

Prevalence of Drug-Induced Hepatitis and its Risk Factors in the Treatment of Tuberculosis in TB Infected Patients Attending Razi Hospital, 2006-2011

Mozhgan Teymoorzadeh Baboli¹,
Elham Yousefi Abdolmaleki¹,
Mahbobeh Shirzad¹,
Mohammad Abedi Samakoosh¹,
Roya Ghasemian²

¹ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Infection Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 19, 2013 ; Accepted November 9, 2013)

Abstract

Background and purpose: Hepatotoxicity and elevated serum aminotransferase is a severe side effect of anti-Tuberculosis therapy and some cases could even develop hepatitis. This study aimed at determining the prevalence of drug induced hepatitis and predisposing factor after anti-Tuberculosis therapy in Razi hospital.

Materials and methods: In this cross-sectional study we used the medical records of all confirmed cases of tuberculosis admitted at the infectious disease ward of Ghaemshahr Razi hospital between 2006-2011. Variables included age, sex, type of TB, other medications, basal levels of liver enzymes, enzyme changes during treatment, and co-infection (such as hepatitis B - HIV). The diagnosis of drug induced hepatitis was done with at least five-fold increase of aminotransferase levels. Data was analyzed using SPSS17, chi square tests and Fisher's exact test.

Results: Of 230 patients, 56.5% were male. The frequency of pulmonary TB and extra pulmonary TB was 91.7% and 8.3%, respectively. Standard treatment was used in 92.5% of patients with tuberculosis. 23.5% of patients had an underlying disease. Prevalence of drug-induced hepatitis in this study was 9.5%. There was no significant correlation between gender, type of tuberculosis and type of drug treatment with drug-induced hepatitis, but there was a significant relationship between age and drug-induced hepatitis.

Conclusion: The results showed that old age was the only significant risk factor for drug-induced hepatitis in the treatment of tuberculosis, hence, elderly patients must be placed under regular clinical and laboratory evaluation.

Keywords: Drug-induced hepatitis, Tuberculosis, Anti-Tuberculosis therapy

بررسی شیوع هپاتیت دارویی و عوامل مرتبط با آن در بیماران مبتلا به سل مراجعه کننده به بیمارستان رازی در طی سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰

مژگان تیمورزاده بابلی^۱
الهام یوسفی عبدالملکی^۱
محبوبه شیرزاد^۱
محمد عابدی سماکوش^۱
رویا قاسمیان^۲

چکیده

سابقه و هدف: مسمومیت کبدی و افزایش بدون علامت مقدار آنزیم های کبدی یکی از عوارض جدی رژیم درمانی ضد سل بوده که در برخی از موارد منجر به بروز هپاتیت می شود. لذا این مطالعه با هدف تعیین شیوع هپاتیت دارویی و عوامل مرتبط با آن در بیماران مبتلا به سل مراجعه کننده به بیمارستان رازی انجام شده است.

مواد و روش ها: این مطالعه به روش مقطعی روی پرونده تمامی بیمارانی که طی سال های ۹۰-۸۵ با تشخیص قطعی سل در بخش عفونی بیمارستان رازی قائم شهر بستری شده اند انجام شد. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنس، نوع بیماری سل، مصرف داروهای همراه، سطح پایه آنزیم های کبدی، تغییرات آنزیمی حین درمان، عفونت هم زمان (مانند هپاتیت های ویروسی-ایدز) بود. مبنای تشخیص هپاتیت دارویی افزایش حداقل پنج برابری آمینوترانسفرازها بود. اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS17 با استفاده از آزمون های chi square و آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و P کم تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها: از ۲۳۰ بیمار تحت مطالعه ۵۶/۵ درصد مذکر بودند. فراوانی سل ریوی ۹۱/۷ درصد و سل خارج ریوی ۸/۳ درصد بوده است. نوع درمان در ۹۲/۵ درصد از بیماران مبتلا به سل، از نوع استاندارد بود. ۲۳/۵ درصد از بیماران بیماری زمینه ای داشتند. میزان شیوع هپاتیت دارویی در این مطالعه ۹/۵ درصد بوده و ارتباط معنی داری بین جنسیت، نوع سل و نوع درمان با هپاتیت دارویی وجود نداشت ولی بین گروه سنی و هپاتیت دارویی ارتباط معنی داری گزارش گردید.

استنتاج: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سن بالا یکی از عوامل خطر در ایجاد هپاتیت دارویی به دنبال درمان ضد سل بوده است. به همین دلیل لازم است این دسته از بیماران تحت بررسی منظم بالینی و آزمایشگاهی قرار گیرند.

واژه های کلیدی: هپاتیت دارویی، سل، درمان ضد سل

مقدمه

مصرف داروهای هپاتوتوکسیک دیگر مانند ایزونیاژید تشدید می یابد (۱). بروز بالای هپاتوتوکسیسیته در بیمارانی که به مدت دوامه تحت درمان با ریفامپین و

یکی از خطرناک ترین عوارض ریفامپین که مهم ترین و قوی ترین داروی ضد سل محسوب می شود، هپاتیت است که در بیماران با فاکتورهای مستعد کننده شامل

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۱۷-۹۰ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E mail: dr_n_payman@yahoo.com

مؤلف مسئول: الهام یوسفی عبدالملکی - قائم شهر: خیابان رازی، بیمارستان رازی، بخش داخلی

۱. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه عفونی، مرکز تحقیقات عفونت های میکروبی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۲/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۶/۱۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۸/۱۸

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مقطعی روی پرونده تمامی بیمارانی که طی سال‌های ۹۰-۸۵ با تشخیص سل در بخش عفونی بیمارستان رازی قائم‌شهر بستری شده‌اند، انجام شد. مبنای تشخیص سل ریوی علائم بالینی به همراه دو نمونه اسمیر خلط مثبت از نظر باسیل کخ و یا یک نمونه اسمیر خلط مثبت به همراه تغییرات رادیوگرافیک منطبق باسل و یا ظن بالینی قوی توام با تغییرات رادیوگرافیک منطبق باسل بود. مبنای تشخیص سل خارج ریوی علائم بالینی منطبق همراه با نمونه از محل درگیری (مانند مایع مغزی نخاعی و یا پلور و یا نمونه بافتی مانند بیوپسی کبد یا پریتون) و یا احتمال خطر بالا (مانند سابقه تماس نزدیک با بیماری) به علاوه تست پوستی مثبت و پاسخ بالینی و رادیولوژیک مطلوب به دنبال درمان بود. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنس، نوع بیماری سل، مصرف داروهای همراه، سطح پایه آنزیم‌های کبدی، تغییرات آنزیمی حین درمان، عفونت همزمان (مانند هیپاتیت‌های ویروسی، ایدز) و مبنای تشخیص هیپاتیت دارویی افزایش حداقل ۵ برابری آمینوترانسفرازها بود (۱). اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS17 و آزمون‌های chi square و آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و P کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. روایی پرسشنامه از طریق روایی محتوای تعیین شد و نمونه‌ها به روش سرشماری و با رعایت ملاحظات اخلاقی (محرمانه نگهداشتن اطلاعات مربوط به بیمار) انتخاب شدند.

یافته‌ها و بحث

از ۲۳۰ بیمار تحت مطالعه، ۱۳۰ بیمار (۵۶/۵ درصد) مذکر بودند. فراوانی سل ریوی ۲۱۱ مورد (۹۱/۷ درصد) و سل خارج ریوی ۱۹ مورد (۸/۳ درصد) بود. از کل بیماران مبتلا به سل تحت مطالعه، ۱۱ مورد (۴/۸ درصد) در طول بستری فوت نمودند. ۱۲۱ بیمار (۵۲/۶

پیرازینامید جهت سل نهفته بوده‌اند گزارش شده است (۲). از مهم‌ترین عوارض جانبی ایزونیاژید به عنوان دومین داروی مهم در سل عارضه کبدی است که نوعی واکنش ایدیوسنکراتیک است (۳). بررسی‌های موجود در طی سال‌های ۲۰۰۲-۱۹۸۹ شیوع سمیت کبدی ایزونیاژید را ۰/۱-۰/۳ درصد گزارش کرده است (۵،۴). در مطالعات انجام شده سن به عنوان یک فاکتور خطر مستقل در ایجاد سمیت کبدی شناخته شده است که در انتهای طیف سنی این خطر افزایش می‌یابد (۶،۴،۳). سایر فاکتورهای خطر شامل: مصرف منظم الکل، مصرف سایر داروها شامل فنی توئین ریفامپین، عدم تحمل قبلی به ایزونیاژید (سردرد-تهوع-سبکی سر)، وجود بیماری کبدی هم‌زمان مانند هیپاتیت مزمن ویرال (۸،۷)، سابقه وجود عوامل خطر نروپاتی محیطی مانند دیابت و الکلیسم، حاملگی یا مرحله بلافاصله بعد از زایمان، استفاده از داروهای مخدر، جنسیت زن به ویژه در نژاد غیر سفید است باعث افزایش خطر بروز و نیز افزایش شدت عارضه می‌شود. فاکتورهای مستعد کننده ژنتیکی در برخی افراد ممکن است مطرح باشد. در بیماران آلوده به ویروس ایدز نیز خطر مسمومیت کبدی بیش‌تر است علاوه بر این که در بیماران مبتلا به ایدز احتمال بروز عوارض درمان نسبت به سایر افراد بیش‌تر است به گونه‌ای که در مطالعه‌ای ۱۸ درصد بیماران مبتلا به ایدز دچار برخی عوارض جانبی شامل راش جلدی و هیپاتیت شدند در حالی که میزان بروز این عوارض در افراد سالم کم‌تر از ۵ درصد بود (۹).

با توجه به موارد ذکر شده و تأثیر بروز این عارضه در روند پیچیده درمان بیماری سل لازم است بررسی‌های گسترده‌ای در راستای شناخت بیش‌تر این عارضه با اهمیت از نظر احتمال ابتلاء افراد در معرض خطر، تشخیص و درمان به موقع آن انجام شود. لذا هدف از انجام این مطالعه تعیین شیوع هیپاتیت دارویی در بیماران مبتلا به سل مراجعه کننده به بیمارستان رازی قائم‌شهر و عوامل خطر احتمالی مرتبط با آن در یک دوره پنج ساله بود.

درصد) ۸۶/۴ درصد آنان (۱۹ بیمار از ۲۲ بیمار) ترخیص شدند. نوع اسمیر در ۴۰/۹ درصد از بیماران مبتلا به هپاتیت دارویی (۹ بیمار از ۲۲ بیمار) مثبت بود. ۱۸/۲ درصد از بیماران مبتلا به هپاتیت دارویی (۴ بیمار از ۲۲ بیمار) قبلاً تحت درمان سل قرار گرفته بودند. نوع بیماری زمینه‌ای در ۱۸/۲ درصد از بیماران مبتلا به هپاتیت دارویی (۴ بیمار) دیابت، در ۴/۵ درصد آن‌ها (۱ بیمار) بیماری HIV و ۴/۵ درصد آن‌ها دیابت و HIV و ۷۲/۷ درصد بیماری زمینه‌ای نداشتند. هیچ کدام از بیماران مبتلا به هپاتیت دارویی سابقه خانوادگی سل نداشتند.

این مطالعه با هدف تعیین شیوع هپاتیت دارویی در بیماران مبتلا به سل مراجعه کننده به بیمارستان رازی قائم‌شهر و عوامل خطر احتمالی مرتبط با آن در یک دوره پنج ساله انجام شد، نتایج بررسی نشان داد که میزان شیوع هپاتیت دارویی در بیماران مورد مطالعه ما ۹/۵ درصد بود و بعبارتی دیگر از هر ۱۰ بیمار مسلول تحت درمان مورد بررسی یک نفر مبتلا به هپاتیت دارویی بود. در اکثر مطالعات انجام شده این میزان تا حدودی به مطالعه ما نزدیک می‌باشد به طوری که در مطالعه محمدزاده و بهناز در سال ۱۳۷۷ در یزد میزان بروز هپاتیت دارویی در مسلولین مراجعه کننده به مراکز درمان سل ۶/۸۵ درصد بود (۱۰). هم‌چنین در مطالعه افشاریان و همکاران در فاصله سال‌های ۷۵ تا ۸۳ شیوع هپاتیت دارویی احتمالی به دنبال درمان سل بین مراجعین به بیمارستان سینای کرمانشاه ۵/۱ درصد گزارش شد (۱۱). هم‌چنین در مطالعه‌ای که توسط Xia و همکاران در سال ۲۰۰۷ در چین انجام شده بود، میزان شیوع آسیب‌های کبدی در بیماران مسلول تحت درمان ضد سل ۱۱/۹ درصد بود (۱۲). در مطالعه دیگری که توسط Babalik و همکاران در سال ۲۰۱۲ در کشور ترکیه انجام شده از ۱۴۴۳ بیمار مسلول مورد بررسی که از ابتدای درمان ضد سل تحت پیگیری قرار گرفته بودند، میزان شیوع آسیب کبدی در ۱۴ روز بعد از شروع درمان ۷/۳ درصد بود (۱۳). هم‌چنین در مطالعه‌ای

درصد) اسمیر مثبت داشتند. ۱۳/۹ درصد از بیماران مبتلا به سل (۳۲ بیمار) تحت درمان قبلی سل بودند. نوع درمان در ۹۲/۵ درصد از بیماران مبتلا به سل (۲۱۱ بیمار)، از نوع استاندارد بود. ۷۶/۵ درصد از بیماران (۱۷۶ بیمار) سابقه بیماری زمینه‌ای نداشتند و ۱۲/۶ درصد (۲۹ بیمار) سابقه بیماری دیابت، ۱/۷ درصد (۴ مورد) سابقه COPD، ۱/۷ درصد (۴ مورد) HIV و ۱/۳ درصد (۳ مورد) سابقه HIV, HCV داشتند. ۸/۷ درصد از بیماران مبتلا به سل (۲۰ بیمار)، سابقه فامیلی سل مثبت داشتند. ۳۰/۹ درصد از بیماران (۷۱ بیمار) سیگاری بودند. ۲۳/۹ درصد از بیماران (۵۵ بیمار) سابقه مصرف مواد مخدر داشتند. میزان شیوع هپاتیت دارویی در این مطالعه ۹/۵ درصد (۲۲ بیمار از ۲۳۰ بیمار) بود. ارتباط معنی داری بین جنسیت و هپاتیت دارویی وجود نداشت ($p=0/104$). ۱۳۰ بیمار مبتلا به هپاتیت دارویی ارتباط معنی دار سن بالای ۶۵ سال داشتند بین گروه سنی و هپاتیت دارویی ارتباط معنی داری وجود داشت ($p=0/012$). بین نوع TB و هپاتیت دارویی ارتباط معنی داری وجود نداشت ($p=0/816$). ارتباط معنی داری بین نوع درمان و هپاتیت دارویی دیده نشد ($p=0/093$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توزیع هپاتیت دارویی در بیماران مسلول تحت درمان بر حسب برخی از پارامترهای مرتبط

پارامتر	هپاتیت دارویی	
	ندارد	دارد
جنس	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
	مرد	۶/۲۸ (۹۲/۸)
زن	۱۳/۱۳ (۸۶/۹)	
سن	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
	کمتر از ۲۰	۷/۱۱ (۹۲/۹)
۲۰ تا ۲۹	۳/۹۲ (۹۶/۱)	
۳۰ تا ۳۹	۷/۱۳ (۹۲/۹)	
۴۰ تا ۴۹	۶/۹۳ (۹۳/۱)	
۵۰ تا ۵۹	۱۳/۱۳ (۸۳/۱)	
۶۰ تا ۶۹	۲۱/۹۰ (۹۰/۱)	
۷۰ تا ۷۹	۲۱/۹۰ (۹۰/۱)	
۸۰ تا ۸۹	۲۱/۹۰ (۹۰/۱)	
۹۰ تا ۹۹	۲۱/۹۰ (۹۰/۱)	
نوع سل	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
ریوی	۲۱/۹۰ (۹۰/۱)	۲۱/۹۰ (۹۰/۱)
خارج ریوی	۲۱/۹۰ (۹۰/۱)	۲۱/۹۰ (۹۰/۱)
نوع درمان	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
استاندارد	۱۸/۸۵ (۹۱/۵)	۱۸/۸۵ (۹۱/۵)
دو دارو + استاندارد	۰ (۱۰۰)	۰ (۱۰۰)
سایر	۴/۲۵ (۷۵)	۴/۲۵ (۷۵)

۱۳/۹ درصد از بیماران مبتلا به هپاتیت دارویی (۳ بیمار از ۲۲ بیمار) در طول مدت بستری فوت نمودند و

بود به نحوی که گروه سنی بالای ۶۵ سال به طور معنی داری بیش تر از سایر گروه های سنی به این عارضه دچار شده بودند (۱۱). هم چنین در مطالعه Schaberg و همکاران (۱۹) و مطالعه Dossing و همکاران (۱۸) نیز افزایش سن عامل خطر عارضه هیپاتیت دارویی ذکر شده بود. در مطالعه حاضر بین نوع TB و نوع درمان ضد سل با هیپاتیت دارویی ارتباط معنی داری وجود نداشت. در حالی که در مطالعه ای که توسط Marzuki و همکاران (۱۴) در مالزی انجام شده بود سل خارج ریوی در مدل رگرسیون لجستیک از فاکتورهای مؤثر در هیپاتیت دارویی به دنبال درمان ضد سل بود. که این اختلاف ممکن است به دلیل تعداد زیاد موارد خارج ریوی در مطالعه Marzuki و همکاران باشد.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که تنها عامل خطر قابل ملاحظه ایجاد هیپاتیت دارویی به دنبال درمان ضد سل در مطالعه ما سن بالاتر از ۶۵ سال بود. به همین دلیل لازم است این دسته از بیماران تحت بررسی منظم علایم بالینی و آزمایشگاهی هیپاتیت دارویی قرار گیرند در عین حال با توجه به شیوع قابل ملاحظه هیپاتیت دارویی در بیماران مسلول که در مطالعه ما نیز نزدیک به ۱۰ درصد بود، پیشنهاد می شود تغییرات آنتیمی این بیماران با دقت بیش تری پی گیری شود. در عین حال از محدودیت های مطالعه ما تعداد بیماران مبتلا به سل خارج ریوی و یا درمان شده با درمان غیر از درمان استاندارد بود که با افزایش تعداد نمونه در مطالعات آینده امیدواریم اصلاح شود.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

که توسط Marzuki و همکاران در سال ۲۰۰۸ در مالزی انجام شده بود میزان شیوع هیپاتیت دارویی در بیماران مسلول تحت درمان ۹/۷ درصد گزارش شد (۱۴). با این حال در مطالعه ای که توسط Shigeto در سال ۲۰۰۷ در ژاپن انجام شد میزان آسیب کبدی ناشی از داروهای ضد سل کم تر از ۱ درصد گزارش شد (۱۵). این اختلاف زیاد می تواند ناشی از متفاوت بودن سن ابتلا به سل در کشورهای مختلف باشد و این که بروز هیپاتیت دارویی با افزایش سن مرتبط است و یا می تواند ناشی از سایر عوامل زمینه ای مؤثر باشد. به این ترتیب که این عوامل زمینه ای در کشورهایی که میزان هیپاتیت دارویی ناشی از درمان بالاتر است تأثیر و نقش بیش تری دارد زیرا در کشورهای در حال توسعه اندمیک بودن هیپاتیت ویروسی ممکن است با افزایش بروز هیپاتیت دارویی همراه باشد (۱۶).

در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین جنسیت و هیپاتیت دارویی دیده نشد ($p=0/104$). در مطالعه افشاریان و همکاران در کرمانشاه نیز شیوع هیپاتیت دارویی احتمالی به دنبال درمان سل در دو جنس یکسان بود (۱۱) این در حالی است که در برخی از مطالعات خارجی از جمله مطالعه Shakya و همکاران (۱۷) و مطالعه Dossing و همکاران (۱۸)، جنسیت به عنوان عامل زمینه ساز بروز هیپاتیت دارویی مطرح شده است. با توجه به تفاوت مطالعات انجام شد در جامعه ایرانی و جوامع دیگر نیاز به بررسی بیش تر در این زمینه وجود دارد.

در مطالعه حاضر بیش ترین شیوع هیپاتیت دارویی ناشی از درمان سل در بیماران بالای ۶۵ سال مشاهده شد و ارتباط معنی داری بین گروه سنی و هیپاتیت دارویی وجود داشت ($p=0/012$). در مطالعه افشاریان و همکاران در کرمانشاه نیز میانگین سنی بیمارانی که دچار عارضه شده بودند، بیش تر از بیماران بدون عارضه

References

1. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles

of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2011. p. 1006-1036.

2. Shakya R, Subba B. Recommendation against the Use of Rifampine and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis infection. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52(31): 735-739.
3. Kopanoff DE, Snider de Jr, Caras GJ. Isoniazide related hepatitis: a U.S Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117(6): 991-1001.
4. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity Associated with Isoniazid Preventive Therapy. *JAMA* 1999; 281(11): 1014-1018.
5. Lobue PA, Moser KS. Use of Isoniazid for Latent Tuberculosis infection in a public health clinic. *AMJ Respir Crit Care Med* 2003; 168(4): 443-447.
6. Chan CH, Or KK, Cheung W, Woo J. Adverse drug reactions and outcome of elderly patients on antituberculosis chemotherapy with and without rifampicin. *J Med* 1995; 26(1-2): 43-52.
7. Fernandez-Villar A, Sopena B, Vazquez R, Ulloa F, Fluiters E, Mosteiro M, et al. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2003; 36(3): 293-298.
8. Patel PA, Voigt MD. Prevalence and interaction of hepatitis B and latent Tuberculosis in Vietnamese immigrants of The USA. *Am J Gastroenterol* 2006; 97(5): 1198-1203.
9. Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(6): 724-732.
10. Mohammad Zadeh M, Behnaz F. Incidence of drugs associated with Hepatitis and risk factors in TB patients treated at Yazd health centers. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 1998; 6(2): 19-15 (Persian).
11. Afsharian M, Meigouni SS, Janbakhsh A, Mansouri F, Vaziri S, Sayyad B, et al. Prevalence of Probable Drug-Induced Hepatitis following the Treatment of Tuberculosis in Kermanshah Sina Hospital (1996–2004). *Behbood* 2007; 11(3): 331-338 (Persian).
12. Xia YY, Zhan SY. Systematic review of anti-tuberculosis drug induced adverse reactions in China. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007; 30(6): 419-423.
13. Babalik A, Arda H, Bakırcı N, Ağca S, Oruç K, Kızıldağ S, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks* 2012; 60(2): 136-144.
14. Marzuki OA, Fauzi AR, Ayoub S, Kamarul Imran M. Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. *Singapore Med J* 2008; 49(9): 688-693.
15. Shigeto E. Survey of anti-tuberculosis drug-induced severe liver injury in Japan. *Kekkaku* 2007; 82(5): 467-473.
16. International Union against Tuberculosis. Efficacy of various duration of Isoniazide preventive therapy for tuberculosis: five years of follow up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60(4): 555-565.
17. Shakya R, Subba B, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicine and assessment of risk factors. *Ann Pharmacotherapy* 2004; 38(6): 1074-1079.
18. Dossing M, Wilcke JT, Askgaard DS, Nybo. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11 year study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77(4): 335-340.
19. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side effects of Isoniazide, Rifampin and Pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respi J* 1996; 9(10): 2026-2030.