sodyum valproat'ın siçanlarda tek başlarına ve kombine kronik kullanımlarında bazı hepatik ve hematolojik parametreler üzerine etkileri araştırıldı. 20 mg/kg/gün dozunda rifampisin, 30 mg/kg/gün dozunda sodyum valproat ve kombinasyonları ayrı grup siçanlara 14 gün boyunca oral olarak uygulandı. Deneye başlamadan önce ve sonra direkt olarak kalpten kan örnekleri alınarak hematolojik parametreler ve bazı karaciğer enzimlerinin (AST, ALT, ALP, LDH) serum düzeyleri saptandı.

Rifampisin eritrosit ve lenfosit değerlerini, sodyum valproat ise eritrosit sayısını düşürdü. Rifampisin-sodyum valproat kombinasyonu hemoglobin ve eritrosit değerlerini daha belirgin bir şekilde azalttı. Tek başlarına kullanıldıklarında, rifampisin ALP, sodyum valproat AST değerlerini; kombine kullanıldıklarında ise ALP değerlerini anlamlı olarak artırdılar.

Anahtar Kelimeler: Rifampisin, sodyum valproat, karaciğer enzimleri

### SUMMARY

#### THE EFFECTS OF RIFAMPICIN, SODYUM VALPROATE AND THEIR COMBINATIONS ON SOME HEPATIC AND HAEMATOLOGIC PARAMETERS

The effects on haematological parameters and hepatic enzymes of two drugs widely used in chemotherapy (rifampicin) and treatment of epilepsy (sodium valproate), alone and in combination, were investigated. Rifampicin at 20 mg/kg/day and sodium valproate at 30 mg/kg/day were administered orally for 14 days. Blood samples were taken by intracardiac puncture before administering the drugs and at the end of the experiments.

The results showed that rifampicin decreased erythrocytes and lymphocytes, whereas sodium valproate decreased only the erythrocytes. Concomitant administration of the two drugs further

\* Yrd. Doç.Dr., T.Ü. Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

<sup>b</sup> Doç.Dr., T.Ü. Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

<sup>c</sup> Yrd. Doç.Dr., T.Ü. Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

<sup>d</sup> Araş.Gör.Dr., T.Ü. Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, EDİRNE

• 8. Türkiye Antibiyotik & Kemoterapi (Ankem) Kongresi'nde tebliğ edilmiştir. 22-28 Mayıs 1993, Belek-Antalya.

decreased haemoglobin and erythrocytes. As to effects on hepatic enzymes, rifampicin elevated ALP, whereas sodium valproate elevated AST. On the other hand, in case of concomitant administration of the two drugs, ALP was significantly increased.

**Key Words:** Rifampicin, sodium valproate, hepatic enzymes

## GİRİŞ

Rifampisin, gram pozitif koklara (streptokoklar, pnömokoklar ve öz. stafilocoklar), gram negatif koklara (öz. N. menenigitis), gram negatif basillere, Mycobacterium tuberculosis ile Mycobacterium leprae gibi aside dayanıklı bakterilere karşı bakterisid etkili yanışentetik bir antibiyotiktir. Etkisini DNA'nın transkripsiyonundan sorumlu olan bakteri RNA polimeraz enzimini inhibe ederek gösterir (1,2).

Sodyum valproat gerek deneyel gerekse insanda antikonvülsan-antiepileptik özellikleri olduğu belirlenen ve son zamanlarda affektif bozukluklarda manik dönemlerin tedavisinde ve timoprotifikasyonda etkili olduğu anlaşılmış bir ilaçtır. Etki mekanizması nöron membranındaki potasyum kanallarını direkt etkisi ile açarak hiperpolarizasyon yapmasına ve tedavi dozlarından daha yüksek dozlarda GABA transaminaz enzimini ve GABA'nın nöronal ve glial uptake'ini inhibe ederek, ayrıca glutamik asit dekarboksilaz enzimini indükleyerek beyin GABA düzeyini artırmamasına bağlanmaktadır (3, 4, 5).

Her iki ilaçın da bazı hematolojik parametreleri değiştirdiği, karaciğer enzimlerinde yükselmelere neden oldukları ve hepatit oluşturma riski taşıdıkları bilinmektedir. Çalışmamızda kronik olarak sodyum valproat kullanan kimselerin geçirdikleri infeksiyona bağlı olarak rifampisin kullanmak zorunda kaldıklarında bazı hematolojik ve hepatik parametrelerin ne şekilde değişeceğini göstermeyi amaçladık (6, 7, 8).

## ARAÇ ve YÖNTEM

Deneysel çalışmamızda her grupta 6 hayvan olacak şekilde  $200\pm20$  gr ağırlığında toplam 24 sıçan (Wistar) kullanıldı. Yaş ve cins faktörlerinin hematolojik ve hepatik parametreleri değiştirebileceği göz önüne alınarak denekler 6 aylık erkek sıçanlardan seçildi. Oda ısısı  $22\pm2$  °C idi.

20 mg/kg/gün dozunda rifampisin (Nobel), 30 mg/kg/gün dozunda sodyum valproat (Sifar) ve kombinasyonları ayrı grup deneklere 14 gün boyunca oral olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise 0.1 ml/100 gr oral saline verildi. Deneye başlamadan önce ve bittikten sonra direkt olarak kalpten kan örnekleri alınarak hematolojik parametreler (Hb, eritrosit, total lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil) ve bazı karaciğer enzimlerinin (AST, ALT, ASP, LDH) serum düzeyleri saptandı. İstatistiksel analiz "Mann-Whitney U" testi ile yapıldı.

**Tablo I.** Sodyum valproat ve rifampisinin siçanlarda çeşitli hematolojik parametreler üzerine etkisi<sup>1</sup>.

	Kontrol		Valproik asit 30 mg/kg		Rifampisin 20 mg/kg		Valproik asit +Rifampisin	
	Once	14 gün sonra	Once	14 gün sonra	Once	14 gün sonra	Once	14 gün sonra
Hb	12.80±1.04	12.00±2.39	13.05±2.50	11.15±0.49	12.56±2.50	11.28±2.44	13.3±2.31	10.5±0.29**
Eritrosit (x10 <sup>6</sup> )	6.00±0.68	6.45±0.44	6.25±0.52	5.25±0.32*	5.86±0.33	4.60±0.19**	5.68±0.96	4.50±0.20**
Total Lökosit	7450±650	3250±411	7225±193	5575±770	6580±380	6360±539	6450±444	5500±257
% Lenfosit	61.75±1.36	69.50±2.90	61.25±6.61	65.63±4.30	64.50±3.90	54.20±2.05**	62.88±3.6	63.75±5.25
% Parçalı	33.50±1.32	31.50±1.78	35.25±6.95	32.00±4.62	32.50±3.85	35.60±4.01	32.00±4.01	31.75±2.17
% Monoosit	3.13±0.24	2.75±0.27	3.25±0.48	2.37±0.55	2.80±0.25	1.60±0.29	3.25±0.48	2.25±0.60
% Eozinofil	1.125±0.59	2.000±0.24	1.250±0.66	1.250±0.75	1.000±0.00	0.800±0.20	1.250±0.48	1.250±0.25

\*: p<0.01; \*\*p<0.001

Kontrol 0.1 ml/100 g, P.O. salin

İlaçlar p.o verilmiştir.

<sup>1</sup> Hb Sahli yöntemi ile tayin edilmiştir. Periferik yayma Giemsa + May Grunwald boyası ile bakıldı. Lökosit ve eritrosit sayımları manuel yöntemle sayma kamaraları kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Tek başlarına kullanıldıklarında sodyum valproat eritrosit sayısını, rifampisin ise eritrosit ve lenfosit değerlerini düşürdü. Sodyum valproat-rifampisin kombinasyonu hemoglobin ve eritrosit değerlerini daha belirgin bir şekilde azalttı. Ayrıca, sodyum valproat AST; rifampisin ALP; kombine kullanımı ise ALP değerlerini anlamlı derecede artırdı.

Sodyum valproat ve rifampisin'in hematolojik parametreler üzerine etkileri Tablo I.'de, enzimler üzerine etkileri Tablo II.'de ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.

## TARTIŞMA

Rifampisin ile valproik asit farmakolojik etki profilleri çok farklı olmasına karşın, bazı hematolojik parametreleri değiştirme, karaciğer enzimleri yükseltme ve hepatotoksitesi indükleme gibi ortak özelliklere sahiptirler (6, 7, 8).

Rifampisin ve valproik asidin tedavi dozlarıyla bazı hematolojik parametreleri değiştirdiği bilinmektedir. Rifampisin'in trombositopeni, geçici lökopeni ve hemolitik anemiye neden olduğu; valproik asidin trombositopeni yaptığı ve hemolizi indüklediği çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Çalışmamızda rifampisin eritrosit ve lenfosit, sodyum valproat eritrosit değerlerini düşürmüştür. Birlikte kullanıldıklarında eritrosit sayılarındaki düşüş daha da artmıştır. Bu sonuçlar diğer çalışmalarдан elde edilen değerlere uygunluk göstermektedir. Rifampisin'in lenfosit değerini belirgin bir şekilde düşürmesi ise bu ilacın immunosupresif etkisine bağlanabilir.

Tablo II. Sodyum valproat ve rifampisinin sıçanlarda enzimler üzerine etkileri<sup>1</sup>.

	Kontrol		Valproik asit 30 mg/kg		Rifampisin 20 mg/kg		Valproik asit +Rifampisin	
	Once	14 gün sonra	Once	14 gün sonra	Once	14 gün sonra	Once	14 gün sonra
AST	226.3±19.9	236.3±21.5	223.8±22.5	311.5±27.4*	207.2±15.3	285.2±8.2	220.0±14.1	271.3±15.3
ALT	58.0±7.62	50.05±7.50	51.5±2.60	49.5±2.87	59.0±4.46	60.0±7.65	53.9±1.93	52.5±6.54
ALP	358.5±5.3	338.3±16.8	342.0±18.1	352.9±27.3	346.0±32.9	496.0±64.1*	351.5±22.7	386.5±11.6
LDH	2463±523	2605±549	2218±268	3398±371	2344±104	2746±508	2476±581	2148±357

\*p<0.05

Kontrol 0.1 ml/100 g P.O. saline

İlaçlar P.O. verilmiştir.

<sup>1</sup>DART kiti IU/lt

AST (37 °C'de 7-39)

ALT (37 °C'de 2-54)

LDH (37 °C'de 88-230)

ALP (37 °C'de 41-113) Coulter otoanalizöründe çalışıldı.

Rifampisin ve valproik asit akut hepatik reaksiyon oluşturma riski yüksek ilk 15 ilaç arasındadır (9). Valproik asit hepatositlerde mikroveziküler yağ birikimine neden olarak, rifampisin hepatoselüler zedelenmeye neden olarak hepatotoksiteseyi indüklemektedir (10, 11). Her iki ilaçın da karaciğer enzimlerinde artışa neden oldukları bilinmektedir (8, 12). Çalışmamızda rifampisin ALP değerlerini, valproik asit ise AST değerlerini yükseltmiştir. Birlikte kullanıldıklarında ise sadece ALP değerlerinde bir artış gözlenmiştir. Kombinasyon sonucu görülen enzim artışındaki azalma rifampisin'in yaptığı enzim induksiyonuna bağlı olarak valproik asit metabolizmasının ve otoindüksiyona bağlı olarak kendi metabolizmasının hızlanmasına bağlı olabilir. Ayrıca, her iki ilaç arasında kimyasal bir etkileşme de söz konusu olabilir. Hematolojik ve hepatik parametreler açısından bu etkileşmenin mekanizmasının açıklanabilmesi için daha detaylı çalışmalar gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Dökmeci İ, Ulugöl A, Agun K. Tüberküloz ve lepra ilaçları. In: Farmakoloji. Ed. Dökmeci İ. Nobel Tıp Kitabevleri, 1992, 807-818.
2. Mandell GL, Sande MA: Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. 8th ed. Maxwell&MacMillan 1992, 1149-1152.
3. Hayes SG. Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders. J. Clin Psychiatry 50:3 (suppl) 35-39.1989.
4. Rall TW, Schleifer LS. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. 8th ed. Maxwell&MacMillan. 1992, 450-453.
5. Tuğlular I. Timoprofilaktik ilaçlar. In Farmakoloji. Ed.Dökmeci İ. Nobel Tıp Kitabevleri, 1992, 369-376.

6. Sintek CD, Rhodes RS. Clotting disorders. In: Clinical Pharmacy and Therapeutics. Eds. Herfindal ET, Gourley DR, Hart LL. 5 th ed. Williams&Wilkins, 1992, 219.
7. Petz LD. *Drug induced immune haemolytic anemia*. Clin Haematol 9:455-483, 1980.
8. Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, Stoltz A. *Drug induced hepatotoxicity*. Ann Intern Med 104:826-839, 1986.
9. Johnson-Fannin AM. Hepatitis: Viral and drug induced In: Clinical Pharmacy and Therapeutics. Eds. Herfindal ET, Gourley DR, Hart LL. 5th ed. Williams&Wilkins, 1992, 458-459.
10. Bell EA, et al. *Treatment of valproic acid-associated hepatic failure with orthoptic liver transplantation*. Ann Pharmacother 26: 18-21, 1992.
11. Schever PS, Lal S, Summerfield JA, et al. *Rifampicin hepatitis. A clinical and histological study*. Lancet 1:421-425, 1974.
12. Baciewicz AM, et al. *Update on rifampin drug interactions*. Arch Intern Med 147:565-568, 1987.