
Tüberküloz Tedavisi Sırasında Gelişen Hepatotoksisitede Klinik Yaklaşım

Aydan ÇAKAN*, Ahmet Emin ERBAYCU*, Şevket DERELİ*, Ayşe ÖZSÖZ*

* İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

ÖZET

Bu çalışmada, tüberküloz ilaçlarına bağlı gelişen hepatotoksisitenin cinsiyet, yaş, eşlik eden hastalık, daha önce tedavi alıp almama ile ilişkisi incelendi. Ayrıca, bu olgularda ilaçlar kesildikten sonra ilaçların hepsine birden ya da kademeli başlanması, nüks ve klinik uyum açısından fark yaratıp yaratmadığı araştırıldı. Çalışmaya 1995-1999 yılları arasında, tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişen 18 kadın, 17 erkek toplam 35 olgu alındı. Tedavinin başlangıcı ile hepatotoksisite gelişmesi arasında geçen ortalama süre 13.71 ± 10.9 (4-60) gün idi. Tedavi kesildikten sonra normal enzim değerlerine ortalama 12.25 ± 6.9 (5-30) günde ulaşıldı. Hepatotoksisite gelişmesi için geçen süre ve düzelme süresi her iki cins arasında istatistiksel farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Olguların tümünde ilaçların hepsi kesildi. Yirmiiki (%62.9) olguda kesilen ilaçların hepsine birden, 13 (%37.1) olguda kademeli olarak başlandı. Bu iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p = 0.265$). İki (%5.7) olguda hepatotoksisite nüks etti. Hepatotoksisite düzeldikten sonra ilaçların tümünün tam doz ya da kademeli başlandığı olgular ve streptomisinli ve etambutollü rejim alan olgular arasında nüks açısından istatistiksel farklılık izlenmedi ($p > 0.05$). Sonuçta; hepatotoksisite geliştiğinde ilaçların tümünün kesilmesinin, klinik iyileşme ile birlikte enzim düzeylerinin normale döndükten sonra ilaçların tümüne tam doz başlanması uygun olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer tüberkülozu, hepatotoksisite.

SUMMARY

The Management of Antituberculosis Drug Induced Hepatotoxicity

In this study, any relation was searched between hepatotoxicity -caused by antituberculous therapy- and sex, age, coexisting disease occurrence of previous treatment or not. In this cases, it was also examined if there existed any difference of recurrence and clinical adherence for beginning the drugs step by step or all at same time after stopping the drugs. In 1995 to 1999, 18 women and 17 men, totally 35 patients, suffer from hepatotoxicity while having antituberculous therapy were included the study. The period between the beginning of the therapy and appearing of hepatotoxicity was 13.71 ± 10.9 (4-60) days. After stopping the therapy, normal enzyme values were seen in 12.25 ± 6.9 (5-30) days. These 2 periods did not reflect any statistically difference between 2 sex ($p > 0.05$). In all cases, all of the drugs were stopped at same time. They were begun all at same time in 22 (62.9%) cases, step by step in 13 (37.1%) cases. There were no statistically difference for mean values of age between these 2 groups of cases ($p = 0.265$). Hepatotoxicity was recurred in 2 cases (5.7%). Regarding the recurrence of hepatotoxicity, there was not seen any difference between groups begun all at same time or step by step, between groups having treatment with streptomycin or ethambutol ($p > 0.05$). In conclusion, when hepatotoxicity occurs, we think that it will be appropriate to stop all the drugs at the same time and also begin all of them at same time after clinical regression and reaching normal enzyme values.

Key Words: Pulmonary tuberculosis, hepatotoxicity.

Tüberküloz (Tbc) tedavisi sırasında ortaya çıkan en önemli sorunlar, hepatotoksisite ve ilaç direncidir. En sık ve ciddi yan etki ise hepatotoksisitedir. Tbc tedavisinin majör ilaçlarından olan izoniazid (H), rifampisin (R) ve morfazinamid (Z) hepatotoksik ilaçlardır. Bu ilaçların birlikte kullanımını hepatotoksisitenin artmasına neden olmaktadır (1,2,3).

Bu çalışmanın amacı; Tbc tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite ile ilişkili faktörleri araştırmak ve bu olgularda ilaçlar kesildikten sonra ilaçların hepsine birden ya da kademeli olarak başlanmasının, nüks ve klinik uyum açısından fark yaratıp yaratmadığını araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, 1995-1999 yılları arasında kliniğimizde akciğer Tbc tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişen, 18 kadın, 17 erkek, toplam 35 olgu alındı. Prospektif olarak yapılan bu çalışmada tüm hastalara tedavi öncesinde ve bulantı, kusma, sarılık gibi semptomlar ortaya çıkarsa hemen, semptom yoksa 1 ay sonra karaciğer fonksiyon testleri [aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), bilirubin, albumin ve protrombin zamanı] rutin biyokimyasal metodlarla bakıldı. Tedaviyi sonlandırma kriterleri; genel durumda bozulma, iştahsızlık, bulantı, kusma, sarılık gibi hepatite ait klinik semptomlarla birlikte, serum transaminazlarının normalin üst sınırını aşması veya klinik bulgu olmaksızın serum AST ve ALT düzeylerinin normalin üst sınırını 5 kat aşması, serum total bilirubin düzeyinin 2 mg/dL üzerinde olması idi. Hepatotoksisite geliştiğinde tüm ilaçlar birlikte kesildi. Semptomların gerilemesi ve enzim düzeylerinin normale dönmesi sonrası tedaviye tekrar başlandı. Randomize olarak bir gruba ilaçların tümü tam doz başlanırken, diğer gruba kademeli olarak başlandı. Kademeli başlamada; karaciğer fonksiyon testleri kontrolü ile 1. gün etambutol (E) 1250 mg, 3. gün ilave olarak H 100 mg, 5. gün H 200 mg, 7. gün H 300 mg 9. gün iki ilaca ilave olarak R 150 mg, 11. gün R 300 mg, 13. gün R 600 mg, 15. gün 3 ilaca ilave olarak Z 500 mg ve günün başında Z 500 mg artırarak toplam doza ulaşılacak şekilde verildi. Tedaviye kademeli ve tümü tam doz başlanan ol-

gular, nüks ve klinik uyum açısından karşılaştırıldı. Ayrıca, hepatotoksisite gelişmesine etki eden faktörlerden; cinsiyet, yaş, daha önce tedavi alıp almama, tedavi rejimi, alkol, karaciğer hastalığı ve ek hastalık öyküsü araştırıldı. İstatistiksel analizlerde Fisher's Exact ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BÜLGÜLER

Çalışmaya, 1995-1999 yılları arasında kliniğimizde aktif akciğer Tbc tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişen 35 olgu alındı. Olguların 18 (%51.4)'i kadın, 17 (%48.6)'si erkek idi. Yaş aralığı 15-85 olup, ortalaması 42.34 ± 19.3 idi. Kadın olguların yaş ortalaması 39.05, erkek olgularınki 45.82 idi ($p > 0.05$). Tbc ilaçları; H 5 mg/kg/gün, R 10 mg/kg/gün, Z 30 mg/kg/gün, E 15 mg/kg/gün, streptomisin (S) 15 mg/kg/gün dozlarında verildi. Olguların 20 (%57.1)'si E + H + R + Z, 15 (%42.9)'i S + H + R + Z'den oluşan ilaç rejimi aldı. Otuziki (%91.4) olgu ilk kez anti-Tbc ilaç rejimi alırken, 3 (%8.6) olgu daha önce tedavi almıştı. Ek hastalık olarak 2 (%5.7) olguda kronik alkol kullanımı, 1 (%2.8) olguda hepatit ve 2 (%5.7) olguda diyabet öyküsü, 7 (%20) olguda HbsAg pozitifliği mevcuttu. Bakılan hepatit markerlerine göre bu olguların sadece hepatit B taşıyıcısı oldukları saptandı. Tedavinin başlangıcı ile hepatotoksisite gelişmesi arasında geçen ortalama süre 13.71 ± 10.9 (4-60) gün idi. Bu süre kadınlarda ortalama 13.55 ± 12.5 , erkeklerde 13.88 ± 9.3 olarak bulundu. Hepatotoksisite gelişme süresi bakımından her iki cins arasında istatistiksel farklılık görülmedi ($p = 0.825$). Tedavi kesildikten sonra normal değerlere ortalama 12.25 ± 6.9 (5-30) günde ulaşıldı. Bu süre kadınlarda 11.77 ± 6.4 , erkeklerde 12.76 ± 7.6 idi. İki cins arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmedi ($p = 0.512$). ALT yüksekliği ortalaması 261.57 U/L (45-1150), AST yüksekliği ortalaması 251.94 U/L (51-605) olarak bulundu. Bilirubin yüksekliği 2 hastada görüldü. Hepatotoksisite belirlenen 35 olguda da ilaçların tümü kesildi. Klinik ve laboratuvar düzelme sonrası tedaviye tekrar başlandı. Randomize olarak 22 (%62.9) olguda (15 kadın, 7 erkek) kesilen ilaçların tümüne, 13 (%37.1) olguda (10 erkek, 3 kadın) kademeli olarak başlandı. Kademeli ve tümü

başlanan olgularda yaş ortalamaları sırasıyla 46.15 ± 21 ve 39.68 ± 18.3 idi ($p= 0.265$). İki olguda ($2/35= \%5.7$) hepatotoksisite nüks etti. Bu 2 olgudan 1'i tüm ilaçların birden başlandığı grupta ($\%4.5$), diğeri kademeli başlanan grupta ($\%7.7$) idi ($p > 0.05$). Nüks eden olgularda eşlik eden hastalık saptanmadı. İlk kez ilaç alan grupta 2 ($\%6.3$) nüks görülürken, daha önce ilaç almış olanlarda nüks görülmedi. Daha önce ilaç almayanların sayısı az olduğundan, istatistiksel değerlendirme yapılmadı. SM'li rejim alan olgulardan birinde ($\%6.7$) ve E'li rejim alanlardan birinde ($\%5.0$) hepatotoksisite nüksü görüldü ($p > 0.05$). Nüks görülen olgularda ilaçların tümü tekrar kesildi. Bir olguda 8. diğeri olguda 10. günde karaciğer fonksiyonlarının normale dönmesiyle ilaçlara tekrar kademeli olarak başlandı. Nüksler de dahil tüm olgular standart tedavi rejimlerini tamamladılar.

TARTIŞMA

Tbc tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde $\%15-20$ oranında yükselme görülebilmektedir. Bu durum, tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Ancak karaciğer fonksiyonlarının takibinin yapılması ve hastanın bilgilendirilmesi gereklidir (1,4). İlaçlara bağlı olarak karaciğer fonksiyonlarındaki bu gibi asemptomatik yükselmeler yanında, öldürücü masif karaciğer nekrozu da görülebilmektedir. İlaç reaksiyonlarının bir kısmı viral hepatit ve tıkanma ikterini taklit edebilmektedir (1). Tbc kemoterapisinin majör ilaçları olan izoniazid, rifampisin ve pirazinamid hepatotoksik ilaçlardır. Bu ilaçların birlikte kullanılması hepatotoksisitenin artmasına neden olmaktadır (1-3). Bazı faktörlerin toksisite gelişimini arttırdığı belirtilmektedir (1-3,5-7). N-asetil transferaz 2 genotipinin ve oksidatif stresin izoniazid ve rifampisinindüklediği hepatotoksisite insidansını etkilediği belirtilmektedir (6,7). Ayrıca, izoniazid hepatotoksisitesi yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyetin bir risk faktörü olduğu konusunda kesin bir görüşbirliği olmamakla birlikte, hepatotoksisitenin kadınlarda daha sık geliştiği bildirilmektedir (1,8-13). Çalışmamızda hepatotoksisite gelişen olguların 18'i kadın, 17'si erkekti. Viral hepatitlerin özellikle gelişmekte olan ülkelerde toksisite gelişimini arttırdığına dair yorumlar olmakla birlikte, bu ilişki tam olarak gösterileme-

miştir (9,12,14-17). Olgularımızın $\%20$ 'sinin hepatit B taşıyıcısı oldukları saptandı. Geçirilmiş karaciğer ve safra kesesi hastalıklarının da bazı çalışmalarda risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (9,10,18-20). Tbc hastalığının yaygınlığı, hipalbuminemi, beslenme bozukluğu, alkolizm, oral diyabet, etnik grup, gelişmekte olan ülkelerde yaşamak, ek hepatotoksik ilaç kullanımı yüksek hepatotoksisite insidansından sorumlu tutulan faktörlerdir (1,9,10, 14,18-25). Olgularımızda kronik alkol alımı öyküsü $\%5.7$, hepatit öyküsü $\%2.8$ ve diyabet öyküsü $\%5.7$ olarak tespit edildi.

Tbc tedavisi takibinde en önemli nokta hastanın toksisite semptomları açısından bilgilendirilmesidir. "American Thoracic Society (ATS)" ve "British Thoracic Society (BTS)"; hastaların başlangıçta karaciğer fonksiyonlarının kontrol edilmesini önerirken; alkolikler, karaciğer hastalığı ve semptomu olanlar dışında rutin karaciğer fonksiyonları takibine gerek olmadığını bildirmektedir (26,27). Hastaların başlangıçta ve daha sonra aylık veya daha sık aralarla karaciğer enzimleri açısından takibini öneren gruplar da mevcuttur (9). Transaminaz yüksekliği gözlenen hastaların toksik hepatit açısından yakın takibinin yapılması ve gerektiğinde tedavinin kesilmesinin doğru bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz. Tbc ilaçlarının transaminazın hafif yükselmelerinde hemen kesilmesi veya ilaç rejiminde tek ya da 2 ilaç kesilmesi gibi yapılacak değişiklikler, tedavisi mümkün olmayan dirençli Tbc olgularının ortaya çıkmasına neden olacaktır. Diğer taraftan toksik hepatit geliştikten sonra tedaviye devam edilmesi durumunda mortalitenin sözkonusu olabileceği unutulmamalıdır. Tedavinin kesilmesi konusunda farklı yaklaşımlar sözkonusudur. Ancak ortak olan görüş, toksik hepatit konusunda dikkatli olunması, ancak her enzim yükselmesinde tedavinin kesilmemesi şeklindedir.

BTS ve ATS, hepatit semptomları ve sarılık ortaya çıktığında tedavinin kesilmesini önermekte, transaminaz yüksekliği için belli bir değer vermemektedir (26,27). "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" transaminaz değerlerinin normalin 3 katını aşmasını tedaviyi kesme kriteri olarak kabul ederken; bazı araştırmacılar

3-8 kata varan enzim yükselmelerine izin vermektedirler (19,24,28). Ormerod ve arkadaşlarına göre enzim düzeyinin normalin 5 katını geçmesi veya bilirubin düzeyinin yükselmesi, tedaviyi kesme kriteridir (8). Thampson ve arkadaşları, Tbc tedavisine bağlı klinik hepatit veya önemli bir karaciğer bozukluğunun biyokimyasal kanıtı varsa, özellikle sentez fonksiyonunda zedelenmeyi gösteren serum albumin ve protrombin zamanında ani değişiklikler olduğunda, tedavinin kesilmesini önermektedir (9).

Tahaoglu, hastada hepatotoksisiteye ait herhangi bir semptom varlığı ve transaminaz değerlerinde herhangi bir yükselme veya transaminaz değerlerinin normalin 5 katını aşması veya total bilirubin değerinin 1.5 mg/dL üzerinde olması durumunda tüm ilaçların kesilmesi gerektiğini belirtmektedir (1).

İlaçların kesilmesi konusunda; yalnız H veya R'nin, H + R'nin, Z + R'nin veya tüm ilaçların kesilmesini öneren farklı görüşler mevcuttur (1,8,9,28,29). O'Brien ve arkadaşları; ilk etapta H'nin, kolestatik sarılık ve bilirubin yüksekliği ön planda ise R'nin kesilmesini, Mitchell ve arkadaşları ise; H ve R'nin birlikte kesilmesini önermektedirler (28,29). Tahaoglu, Ormerod ve arkadaşları, BTS, Ortaköylü ve arkadaşları ise tüm ilaçların birlikte kesilmesi konusunda görüş bildirmişlerdir (1,8,27,30).

Toksik hepatit sonrası tekrar başlanan tedavi rejiminde bazı yazarlar morfazinamidin yer alması gerektiğini belirtmektedirler (1,31,32). Thampson ve arkadaşları ile O'Brien ise izoniazidin tedaviden çıkarılmasını önermektedirler (9,28). BTS, Verem Savaş Daire Başkanlığı tüm ilaçlara tam doz başlanmasını önerirken, bazı yazarlar nükslerin daha az görülmesi nedeniyle kademeli başlanmasının daha uygun olacağını belirtmektedirler (1,21,27,30,33,34).

Tek ya da iki ilaç kesilmesinin direnç gelişimine neden olabilmesi ve hepatotoksisiteden hangi ilacın sorumlu olduğunun ayırt edilmesinin güç olması nedeniyle; hepatotoksisite geliştiğinde ilaçların tümünün kesilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz. Tüm ilaçların tam dozda başlandığı hastalarla, kademeli başlanan hastalar karşılaştırıldığında; tam doz ilaç başlanmasının has-

ta kliniğini tekrar bozmadığını, toleransın iyi olduğunu ve nüks gelişimi açısından fark olmadığını saptadık. Olguların ortalama 12 gün ilaçsız kaldıkları gözönüne alındığında, gecikmeden tedaviye tam doz başlanmasının hasta açısından kazançlı olacağını düşünmekteyiz. Olgu sayımız az olmakla birlikte, toksik hepatit durumunda tüm ilaçların kesilmesinin ve transaminazlar düştüğünde tümünün tam doz tekrar başlanmasının önerilebileceği kanaatindeyiz. Ancak, hepatotoksisitede izlenecek klinik tutumun çok sayıda olgu içeren çalışmalarla daha da netleşeceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Tahaoglu K. *Tüberküloz Tedavisi Sırasında Gelişen Hepatotoksisitede Klinik Yaklaşım*. ANKEM Dergisi 1998; 12: 378-83.
2. Steele MA, Burk RF, Desprez RM. *Hepatitis with isoniazid and rifampicin-a meta-analysis*. Chest 1971; 99: 465-71.
3. Askgaard BS, Wilke T, Dossing M. *Hepatotoxicity caused by the combined action of isoniazid and rifampicin*. Thorax 1995; 50: 213-4.
4. Lee WM. *Drug-induced hepatotoxicity*. N Engl J Med 1995; 333: 1118-27.
5. Steele MA, Des Prez RM. *The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy*. Chest 1988; 94: 845-50.
6. Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I, et al. *Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity*. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 256-61.
7. Chowdhury A, Santra A, Kundu S, et al. *Induction of oxidative stress in antitubercular drug-induced hepatotoxicity*. Indian J Gastroenterol 2001; 20: 97-100.
8. Ormerod LP, Skinner C, Wales C. *Hepatotoxicity of antituberculosis drugs*. Thorax 1996; 51: 111-3.
9. Thampson NP, Caplinn ME, Hamilton MI, et al. *Antituberculosis medication and the liver: Dangers and recommendations in management*. Eur Respir J 1995; 8: 1384-8.
10. Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. *Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin*. Chest 1991; 99: 465-71.
11. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. *Twenty isoniazid-associated deaths in one state*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 700-5.
12. Schlossberg T. *The dark side of antituberculosis therapy: Adverse events involving liver function*. Eur Resp Rev 1995; 4: 1247.
13. Gilroy SA, Rogers MA, Blair DC. *Treatment of latent tuberculosis infection in patients aged > or = 35 years*. Clin Infect Dis 2000; 31: 826-9.

14. Kumar A, Misra PK, Mehotra R, et al. Hepatotoxicity of rifampin and isoniazid. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 1350-2.
15. Mc Glynn KA, Lustbader ED, Sharrar RG, et al. Isoniazid prophylaxis in hepatitis B carriers. *Am Rev Res Dis* 1986; 134: 666-8.
16. Türктаş H, Ünsal M, Tülek N, Örüç O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tubercl Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
17. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000; 31: 201-6.
18. Grönhagen RC, Hellstrom PE, Fröseth B. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1978; 118: 461-6.
19. Dossing M, Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: An 11-year study. *Tub Lung Dis* 1996; 77: 335-40.
20. Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, Çırak K, et al. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: A report of 5480 cases. *Eur Resp J* 1996; 9: 2031-5.
21. Gonzales RJ. Tuberculosis chemoprophylaxis and physicians. *Chest* 1995; 108: 596.
22. Nolan CM, Sanblom RE, Thummel KE, et al. Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. *Chest* 1994; 105: 408-11.
23. Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, et al. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: A case-control study. *Thorax* 1996; 51: 132-6.
24. Wilson J, Braunwald C, Isselbacher KJ, Peterdorff RG, Martin JB, Fauci AA (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw Hill Company, 1991: 453.
25. Saigal S, Agarwal SR, Nandeesh HP, Sarin SK. Safety of an ofloxacin-based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver disease: A preliminary report. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1028-32.
26. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adult and children. *Am Resp Crit Care Med* 1994; 149: 1359.
27. Omerod 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.
28. O'Brien RJ. Hepatotoxic reaction to antituberculous drugs: Adjustment to therapeutic regimen. *JAMA* 1991; 265: 3323.
29. Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R. Antituberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995; 345: 555-6.
30. Ortaköylü G, Baloğlu İ, Bahadır A ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksisite. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 68-72.
31. Durand F, Bernuau J, Pessayre D, et al. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculosis treatment including isoniazid. *Hepatology* 1995; 21: 929-32.
32. Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T, et al. The management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 65-9.
33. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Tüberkülozlu hastaların tanı tedavi ve izlenmesi. Ankara 1998.
34. Taşkın A, Çobanlı B, Ayas G. Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksik reaksiyonlar. *Tüberküloz ve Toraks* 1993; 41: 77-81.

Yazışma Adresi:

Dr. Aydan ÇAKAN

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve

Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İZMİR