
Tüberküloz Tedavisi Alan Hastalarımızda Karaciğer Toksisitesi Araştırması: 5 Yıllık Retrospektif Değerlendirme

Göksel KITER*, İpek COŞKUNOL*, Serpil ALPTEKİN*, Mert AYDIN*, Semih ARSLANGİRAY*

* Eşrefpaşa Dr. Hamdi Açıan Verem Savaş Dispanseri, İZMİR

ÖZET

Tüberküloz tedavisi sırasında en sık karşılaşılan yan etki, karaciğer toksisitesidir (hepatotoksisite). "Tüberküloz ilaçlarına bağlı hepatotoksisite" terimi, geçici transaminaz (SGOT ve SGPT) yüksekliğinden öldürücü yaygın karaciğer nekrozuna dek değişen geniş bir yelpazede değerlendirilir. Transaminazların ne düzeyde yükselmesinin bu kapsama gireceği de tartışmalıdır. Tüberkülozlu hastaların tedavilerini izleyen bir kurum olarak dispanserimize, geçmiş beş yıl içinde kaydı yapılmış hastaların dosya bilgilerine dayanarak hepatotoksisite görülme oranını saptamayı amaçladık. Dosyaları incelenen 653 hastadan 40'ında hepatotoksisiteye ilişkin veri saptandı (yazılı not ya da transaminazların normalin üst sınırından (NÜS) yüksek değerleri). Bu dosyalar, hepatotoksisitenin düzeyi, risk faktörleri ve yaklaşım açısından değerlendirildi. Transaminazların NÜS'den yüksek olması kriter alındığında %6 olan hepatotoksisite görülme oranı, NÜS'ün iki katını aşmak kriter alındığında %2'ye düşmekteydi. Bu oran ülkemizden bildirilen oranlara göre daha düşüktü. Hepatotoksisiteye yaklaşım konusunda tüberkülozlu hasta izleyen doktorların davranış birliği içinde olmadığı gözlemlendi. Sonuçta, tüberküloz tedavisine bağlı hepatotoksisite olasılığının akılda bulundurulup hastaların bu yönden yakın izlem altında tutulması, tedaviye ara verilmesi gereken aşamanın doğru olarak belirlenebilmesi ve hepatotoksisiteye yaklaşımda ulusal bir görüş birliği olması gerekir. İlaç tedavisine uygun olmayan şekilde ara verilmesinin tedavi başarısını etkilemek yanında sekonder ilaç direnci riski taşıdığı da unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz tedavisi, hepatotoksisite, izoniazid, rifampisin, pirazinamid.

SUMMARY

Hepatotoxicity During the Anti-tuberculosis Treatment: A Retrospective Survey of 5-Year-Period

The most common adverse reaction during antituberculous treatment is hepatic toxicity (hepatotoxicity). This term has been considered in a wide spectrum from transient elevation of transaminase (SGOT and/or SGPT) to excessive hepatic necrosis. The criteria and the management of hepatotoxicity have not been clearly defined. We investigated retrospectively the patient files enrolled during five-year-period in our tuberculosis dispensary. The aim of the study is to account the hepatotoxicity ratio and to determine the features of patients who had hepatotoxicity. 40 of 653 files have been investigated in detail for the information about hepatotoxicity (written explanation and/or transaminase higher than upper limits of normal). When the criterion was later one, hepatotoxicity ratio has been found 6%. It decreased to 2% when the criterion was two fold of upper limit of normal. Additionally, there was no consensus about the management of hepatotoxicity which occur during tuberculosis treatment according to patients follow-up notes. In conclusion, it is essential to keep in mind the possibility of hepatotoxicity, to evaluate the tuberculosis patients routinely and to manage the patients in the light of national consensus report. Inappropriate managements would not only effect the treatment success negatively but also increase the resistant cases.

Key Words: Tuberculosis treatment, hepatotoxicity, isoniazid, rifampin, pyrazinamide.

Bilinen en eski infeksiyon hastalığı olan tüberkülozun tedavisi, Hipokrat döneminden başlayarak yüzyıllar boyunca temiz hava, güneş, iyi beslenme, dinlenme gibi önerilerle anıldı. Ondokuzuncu yüzyılda sanatoryum tedavisi şeklini aldı. 1882'de Robert Koch'un tüberküloz etkeni olarak *Mycobacterium tuberculosis*'i göstermesi bakış açısını değiştirirken 1945 yılında Streptomisin'in keşfedilip antitüberküloz etkinliğinin gösterilmesi tüberküloz tedavisinde yeni bir çağ başlattı. Tüberküloz ilaçları birbiri ardına bulundu ve kombine kullanımlarının önemi anlaşıldı. Bu gelişmeler, tedavi başarısı yanında yan etki sorunlarını da beraberinde getirdi. Günümüzde tüberküloz tedavisi sırasında karşılaşılan en sık yan etki, karaciğer toksisitesidir (hepatotoksosite). "Tüberküloz ilaçlarına bağlı hepatotoksosite" terimi, geçici transaminaz (SGOT ve SGPT) yüksekliğinden öldürücü yaygın karaciğer nekrozuna dek değişen geniş bir yelpazede değerlendirilir; tam olarak neyi anlattığı konusunda açıklık yoktur. Transaminazların ne kadar yükselmesinin bu kapsama gireceği de tartışmalıdır. Bazı yazarlar, normalin üst sınırının iki, üç, beş vb. katı transaminaz değerlerini hepatotoksosite olarak belirlerken (1-4) bazıları klinik hepatiti (5) kriter almaktadır. Yine hepatotoksositeye yaklaşım konusunda da klinisyenler arasında büyük farklılıklar vardır.

Hepatotoksosite riski taşıyan tüberküloz ilaçları, izoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), nadiren etionamid ve paraaminosalisilik asittir. Yan etkiye yol açma oranları ve mekanizmaları farklıdır (1).

Ülkemizde tüberküloz tedavisinin standart rejimi, ilk iki ay HRZ ve dördüncü ilaç olarak ya etambutol ya da streptomisin, sonraki dört ay HR şeklindedir. Yani, karaciğere toksik olabilecek ilaçlar, kombinasyon halinde ve uzun süre verilmektedir. Bu da hepatotoksosite riskini arttırmaktadır. Tüberkülozlu hastaların tedavilerini izleyen bir kurum olarak, geçmiş beş yıl içinde hastanelerden bildirilen ya da dispanserimizde tanı konup tedaviye başlanmış hastaların dosya bilgilerinden tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksosite görülme oranını saptamayı ve riski yükselten faktörlerin varlığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Tüberkülozlu hasta kayıt defterinden, Ocak 1994 ile Aralık 1998 tarihleri arasında (5 yıllık dönemde) Eşrefpaşa Verem Savaş Dispanseri'ne kaydı yapılmış 718 hasta olduğu saptandı. Dosyaların taranması sırasında bunların 653'ü (%90) incelenebildi. Altmışbeş dosyaya (%10) başka bir dispansere nakil gitmiş olan hastalara ait oldukları için ulaşılamadı.

Dosya incelemesi sırasında hastaların hastane çıkış özetlerinden veya aylık gözlem notlarından serum transaminaz değerleri gözden geçirildi. Tetkik sonuçlarıyla birlikte belirtilen normal değer aralıklarının dışındaki bütün değerler (SGOT > 46 IU/L, SGPT > 49 IU/L), karaciğer fonksiyonunda bozukluk olarak kabul edildi. Bu dosyalar ayrıntılı incelemeye alındı. Hastane çıkış özetinde değer bildirilmeksizin yalnızca ilaç yan etkisi gözlenmediği belirtilen dosyalar, serum transaminaz değerleri normal kabul edilerek çalışma dışında bırakıldı.

Serum transaminaz değerleri normalin üzerinde bulunan 40 hastanın dosyaları kişisel bilgiler, eşlik eden veya geçirilmiş karaciğer hastalığı ve alkol öyküsü, ek hastalık, karaciğere toksik ilaç kullanımı, karaciğer fonksiyon testlerinin yükseklik düzeyi, kullandıkları tüberküloz ilaçları ve gelişen yan etkinin özellikleri ile buna yönelik yapılmış uygulamalar açısından incelendi.

Sonuçlar, yüzde olarak hesaplandı. Sayısal değerlerin ortalaması (ortalama + standart sapma) alındı.

Serum transaminaz değerleri, bütün hastalar için hastane çıkış özeti veya dosyalarında kayıtlı olmadığından yan etki riskini etkileyen faktörler dosya incelemesiyle araştırılmadı.

BÜLGÜLAR

Dosyası incelenen 653 tüberkülozlu hastanın 173'ü (%26) kadın, 480'i (%74) erkekti. Kadınların 9'unda (%5), erkeklerin 31'inde (%6) serum transaminaz değerleri normalin üst sınırını aşmış bulundu. Bütün hastalar ele alındığında bu oran, %6 idi.

Dosyaları ayrıntılı olarak incelenen 40 tüberkülozlu hastanın dispanserimize kaydoldukları yıl-

lara göre dağılımı eşit değildi; fakat yıl içinde kayıtlı olan hasta sayısına oranlandığında birbirine yakın oranlar elde edildi (Tablo 1).

Hastaların çoğunluğu kavitesiz akciğer tüberkülozuydu. İkinci sırayı kaviteli akciğer tüberkülozu alıyordu (Tablo 2).

İncelenen 40 dosyanın yaş gruplarına göre dağılımında karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastaların daha çok 20-34 yaş arasında yer aldığı görüldü (Tablo 3).

Kırk hastanın yalnızca üçünde (%7.5) diyabet hastalığı vardı. Bu hastaların üçü de erkekti. Alkol kullanımı hakkında erkek hastaların 22'sinde not düşülmemişti. Geri kalan dokuz hastanın iki-

sinde alkolizm, birinde eskiden yoğun alkol kullanımını öyküsü vardı. Karaciğer hastalığı öyküsü, karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastaların üçünde belirtilmişti. Bunlardan birinde kronik karaciğer hastalığı, birinde hepatit B, öbüründe tipi belirtilmeyen bir hepatit olduğu dosyalardan öğrenildi. Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) yönünden değerlendirme, dokuz hastaya yapılmıştı ve bunların beşinde HbsAg pozitifliği. Ek ilaç kullanımı açısından, bir hastada hepatotoksik potansiyel taşıyabilecek antipsikotik ilaç kullanımını dışında özellik saptanmadı.

Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastaların hepsinin tedavisinde izoniazid bulunuyordu. Rifampisin, purpura gelişmesi nedeniyle kısa sürede kesildiği bir hasta dışında hepsinde kullanılıyordu. Morfozinamid, dört hasta dışında tedavilerde yer alırken genel uygulama dozu 2 gr/gün idi; dört hastada 3 gr/gün, bir hastada 2.5 gr/gün dozda verilmişti.

Bulantı-kusma yakınması, yedi hastada belirtilmişti. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalar içinde bu yakınmanın görülme oranı, %17.5 idi. Bunun dışındaki yakınmalar, birer hastada görülen denge bozukluğu, eklem ağrısı, purpura ve kaşıntı idi.

Yalnızca SGOT değeri yüksek olan hasta sayısı sekizdi ve yalnızca SGPT değeri yüksek olan iki hasta saptandı. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olduğu belirtilmiş olan üç hastanın transaminaz değerleri dosyalarında bulunamadı. Geri kalan 35 hastanın SGOT değerleri yüksekti; ortalama + standart sapma değeri 139 + 136 IU/L olarak hesaplandı (50-690 IU/L). SGPT değeri yüksek olan 29 hastada ortalama + standart sapma SGPT değeri 152 + 107 IU/L idi (55-514 IU/L). SGOT değeri normalin üst sınırının iki katını aşan hasta sayısı 19 (bütün hastaların %2'si), üç katını aşan hasta sayısı 10 (bütün hastaların %1.5'i), beş katını aşan hasta sayısı 7 (bütün hastaların %1'i) olarak saptandı.

Hastaların 20'sinde (%50) tedavinin ilk haftasında transaminaz yüksekliği ortaya çıkmıştı. Tedavinin ilk iki ayı için bakıldığında bu sayı 36 (hepatotoksikiteli bütün hastaların %90'ı) idi (ortalama 21.45 ± 33.55 günde; 0-150).

Tablo 1. Karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların yıllara göre dağılımı ve o yıl içinde kaydı yapılan hasta sayısına oranları.

Yıl	Sayı	Oran (%)
1994	4	6
1995	10	6
1996	8	6
1997	11	7
1998	7	4

Tablo 2. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastaların tüberküloz hastalığının tiplerine göre dağılımı.

Tip	Sayı	%
Kavitesiz Tbc	20	50
Kaviteli Tbc	9	22.5
Tbc plörezi	6	15
Diğer	5	12.5

Tablo 3. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grubu	Sayı	%
< 19	5	12.5
20-34	18	45
35-49	14	35
50-64	3	7.5
> 65	0	0

Kırk hastanın 21'inde (%52.5) ilaç tedavisine ara verilmemişti. İki (%5) hastanın tedavisine baştan kademeli olarak başlanmıştı (birinin SGPT 136 IU/L, diğerinde ek bilgi yok). İlaçları kesilen 17 hastadan (%42.5) sekizinde tedaviye kademeli olarak dönülmüşken sekizinde aynı tedaviye tam doz dönülmüştü. Bir hastada tam doz tedaviye dönülürken rifampisin kesilmişti. Tedaviye dönme süresi, ortalama 17.5 + 26.63 (1-120 gün) idi. Bu hastalarda bir haftadan az süre ara verilenlerin oranı, %38.9 bulundu (7 hasta). Tedavisine bir aydan az ara verilen 16 (%94.4) hasta vardı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Tüberküloz tedavisinde yer alan ilaçların hepatotoksisite geliştirme mekanizmaları farklıdır. Temel ilaçlardan olan izoniazid ve rifampisin bir arada kullanılması bu yan etkinin görülme olasılığını arttırmaktadır. Bizim hastalarımızın da biri dışında hepsi bu iki ilacı kullanmaktaydı. Genel olarak uygulamada, pirazinamidin ve morfozinamidin hepatotoksisite geliştirme riski gereğinden fazla kaygı yaratmaktadır. Bir dönem çok yüksek dozda uzun süre verilmesi sonucu ortaya çıkan sorunlar bu görüşü doğrulamıştır (6). Oysa günümüzde düşük dozda ve iki ay gibi kısa bir sürede verilmektedir. Kaldı ki daha sık kullanılan morfozinamidin (Pirazinamidin morfolino türevi) dozu biraz daha yüksek hesaplanmaktadır. Sonuçta hastalarımıza verdiğimiz dozda morfozinamidin karaciğer fonksiyon bozukluğundan sorumlu olması olasılığı düşüktür.

Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişmesi açısından bazı risk faktörleri olduğu düşünülmektedir. Bunların başında yaş gelmektedir (1,4,5,7,8). Hastalarımızın yaşları gözönünde bulundurulduğunda çoğunluğun 20-34 yaş grubunda yer aldığı görülmektedir. Oysa hepatotoksisite gelişme riski 35 yaş üzerinde artmaktadır. Genel olarak hasta dağılımımızın da benzerlik göstermesi bu sonucu açıklamaktadır (9). Kesin bir risk faktörü olmamakla birlikte kadınlarda hepatotoksisitenin daha fazla geliştiği görüşü (3-5,10-12) bizim çalışmamızda desteklenmemiştir. Bu sonuç ta olasılıkla, tüberküloz hastalarımızın çoğunluğunun erkek hastalar olmasından kaynaklanmaktadır (9).

Hastalarımız arasında alkol kullanımı ve karaciğer hastalığı öyküsü, Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) pozitifliği dikkat çekmemektedir. Bu faktörler de literatürdeki risk faktörleri arasında yer almaktadırlar (1,3,5,7,8,11-17). Tüberküloz hastalığının yaygınlığı ve diyabet hastalığı literatürde adı geçen (1,3,14,18) fakat bizim hastalarımızda anlamlı düzeyde saptayamadığımız diğer risk faktörleridir.

Hepatotoksisite tanımlamasının belli bir kriteri olmadığı için serum transaminaz düzeyleri normal değer üzerinde olan bütün hastaların araştırmamıza alınmasından sonra normalin üst sınırının iki, üç ve beş katı olan değerler gözönünde bulundurulurken hepatotoksisitenin ayrıntılandırılması, hastalarımızda tüberküloz tedavisine bağlı karaciğer toksisitesi gelişme oranının düşük olduğunu göstermektedir. Türkiye'de hepatotoksisite oranının bildirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızdaki %6'lık oran, hepatotoksisite kriteri belirtilmeyen çalışmaların %5.8 (19), 50 yaş altında %6, 50 yaş üstünde %4 (anlamlı fark yok) (20) oranlarına yakinken %10.3 (21) ve %11.5 (22) oranlarından daha düşüktür.

Kıyık ve arkadaşları, tüberküloz tedavisinde hepatotoksisite oranlarını %11.9 olarak bildirdikleri çalışmalarında, 4/10 hastanın transaminazlarının normal değer üst sınırının 3 katından fazla arttığını, öbür 6 hastada normalin üst sınırının 2-3 katını geçmeyecek kadar transaminaz yüksekliği geliştiğini belirtmektedirler (23).

Taşkın ve arkadaşları normalin iki katını aşmayan transaminaz yüksekliğini hepatotoksisite olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, bu hastaların beş yıl içinde izlenen 552 tüberkülozlu olgu için %5.7 olduğunu bildirmektedirler (24). Aktoğu ve arkadaşları ise SGOT, SGPT değerleri tüberküloz tedavisiyle dört kat yükselen hastalarının 5480 olgu içindeki oranını %5.04 olarak vermektedirler (7). İlk SGOT değerine göre iki katı artışın kriter alındığı Türkteş H ve arkadaşlarının çalışmasında, kendi hepatotoksisite oranları %8.1'dir ve bu çalışmada ülkemiz için %0.8-18 arası orandan söz edilmektedir (25).

Genel anlamda hepatotoksisiteden söz edildiğinde bu oranlar bizimkiyle uyumludur ancak, has-

tarlarımız arasında normalin üst sınırının iki katını aşan değerlere sahip olanlar bütün hastaların %2'si iken dört katını aşanlar %1'dir. Bu bakışla, hepatotoksisite oranımız çok düşüktür. Normalin üst sınırının iki katını aşma kriterine göre Kayık ve arkadaşlarının bildirdikleri toksik hepatit oranı da %2'dir (26).

Hepatotoksisitenin ortaya çıkma zamanı olarak izoniazid tedavisinin 4-8. haftası (1) verilmektedir. İsoniazid rifampisin ile birlikte kullanıldığında daha erken ortaya çıkabilmektedir (10 günden az) (6,10). Olgularımızın biri dışında hepsinde bu iki ilaç birlikte kullanılmaktaydı ve hastaların yarısında transaminaz yüksekliği ilk haftada ortaya çıkmıştı.

Hepatotoksisiteye yaklaşımlar da farklılık göstermektedir. Bazı yazarlar bütün ilaçları keserken (1,17,22,27) bazıları ise ya izoniazidi ya rifampisini, ya da bu iki ilacı birden kesmektedirler (5,24). Kıyık ve arkadaşları semptomu olanlarda rifampisin ve morfozinamidi 1 hafta süreyle kestiklerini bildirmektedirler (23). Sorun ortadan kalkınca bazı yazarlar bütün ilaçları birden, tam doz başlarken (17,27) bazıları ise ilaçları tek tek ve giderek artan dozlarda başlamayı önermektedirler (1,2,22-24).

Olgularımızın yalnızca üçü dispanserimizde yönlendirilmiş olup geri kalan hastanın bilgileri hastane çıkış özetlerinden öğrenilmiştir. Göğüs hastanesindeki farklı kliniklerin uygulamalarının birbirinden çok farklı olduğu izlenmiştir. 101 IU/L SGOT ve SGPT değerleri varken hiç hepatotoksisiteden söz edilmemişken 63 IU/L SGOT değeri ile tedaviye 20 gün ara verilmiş hastalar vardır. Sonuçta bulgulardan da izlenebileceği gibi tüberkülozlu hasta tedavi ve izlemi yapan doktorlar arasında hepatotoksisiteye yaklaşımda bir davranış ve görüş birliği yoktur.

Bizim uygulamamız, hastaları olası yakınmalar konusunda bilgilendirmek, yakınma ortaya çıktığında karaciğer fonksiyon testlerini yapmak ve bütün ilaçları keserek hastaneye sevk etmek, yakınma olmaksızın rastlantısal saptanan transaminaz yüksekliklerinde normalin üst sınırının 5 katına dek ilaçları kesmeden hastayı yakın izlemede tutmak, daha yüksek transaminaz değerleri saptanırsa bütün ilaçları keserek hastane-

ye sevk etmek, yakınmalar kaybolup transaminazlar normale döndüğünde bütün ilaçların tam doz başlamak olarak belirlenmiştir. Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın önerisi de bu doğrultudadır (27).

TEŞEKKÜR

Dispanserimizde çalışan hemşire arkadaşlara arşiv taraması sırasındaki yardımları için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Tahaoğlu K. Tüberküloz tedavisinde gelişen hepatotoksisiteye klinik yaklaşım. *ANKEM Derg* 1998; 12(3): 378-83.
2. O'Brien R.J. Hepatotoxic reaction to antituberculosis drugs: adjustment to therapeutic regime. *JAMA* 1991; 265: 3323.
3. Døssing M, Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77(4): 335-40 (medline).
4. Ormerod LP, Skinner C, Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996; 51: 111-3.
5. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. Antituberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8: 1384-8.
6. Steel MA, Des Prez RM. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 1988; 94: 842-4.
7. Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, Çırak K, Köse T, Dereli ŞM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: A report of 5480 cases. *Eur Respir J* 1996; 9:2031-5.
8. Steel MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest* 1991; 99: 467-71.
9. Kiter G, Coşkunol İ, Alptekin S. Eşrefpaşa verem savaş dispanserinde Ocak 1997-Haziran 1998 döneminde kayıtlı tüberkülozlu hastaların durum değerlendirmesi. XXII. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi. Antakya 1998 (poster sunum).
10. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GJ. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 700-5.
11. Musch E, Eichelbaum M, Wang JK, von Sassen W, Castro-Parra M, Dengler HJ. Incidence of hepatotoxic side effects during tuberculosis therapy (INH, RMP, EMB) in relation to the acetylator phenotype. *Klin Wochenschr* 1982; 60(10): 513-9 (medline).
12. Schaberg T. The dark side of antituberculosis therapy: adverse events involving liver function. *Eur Respir Rev* 1995; 4: 1247-9.

13. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infections in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
14. Pande JN, Singh SPN, Khlinani, Tandon RK. Risk for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51: 132-6.
15. Cross FS, Long MW, Banner AS, Snider DE Jr. Rifampin-isoniazid therapy of alcoholic and nonalcoholic tuberculosis patients in U.S. Public Health Service cooperative therapy trial. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(2): 349-53.
16. Mc Glynn KA, Lustbader ED, Sharrar RG, Murphy EC, London WT. Isoniazid prophylaxis in hepatitisB carriers. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134(4): 666-8.
17. Ormerod LP. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendation of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1990; 45: 403-8.
18. Kumar A, Misra PK, Mehotra R, Govil YC, Rana GS. Hepatotoxicity of rifampisin and isoniazid. Is it all drug-induced hepatitis? *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(6): 1350-2.
19. Altın S, Morgül M, Yolsal M, Kıyık M, Koşar F, Karabulut N, Özyurt H, Çıkrıkçıoğlu S. Tüberkülozlu hastalarımıza genel bakış. *Solunum* 1996; 20: 891-8.
20. Çelik M, Akın M, Yensel Ş, Buket N, Orman A. Tüberküloz olgularının yaş gruplarına göre klinik ve radyolojik olarak karşılaştırılması. XX. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi. Marmaris 1996: 99-106.
21. Tufan M, Özkan M, Erdinç E. Son yıllarda akciğer tüberkülozundaki klinik ve radyolojik değişikliklerin değerlendirilmesi. *Solunum* 1990; 15: 523-9.
22. Ortaköylü G, Baloğlu İ, Bahadır A, Karalar S, Tuncay E, Çağlar E. Tüberküloz tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksosite. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47(1): 68-72.
23. Kıyık M, Yiğit U, Koşar F, Altın S, Özyurt H, Morgül M, Şahin M, Coşkun H, Çıkrıkçıoğlu S. Erişkinlerin taze akciğer tüberkülozu tedavisinde isoniazid, rifampisin, morfa-zinamide ek olarak randomize verilen etambutol/streptomisinin ilaç toksisite bulguları. XXII. Uluslar arası Orta-doğu Bölgesel Kongresi. İkinci özel sayısı. Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları. İstanbul 1996; 63 (2): 48-53.
24. Taşkın A, Çobanlı B, Ayas G. Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksik reaksiyonlar. *Tüberküloz ve Toraks* 1993; 41(2): 77-81.
25. Türkteş H, Insel M, Tülek N et al. Hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy (Rifampisin, isoniazid and pyrazinamid) or viral hepatitis. *Tubercl and Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
26. Kayık A, Konya T. Tüberküloz ilaçlarına bağlı toksik hepatit oranları. In: 20. Yıl Akciğer Günleri. Özyardımcı N (ed). Bursa 1995: 248-54.
27. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Tüberkülozlu hastaların tanı-tedavi ve izlenmesi. 1998, Ankara.

Yazışma Adresi:

Dr. Göksel KITER

Şehit Kamil Özdemir Sok. No: 31/7

35340, Balçova, İZMİR