

## Pulmoner Tüberküloz Tedavisinde 4. İlaç Olarak Streptomisin veya Etambutol Kullanan Hastaların İlaça Bağlı Komplikasyon Gelişimi Açısından Karşılaştırılması ve Yaş Faktörünün Etkisi

*The Comparison the Patients Who Use Streptomycin Or Ethambutol Like Fourth Drug in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis, for Occurring the Complication Due to Drugs and Effects of Age Factor*

Hayrettin Göçmen, Hikmet Çoban, Ahmet Ursavaş, Funda Coşkun, Erkan Rodoplu, Esra Uzaslan, Oktay Gözü, Dane Ediger, Mehmet Karadağ, Ercüment Ege  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

### Özet

**Giriş:** Pulmoner tüberküloz tedavisinde en yaygın kullanılan rejim İsoniazid (INH) + Rifampisin (RIF) + Morfozinamid (MFZ) kombinasyonuna Etambutol (EMB) veya Streptomisin (SM) eklenmesidir. Ek medikal zorunluluk bulunmadığı sürece yaşlı hastalarda EMB, genç hastalarda SM seçilmektedir. Uzun tedavi süreci nedeniyle ilaç kullanımına bağlı yan etkiler, bazen tedavinin ara verilmesine hatta sonlandırılmasına sebep olabilir.

**Amaç:** Çalışmamızda dördüncü ilaç olarak SM veya EMB kullanan hastalar arasında tedaviye bağlı komplikasyon gelişme riski açısından fark olup olmadığını ve yaş faktörünün etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Kliniğimizde Ocak 2001- Aralık 2005 tarihleri arasında yeni tanı almış 81 akciğer tüberkülozlu olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Otuziki (%39.5) olgu kadın, 49 (%60.5) olgu erkekti. Ortalama yaş  $46.9 \pm 2.1$  yıldır. Olgular 60 yaş ve üstü geriatrik (n=23), 59 yaş ve altı nongeriatrik (n=58) olarak ikiye ayrıldılar. Tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından gruplar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Dördüncü ilaç olarak 61 (%75.3) olgu EMB, 20 (%24.7) olgu SM kullanılmaktaydı. EMB kullanan olguların 14(%22.9)'ünde, SM kullanan hastaların 4 (%20.0)'ünde ilaç kullanımına bağlı komplikasyon gelişimi mevcuttu. Komplikasyonların 14'ü transaminaz yüksekliği (12 EMB, 2 SM), 2'si bilirubin yüksekliği (2 EMB), 2'si de vestibüler yan etki (2 SM) şeklindeydi. Hepatik toksisite EMB kombinasyonunda daha sık gözlemlendi (14-16). Dördüncü ilaç olarak SM veya EMB kullanan olgular arasında komplikasyon gelişme riski açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.767). Geriatrik 23 hastanın 9 (%39.1)'unda, nongeriatrik 58 hastanın 9(%15.5)'unda ilaca bağlı komplikasyon gelişimi görüldü. Komplikasyon gelişimi geriatrik grupta non geriatrik gruba oranla anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0.014).

**Sonuç:** Dördüncü ilaç olarak seçilecek EMB veya SM arasında komplikasyon gelişme riski açısından fark gözlenmemiştir. Geriatrik popülasyonda komplikasyon riski daha fazladır. Hepatik toksisite EMB ilavesinde daha ön planda olduğundan, karaciğer hastalarında bu kombinasyon dikkatle izlenmelidir. (*Akciğer Arşivi 2007; 8: 81-4*)

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer tüberkülozu, streptomisin, etambutol, komplikasyon

### Summary

**Introduction:** Most widespread regime in treatment of pulmonary tuberculosis is INH+ RIF+MFZ combination with added EMB or SM. If there is no other medical obligation, be choosed EMB in young patients and SM in old patients. Adverse effects due to long antituberculosis therapy, may occur have break the therapy besides stop.

**Objective:** In our study we aimed to compare the patients who use streptomycin or ethambutol like fourth drug in the treatment of pulmonary tuberculosis, for occurring the complication due to drugs and effects of age factor.

**Method:** 81 new diagnosed patients with pulmonary tuberculosis who were treated in our clinic between January 2001 and December 2005, were evaluated retrospectively. 32 (%39.5) subjects were female and 49(%60.5) subjects were male. The mean age was  $46.9 \pm 2.1$  years. Subjects were classified two groups like geriatric population (upper 60 years old) and nongeriatric population (below 60 years old). The groups were compared for the complication due to antituberculosis drugs (p=0.767)

**Results:** 61(%75.3) subjects EMB and 20 (%24.7) subjects SM were using. The adverse effect were seen in 4 (%20.0) of SM

users and 14(%22.9)of EMB users. The complications were elevating transaminaze levels in 16 patients (14 EMB, 2 SM), elevating bilirubine levels in 2 patients(2 EMB) and vestibular adverse effects (2 SM). Hepatic toxicity were seen statistically higher in EMB users. There was no distinction between the both groups about complication occurring due to drugs. In 9 geriatric patient (%39.1) and in 9 nongeriatric patients 9(%15.5) complications due to drugs were observed. The complication occurring ratio was statistically higher in geriatric population ( $p=0.014$ ).

**Conclusion:** There was no distinction about occurring complication during antituberculosis therapy between EMB and SM those were choosed fourth drug. The complication risk is higher in geriatric population. In the patient have hepatic disease, the combination including EMB must observe carefully because its hepatotoxic potantial. (*Archives of Lung 2007; 8: 81-4*)

**Key words:** Pulmonary tuberculosis, streptomycin, ethambutol, complication

## Giriş

Tüberküloz, her türlü eradikasyon çalışmalarına rağmen hala küresel bir sağlık sorunudur (1). Önceleri dağ havası, istirahat ve diyetle tedavi edilmeye çalışılırken son 60 yıldır modern tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Streptomisin (SM) keşfi ile başlayan gelişmeler, Paraaminosalisilikasit (PAS), İzoniyazid(INH), Pirazinamid (PZA), Sikloserin (S), Etambutol (EMB) ve Rifampisin (RIF) keşifleri ile bugünkü seviyesinde ulaşmıştır (2). Eradikasyonunun en önemli aşamalarında rol alan INH, RIF ve MFZ'nin, kontrendikasyon veya basil direnci yoksa kombinasyonda mutlak bulunma zorunluluğu vardır. Dördüncü ilaç seçimi ise net olarak belirlenmemiştir. Genel eğilim yaşlılarda EMB, gençlerde ise SM yönündedir (3). Tüberküloz tedavisinde kullanılacak ilaçların kombinasyon halinde kullanılma zorunluluğu ilaç toksisite profilinin de artmasına neden olur. INH, RIF ve MFZ'nin hepatotoksik etkisi iyi bilinmektedir (4). Yapılan çalışmalar 4. ilaç olarak EMB veya SM seçiminin, yan etki sıklığında farklılığa yol açmadığını göstermiştir (5). EMB az da olsa karaciğerde metabolize olmaktadır. Bu özelliği ile primer hepatotoksik tüberküloz ilaçlarının (INH, RIF ve MFZ) toksisite etkilerini daha da arttırmaya yardımcı olabilir ve EMB içeren kombinasyonlarda hepatotoksisite sıklığı fazla görülebilir. Yaşla beraber ortaya çıkan bir takım fizyolojik değişiklikler ilaçların metabolizmasında yavaşlamaya neden olarak geriatric popülasyonda daha sık yan etki oluşumuna neden olabilir (6). Biz de çalışmamızda 4 ilaç olarak EMB veya SM kullanan hastaların yan etki profili açısından farklılık göstermediğini ve yan etkilerin ortaya çıkmasında yaş faktörünün önemini araştırmayı amaçladık.

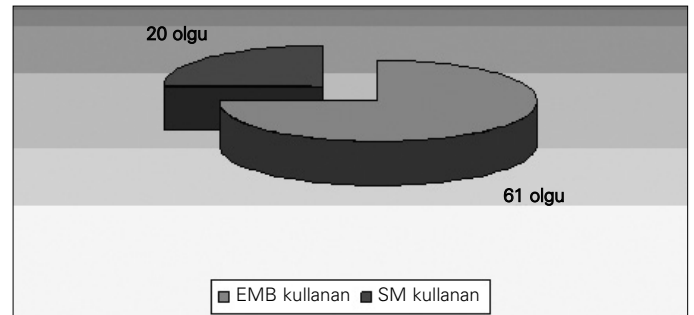
## Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2001- Aralık 2005 tarihleri arasında yeni tanı almış akciğer tüberkülozlu olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi öncesinde ve süresinde hepatotoksik ilaç kullanmakta olan, bilinen hepatik ve renal hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldılar. Antitüberküloz tedavi altında iken ilk 15 günlük periyodu hastanede yatırılarak geçiren olgular değerlendirmeye alındılar. Olgular 4.ilac olarak EMB (n=61) ve SM (n=20) kullananlar olmak üzere ikiye, 60 yaş ve üstü geriatric (n=23), 59 yaş ve altı nongeriatric (n=58) olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Karaciğer enzimlerinde üst sınırın 1,5 katı artış hepatotoksisite olarak kabul edildi. Enzim değerleri, üst sınırın 3 katından daha fazla artış

gösteren olguların tedavisine ara verildi. Tedavinin ilk 3 haftalık periyotunda hastanede yatış süresince tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar açısından gruplar karşılaştırılarak değerlendirildi. Çalışmanın istatistiksel analizi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS programı kullanılarak yapıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza 81 akciğer tüberkülozlu olgu dahil edildi. Otuziki (%39.5) olgu kadın, 49 (%60.5) olgu erkekti. Ortalama yaş  $46.9\pm 2.1$  yıldır. Toplam 81 hastadan 61 (%75.3)'i EMB, 20 (%24.7)'si SM kullanmaktaydı (Şekil 1). EMB kullanan olguların 14 (%22.9)'ünde, SM kullanan hastaların ise 4 (%20.0)'ünde ilaç kullanımına bağlı komplikasyon gelişimi mevcuttu (Tablo 1). Dördüncü ilaç olarak SM veya EMB kullanan olgular arasında komplikasyon gelişme riski açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.767$ ). Geriatric 23 hastanın 10 (%45.3)'ünde, nongeriatric 58 hastanın 10 (%17.2)'ünde ilaca bağlı komplikasyon gelişimi gözlemlendi (Şekil 2). Komplikasyon gelişimi geriatric grupta nongeriatric gruba oranla anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0.014$ ). Gözlenen komplikasyonların 14'ü transaminaz yüksekliği (12 EMB, 2 SM), 2'si bilirubin yüksekliği (2 EMB), 2'si de vestibüler yan etki (2 SM) şeklindeydi (Şekil 3). Vestibüler yan etki gelişen



Şekil 1. Dördüncü ilaç olarak EMB / SM dağılımı

Tablo 1. EMB ve SM kullanan hastaların komplikasyon oranları

	Komplikasyon gözlenen	Komplikasyon gözlenmeyen
EMB	14 (%22.9)	47 (%77.1)
SM	4 (%20.0)	16 (%80.0)
TOPLAM	18 (%22.3)	63 (%77.7)
		* $p>0.05$

2 olguda SM tedavisi EMB tedavisi ile değiştirildi. Hepatotoksik yan etki gelişen 16 hastanın 11'inde değerler normale dönene dek tedaviye ara verildi. Sonrasında tedavi yeniden başlandı. Yedi hastada değerlerde yükselme gözlenmedi. Dört hastada ise tekrar hepatotoksisite gözlemlendi için tedavide değişiklik yapıldı. Bu değişikliklerin 3 tanesi EMB, bir tanesi de SM kombinasyonundaydı ve değişiklik primer hepatotoksik ilaçlarda (INH, RIF ve MFZ) yapıldı. Hepatik toksisitenin EMB içeren kombinasyonda daha sık gözlemlendiği belirlendi (14-16) ( $p < 0.05$ ).

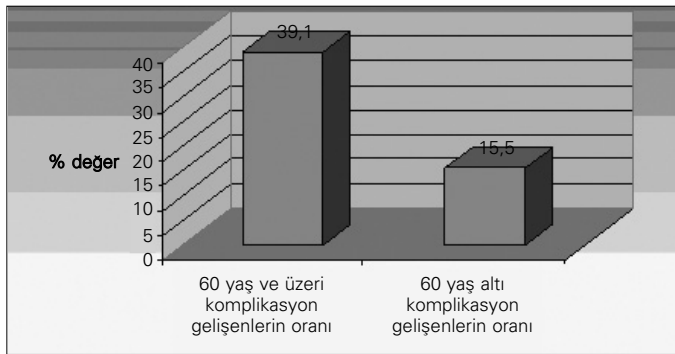
## Tartışma

Tüberküloz insanlık tarihi kadar eski bir hastalıktır. Yüzyirmi yıldır etkeni bilinmesine, 60 yıldır tedavi edilmesine ve korunulabilir bir hastalık olmasına rağmen hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yüksek morbidite ve mortalite nedenidir (7). Dünya nüfusunun 1/3'ü tüberküloz basili ile enfektedir (8). Ülkemizde de her yıl 35-40 bin kişinin tüberküloza yakalandığı tahmin edilmektedir. Ancak Sağlık Bakanlığı verilerine göre bu hastaların sadece 17 bini saptanabilmekte, saptanan hastaların da ancak 6 bini tedavi edilebilmektedir (8). HIV enfeksiyonu insidansı ve immün sistemi baskılayan tedavi rejimlerinin endikasyonlarındaki artışla, geçmişte olduğu gibi dünyanın en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya adaydır (9).

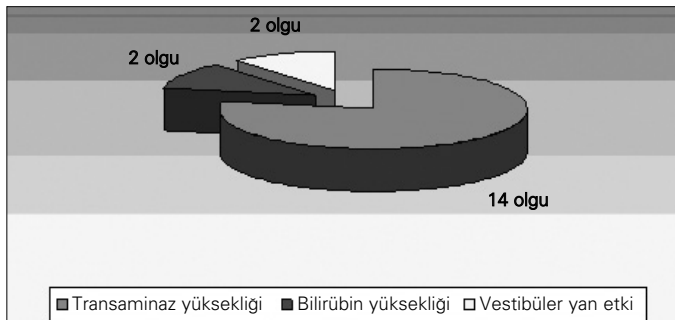
Hastalığın etkeni olan Mycobacterium Tuberculosis basili- nin eradikasyonu oldukça güç olduğu için tedavisinde en önemli prensip, uygun ilaç kombinasyonunun uzun süreli kullanımınıdır (10). Basillerin primer direncini kırmak, sekonder direnç gelişimini önlemek, relaps olmadan tam kür sağlamak için en az 3 major ilacın kontrendikasyon yoksa mutlak bulunduğu kombinasyonlar kullanılmaktadır (11). Ülkemizde

de en sık kullanılan kombinasyon Isoniyazid (INH), Rifampisin (RIF) ve Morfozinamid (MFZ) / Pirazinamid (PZA) kombinasyonudur (12,13). Kombinasyona ilk üç ilaç sabit olmak koşuluyla 4. ilaç olarak Streptomisin (SM) veya Etambutol (EMB) eklenmektedir (11,14). Dördüncü ilaç seçimi için tedavi kılavuzlarında belirli bir yönlendirme bulunmamakla birlikte; bölgesel direnç oranları, bireysel hekim değerlendirmeleri ve klinik tecrübeler etkili olmaktadır (11,14). WHO, tüberküloz menenjit tedavisinde ve primer tüberkülozu olan gençlerde 4. ilaç olarak streptomisin kullanımını önermektedir (11). Genel eğilim ise genç ve çocuk hastalarda SM, yaşlılarda ise EMB kullanımını yönündedir. EMB'nin en önemli yan etkisi olan optik nöritin çocuklarda erken dönemde fark edilmesinin güç olması, SM'nin en önemli yan etkilerinden biri olan nefrotoksisitenin de yaşlı popülasyondaki ek hastalıklardan dolayı daha sık görülüyor olması hekimleri böyle bir tercihe iter.

Tüberküloz tedavisinde ilaçların toleransı ve yan etkileri önemli bir sorundur (10). Dörtlü kombinasyon tedavisinin kullanımı ve tedavinin uzunluğu, tüberküloz tedavisinde daha sık yan etki gelişimine neden olur. Panova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %65.7'sinde tedaviye bağlı yan etki geliştiği saptanmıştır (15). Bu yan etkilerin çoğu minör reaksiyonlardır (Allerjik reaksiyonlar, GIS intoleransı gibi). Fakat bu etkiler genelde primer hastalığa bağlanmadığı için gözden kaçır veya hasta tarafından dile getirilmez (5). Tedavi sırasında gelişen hepatotoksisite, tedavinin seyrini değiştirmesi ve azımsanmayacak oranda görülmesi nedeniyle yan etki profilini neredeyse tek başına kapsar (16). INH, RIF ve MFZ'nin karaciğer üzerindeki toksik etkileri çok iyi bilinmektedir. Tüm bu ilaçların aynı kombinasyonda kullanımı toksisite riskini daha da artırır (17). SM ve EMB primer potansiyel hepatotoksik ajan olmamakla beraber INH, RIF ve MFZ ile aynı kombinasyonda kullanıldıklarında bu ilaçların hepatotoksisite potansiyellerini artırabileceği düşünülmektedir (18). EMB'nin basilin içindeki Cu ve Zn iyonlarını şelasyon süretiyle bağladığı, tedavi etkinliğinde ve yan etki gelişiminde bu özelliğin rol oynadığı bilinmektedir (19). Oral kullanılan EMB, gastrointestinal sistemden % 75-80 oranında absorbe edilir ve absorbe edilen miktarın %75'i hiç değişmeden, %25'i de karaciğerde aldehid ve dikarboksilik asit türevlerine dönüşerek glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla itra edilir. SM ise polar olması nedeniyle gastrointestinal sistemden hemen hiç absorbe olmaz (%1'den az) ve intramüsküler kullanılır (19). Vücutta tama yakın kısmı hiçbir değişikliğe uğramadan glomerüler filtrasyonla atılır. GIS yoluyla hepatik sirkülasyondan geçmesi ve %25 oranında karaciğerde transformasyona uğraması nedeniyle INH, RIF ve MFZ tarafından oluşturulan hepatotoksitenin EMB kullanılan kombinasyonlarda SM kullanılan kombinasyonlara oranla daha sık gelişmesi beklenir. Bizim çalışmamızda da EMB kullanılan kombinasyonlarda hepatik toksisitenin SM kullanılan kombinasyonlara oranla anlamlı derecede daha fazla ortaya çıktığı görülmüştür. Bu sonuç 4. ilaç seçiminde ve tedavinin takibinde hekime bir takım ipuçları verecektir. Karaciğer yetmezliği, HbsAg (+) taşıyıcılığı, antitüberküloz tedavinin yanı sıra karaciğer üzerinde olumsuz etki yaratan ek ilaç kullanımı gibi hepatotoksisite riski yüksek hastalarda, 4. ilaç olarak EMB yerine SM seçilmesi



Şekil 2. Komplikasyonların yaş ile ilişkisi



Şekil 3. Komplikasyonların şematik dağılımı

daha uygun olacaktır. Ya da EMB kullanan hastaların hepatotoksisite riski açısından daha dikkatli izlenmesi gerekecektir.

İleri yaş, alkol ve malnutrisyonun hepatotoksisite gelişiminde rol oynayan risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur (3,20,21,22). Özellikle yaş, üzerinde en çok çalışılan ve etkisi en çok gösterilen faktördür. Sitokrom P450 mikst oksidaz enzim sisteminin aktivitesinin azalması veya ek hastalık nedeniyle kullanılan ilaçlara bağlı etkileşim, azalmış fizyolojik renal klerens nedeniyle ilaçların yarı ömrünün uzaması, mi-nör reaksiyonlar başta olmak üzere yan etki semptomlarının yaşa bağlanarak tedaviye devam edilmesi yaşlılarda niçin daha sık yan etki geliştiğini açıklar. Bizim çalışmamızda da geriatric popülasyonda yan etki gelişiminin genç popülasyona oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir. Dördüncü ilaç seçimindeki eğilim yaşlılarda EMB kullanımı lehinde olması ve geriatric popülasyon için EMB tercihi, EMB'nin diğer primer hepatotoksik ilaçların etkisini arttırmasıyla yaşın da getirdiği fizyolojik değişikliklerle beraber yan etki gelişiminin yaşlılarda neden daha fazla olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir.

Hepatotoksisite dışında tüberküloz tedavisi esnasında gelişebilecek tüm yan etkiler göz önüne alındığında, SM ve EMB kullanımı arasında fark olmadığına inanılmaktadır (2,23). Bizim çalışmamızda EMB kombinasyonlarında daha çok yan etki olduğu görülmüştür. Fakat 4. ilaç olarak daha çok EMB kullanıldığı için (%75.3) oranlama yapıldığında her iki rejimde de istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Bu durum da literatür verileri ile uyumludur. Fakat çalışmamız retrospektif oluşu nedeniyle yalnızca hastanede yatış süresince (ortalama 3 hafta) gelişen komplikasyonlar değerlendirmeye alınmıştır. Tedavinin tümünde gelişebilecek yan etkiler hakkında fikir vermeyebilir. Bu çalışmamızı sınırlayan bir faktördür. Ama yine de erken gelişebilecek yan etki portföyünü yansıtması bakımından klinik fayda sağlayacaktır.

Gerek SM gerek EMB olsun her iki ilaca spesifik komplikasyonlar nispeten daha nadirdir. Fakat bu yan etkiler kolaylıkla farkedilmez ve irreversibl hasarlar oluşabilir. SM kullanımı sonucu gelişen ototoksisite genelde yaşlılıkta gelişen presbiakuzi olarak yorumlanabilir. Tedavinin devamıyla hasar kalıcı olabilir. Yine EMB kullanımına bağlı gelişen optik nörit çocuk hastalarda yorumlanamayabilir. Yaşlı hastalarda ise presbiyopi düşünülerek atlanabilir (24). Bizim çalışmamızda nongeriatric popülasyona bağlı 2 kişide SM kullanımı sonucu gelişen ototoksisite saptanmıştır. Olgulardan birinde yan etki ilacın kesilmesiyle tamamen ortadan kalkmış, diğer olguda ise hasar kısmen de olsa kalıcı olmuştur. EMB kullanımına bağlı optik nörit veya renkli görmede kayıp gözlenmemiştir.

## Sonuç

Sonuç olarak tüberküloz tedavisi uzun ve zahmetli bir hastalıktır. Toksisite potansiyelleri yüksek olan ilaçların kombinasyon halinde uzun süre kullanımları, tedavi süreci içerisinde yan etki görülme insidansını arttırmaktadır. Hastaların demografik özellikleri ve ek problemleri, ilaç kombinasyonlarını belirlemede yol gösterici olmalıdır. Yaşlılarda özel-

likle EMB içeren kombinasyonlar hepatotoksisite, SM içeren kombinasyonlar nefrotoksisite ve ototoksisite açısından dikkatle incelenmelidir. Gençlerdeki kullanımda ise her iki ilaç kombinasyonunun yan etki açısından farklı olmadığı unutulmamalı ve ilaç kombinasyonu, klinik, kişisel tecrübeler ve hastanın uyumu doğrultusunda belirlenmelidir.

## Kaynaklar

1. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz kılavuzu. Çeviri: Nobel Tıp Kitabevi 2002;1-276.
2. Herzog H. History of tuberculosis. *Respiration* 1998;65:5-15.
3. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes: World Health Organization. Second Edition. Geneva. WHO/TB/97.220.
4. Küçükusta AR. Göğüs hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. İstanbul. 2000;257-260.
5. Çakan A, Erbaycı AE, Dereli Ş, Özsoz A. Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisiteye klinik yaklaşım. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 2002; 50:480-4.
6. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, et al. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:907-8.
7. İlvan A. Akciğer tüberkülozu. *Aktüel Tıp Dergisi* 2002;3:27-35.
8. Özlü T. Tüberküloz ders notları. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, 2001.
9. World Treath Organization, Global tuberculosis control. WHO report Geneva Switzerland 1999, WHO/CDS/CPS/TB 99.259.
10. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Ankara, 2003;23-31.
11. Joint tuberculosis committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of the tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of The British Thoracic Society. *Thorax* 1990;45:403-8.
12. Tahaoglu K. Tüberkülozda tedaviye yanıtın takibi ve ilaç yan etkileri, tüberkülin, koruyucu tedavi, temaslı muayenesi. *Toraks Dergisi* 2. Yıllık Kongresi, Antalya 6-10 Mayıs 1998;58-68.
13. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
14. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975;111:325-53.
15. Panova LV, Ovsiankina ES. Incidence of adverse reactions to chemotherapy and their types in adolescents with tuberculosis. *Probl Tuberk* 2003;1:28-30.
16. Taş D, İlvan A, Sezer O, Çiftçi F. ve ark. Yayma pozitif akciğer tüberkülozlu hastalarda hastalık yaygınlığı ile hepatotoksisite arasındaki ilişki. *Akciğer Arşivi* 2005;6:74-7.
17. World Health Organization/WHO). Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 3th edition. Geneva, 2003(WHO/CDS/TB/2003.313).
18. TAM Cheuk-ming. Tuberculosis and chest service, Department of Health, Hong Kong SAR, China 2002.
19. Büyükuysal L. Tüberküloz ilaçları toksisite ve direnç. In: Özyardımcı N(ed). Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozları. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999: 176-94.
20. Wada M. The Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs and its Management. *Nippon Rinsho* 1998;56:3091-5.
21. Ursavaş A, Uzaslan E, Ediger D, Coşkun F, ve ark. Tüberküloz tedavisinde hepatotoksisiteyi artıran risk faktörlerinin belirlenmesi. *Akciğer Arşivi* 2003;4:202-6.
22. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006;11:699-707.
23. Ceylan E. Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisite semptomlarının klinik önemi. *Solunum* 2004;6:215-9.
24. Gözü RO. Tüberküloz ilaç yan etkileri ve klinik yaklaşım. 21. Yüzyılda tüberküloz sempozyumu ve 2. Tüberküloz laboratuvar tanı yöntemleri kursu. Samsun 2003.