



Pre Eliminary Study

Pengaruh Pemberian *First Line Drug Antituberculosis* Terhadap Jumlah *Hydropic Swelling* Pada Sel Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) Yang Diinduksi Selama dua Minggu

Thontowi Djauhari Nur Subchi

**Mahasiswa Program Doktor Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Airlangga Fakultas Kesehatan Masyarakat
Alamat Kampus C Mulyorejo Surabaya**

Email : thontowi@umm.ac.id

Diterima : 15 April 2019. Perbaikan : 5 Mei 2019. Diterbitkan : 29 Juni 2019

DOI : : <https://doi.org/10.22219/sm.Vol15.SMUMM1.8484>

ABSTRAK

Konsumsi *First Line Drug Antituberculosis* menyebabkan gangguan hati diakibatkan oleh stress oksidatif, sehingga dapat menyebabkan kerusakan hati yang dapat dilihat pada peningkatan jumlah *hydropic swelling* pada sel hepar tikus. Penelitian ini adalah penelitian pendahuluan dengan memberikan *First Line Drug Antituberculosis* selama dua minggu. Untuk mengetahui pengaruh *First Line Drug Antituberculosis* terhadap jumlah *hydropic swelling* sel hati pada tikus putih jantan yang diinduksi selama dua minggu. Penelitian ini menggunakan metode penelitian *True experimental* dengan *post test only control group design*. menggunakan 10 tikus dalam 2 kelompok, kontrol positif (diinduksi *First Line Drug Antituberculosis*), kontrol negatif (tidak diinduksi obat). Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada perlakuan antara K- dan K+ dengan menggunakan uji t tidak berpasangan, dengan hasil signifikansi *t- test* ($p < 0,05$). Kesimpulan yang didapatkan ada pengaruh pemberian *First Line Drug Antituberculosis* (pirazinamid, etambutol, Isoniazid, Rifampicin) terhadap jumlah *hydropic swelling* pada sel hati tikus putih jantan (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) yang diinduksi selama dua minggu.

Kata Kunci: *hydropic swelling, First Line Drug, Antituberculosis.*

ABSTRACT

*First Line Drug Consumption Antituberculosis causes liver disorders caused by oxidative stress, so it can cause liver damage which can be seen in the increase in the amount of hydropic swelling in rat liver cells. This research is a preliminary study by giving First Line Drug Antituberculosis for two weeks. To determine the effect of First Line Drug Antituberculosis on the number of liver cell hydropic swelling in male white rats induced for two weeks. This study used the True experimental research method with post test only control group design. using 10 rats in 2 groups, positive controls (induced by First Line Drug Antituberculosis), negative controls (not drug-induced). The results of this study indicate a significant difference in the treatment between K- and K + by using the unpaired t test, with the results of the significance of the t-test ($p < 0.05$). The conclusions obtained were the effect of giving First Line Drug Antituberculosis (pyrazinamide, ethambutol, Isoniazid, Rifampicin) to the amount of hydropic swelling in the liver cells of male white rats (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) induced for two weeks.*

Keywords : *hydropic swelling; First Line Drug; Antituberculosis.*

PENDAHULUAN

Reaksi obat yang merugikan atau dikenal dengan *Adverse drug reactions* (ADR) obat anti-TB lini pertama bervariasi dari 80% hingga 85%. Terjadinya ADR dipengaruhi oleh berbagai faktor mulai dari gangguan pencernaan ringan hingga hepatotoksisis (Abhijeet et al., 2015, Dhingra *et al.*, 2011). Organisasi Kesehatan (WHO) telah mendefinisikan (ADR) sebagai “ Respons terhadap obat yang berbahaya yang tidak diinginkan, dan yang terjadi pada dosis yang biasa digunakan untuk profilaksis, diagnosis, atau terapi penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologis (WHO., 2018).

Saat ini pengobatan yang direkomendasikan untuk kasus baru TB yang rentan terhadap obat adalah rejimen empat obat lini pertama: Rifampicin (R), Isoniazid (H), Pyrazinamide (Z) dan Ethambutol (E) (WHO, 2018). Durasi yang lama dari pengobatan RHZE berpotensi menyebabkan reaksi obat yang merugikan seperti hepatotoksisis. Reaksi yang merugikan ini sebagian besar terjadi pada tiga bulan pertama pengobatan (Tak *et al.*, 2009). Hepatotoksisitas yang diinduksi oleh obat antituberkulosis dapat menyebabkan morbiditas toksisitas menghambat kepatuhan pasien terhadap terapi dan Isoniazid, pirazinamid dan rifampisin, berpotensi menyebabkan hepatotoksisitas (Yew *et al.*, 2018)

Peningkatan sementara enzim hati (SGOT-SGPT) dapat terjadi selama fase pengobatan dengan rifampicin namun akan kembali normal pada terapi berikutnya (Garg dan Tandon, 2001., Kuers *et al.*, 1997). Beragam faktor-faktor yang mempengaruhi hepatotoksisitas selama pengobatan dengan obat anti TB termasuk usia tua, riwayat penyakit hati dan penggunaan alkohol yang berlebihan (Rom dan Garay 2004). Diketahui Isoniazid berisiko lebih tinggi pada kejadian hepatotoksisitas (Ohno *et al.*, 2000 dan Huang *et al.*, 2002).

Efek hepatotoksik dari Rifampicin dan Isoniazide sangat meningkat (Garg dan Tandon, 2001) sedangkan kerusakan hati akibat Pyrazinamide terkait dengan jumlah dosis dan lamanya pemberian akan menyebabkan predisposisi hepatotoksisitas yang mempengaruhi sebanyak 15% pasien pada pemberian 40-50mg / kg setiap hari (Heifets, 1999). Dosis yang dianjurkan saat ini 15-30mg / kg, namun, risiko hepatotoksisitas secara signifikan lebih kecil. Karena frekuensi hepatotoksisitas pada pasien yang menerima Pyrazinamide dalam dosis 25-35mg / kg bersama

dengan Rifampicin dan Isoniazid ditemukan relatif sama di antara mereka yang hanya menerima Rifampicin dan Isoniazid (Steele dan Des, 1988. Pilheu, *et al.*, Zierski dan Bek., 1980).

Kombinasi isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol yang digunakan selama minimal 6 bulan telah menjadi terapi standar untuk TB yang peka terhadap obat (TB) selama lebih dari 30 tahun (Fox *et al.*, 1999) Peningkatan enzim hati dan kerusakan hati yang diinduksi obat (DILI) adalah komplikasi yang diketahui untuk rejimen ini. Mereka menyebabkan morbiditas pasien, penghentian pengobatan menyebabkan kejadian putus pengobatan sehingga menyebabkan kesembuhan menurun (Tostmann *et al.*, 2008 dan Devarbhavi., 2011) Tingkat peningkatan enzim hati yang dilaporkan pada terapi standar bervariasi antara 5% dan 30% (Tost *et al.*, 2005, Saukkonen *et al.*, 2006, Chou., 2014). Peningkatan dari fungsi hati dan risiko dikaitkan dengan penyakit hati yang sudah ada sebelumnya seperti penggunaan alkohol, wanita dan bertambahnya usia (Teleman *et al.*, 2002, Yee *et al.*, 2003, Shin *et al.*, 2014).

Tiga minggu setelah memulai pengobatan, peningkatan *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST), masing-masing, 136 dan 89 UI / L, dan deskuamasi *palmoplantar* pertama kali terdeteksi, dengan peningkatan lebih lanjut (ALT 281 IU / L dan AST 186 IU / L) pada minggu ke 5 pengobatan, yang mengarah ke gangguan skema klasik (Maria *et al.*, 2017). Gangguan Fungsi hati bervariasi dari transien ringan peningkatan ALT dan AST, biasanya tanpa gejala, menjadi akut hepatitis atau bahkan gagal hati (Saukkonen *et al.*, 2006). Risiko hepatotoksisitas sekitar 33% dalam beberapa studi, dan itu dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti rejimen obat, usia, konsumsi alkohol, malnutrisi, HIV bersamaan, dan hepatitis B atau C infeksi kronis, disarankan peningkatan 3 hingga 5 kali transaminase serum, obat hepatotoksik harus dihentikan, (Saukkonen *et al.*, 2006, Tostmann *et al.*, 2008).

Obat TB lini pertama yang biasa diberikan, memberikan reaksi merugikan yang menyebabkan hepatotoksis paling serius adalah isoniazid (Wang *et al.*, 2016). Metabolit INH akan dikonversi menjadi senyawa toksik oleh CYP450 dan akan menghasilkan radikal bebas (Preziosi., 2007) dan menyebabkan hepatotoksisitas (Bando *et al.*, 2011. Jahan *et al.*, 2015). Penggunaan Rifampisin akan memperburuk keadaan akibat CYP450 menghasilkan metabolit yang dihasilkan dari *hidralazijn* (Tostmann *et al.*, 2008) yang akan menyebabkan hepatotoksisitas dengan bilirubin akan berkompetisi melintasi sel hati dan hiperbilirubinemia terkonjugasi atau tak terkonjugasi yang sering terjadi pada hepatitis kronis (Gond, dan S. Khadabadi, 2008). Penggunaan Pirazinamid menunjukkan perubahan pada nikotinamid kadar asetil dehidrogenase dalam hati yang menghasilkan pembentukan spesies radikal bebas (Sarita *et al.*, 2015). Stres oksidatif adalah salah satu mekanisme utama terbentuknya radikal bebas yang dikaitkan dengan obat antituberkulosis yang menyebabkan hepatotoksisitas dan kerusakan hati (Chen *et al.*, 2011).

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian *First Line Drug anti tuberculosis* selama dua minggu terhadap fungsi hati dengan melihat gambaran sel hati dengan melihat jumlah *hydropic swelling* sel hati.

PEMBAHASAN

Penelitian pendahuluan ini menggunakan *True experimental* dengan *post test only control group design*. menggunakan 10 tikus dalam 2 kelompok, kontrol positif (diinduksi *First Line Drug Antituberculosis*), kontrol negatif (tidak diinduksi obat). Induksi *First Line Drug Antituberculosis* terdiri dari (R) Rifampici, H (Isoniazid), Z (Pyrazinamid), E (Etambutol) yang diberikan sesuai dosis terapi umumnya dan diberikan selama dua minggu berturut-turut. Dosis terapi pada manusia dikonversikan dengan Laurent Bacharac (1964)

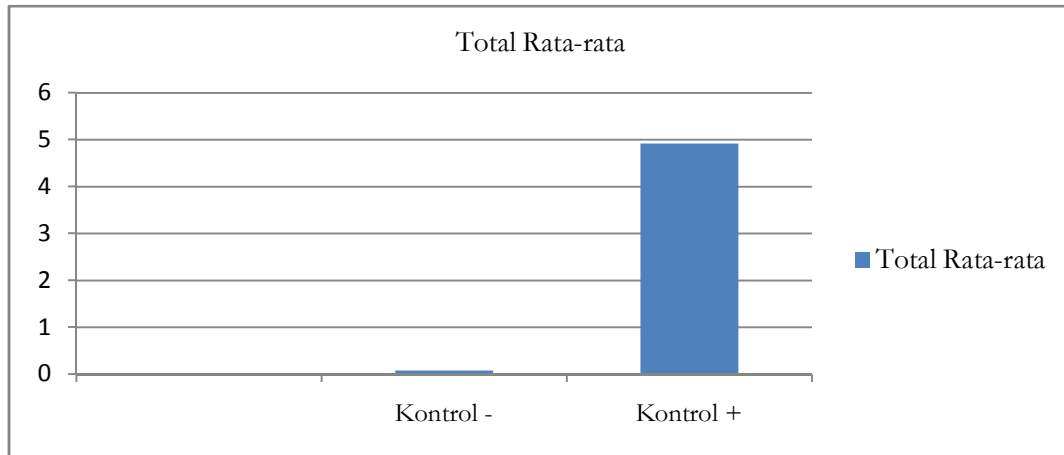
Setelah dua minggu tikus diperiksa hati dengan melihat Jumlah *hydropic swelling* yang ditandai dengan perubahan vakuola dari sel *hepatosit* yang membesar dan membengkak, sehingga sitoplasmanya terlihat jelas, perubahan ini akan diwarnai dengan HE dan diamati dengan mikroskop cahaya dengan pebesaran 1000x kemudian dihitung jumlah selnya dalam 5 lapang pandang. Skala variabel yang digunakan adalah numerik (ratio).

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan histopatologi sel hepar tikus tampak *hepatosit* yang mengalami *hydropic swelling* pada tiap kelompok kontrol dan perlakuan seperti pada tabel dan gambar dibawah ini :

Tabel 1. Rata-rata Jumlah Sel *Hydropic Swelling*

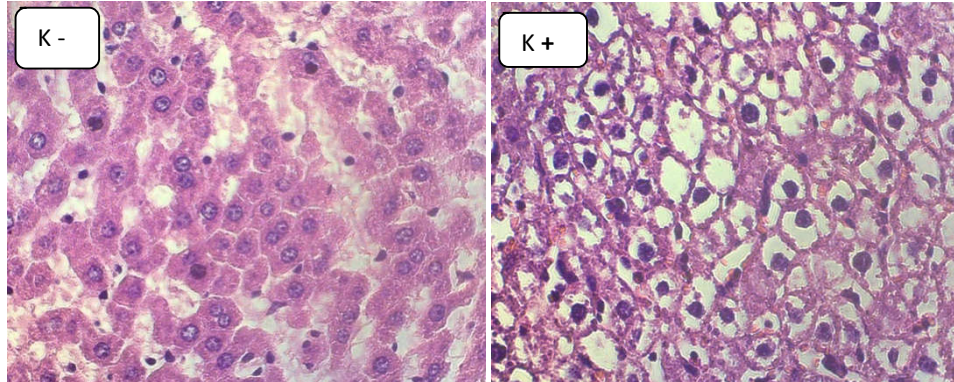
| Perlakuan | Rata-rata Ulangan | | | | | Total Rata-rata |
|-----------|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Kontrol - | 0,2 | 0 | 0 | 0,2 | 0,2 | 0,08 |
| Kontrol + | 4,8 | 4,6 | 3,8 | 5,2 | 4,4 | 4,92 |



Gambar 1. Rerata jumlah *hydropic swelling*

Uji t Tidak Berpasangan dilakukan untuk membuktikan adanya perbedaan yang bermakna pada perlakuan antara K- dan K+ dengan menggunakan uji t tidak berpasangan. Berdasarkan hasil uji komparatif t tidak berpasangan, nilai signifikansi jumlah *hydropic swelling* adalah $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan atau kontrol positif dan kelompok kontrol negatif.

Berikut ini adalah hasil gambaran histopatologi hepar, gambar kanan menunjukkan sel yang mengalami *hydropic swelling*.



Gambar 2. Gambaran Histopatologi Sel hati Tikus. Tampak *hydropic swelling* pada sel hepar paling banyak pada gambar K+ (kontrol positif), ditandai dengan inti bulat ditengah, sitoplasma pucat, terkesan putih di sekitar inti *hepatosit*. ditandai dengan panah berwarna hitam. Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (HE). Mikroskop Cahaya Perbesaran 1000x.

Penelitian *Pre eliminary study* ini merupakan penelitian eksperimental (*true experiment design*) dengan rancangan penelitian *post test only control group design* untuk membuktikan pengaruh pemberian *First Line Drug Antituberculosis* selama dua minggu terhadap jumlah *hydropic swelling* sel hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus strain wistar*). Hasil penelitian menunjukkan pemberian *First Line Drug Antituberculosis* selama dua minggu dapat meningkatkan jumlah *hydropic swelling* sel hepar

dibandingkan dengan jumlah *hydropic swelling* pada kelompok kontrol (-) yaitu kelompok tikus putih yang tidak di induksi obat *First Line Drug Antituberculosis* selama dua minggu.

Peningkatan jumlah *hydropic swelling* sel hepar diduga terjadi akibat proses inflamasi dari paparan secara terus menerus obat anti tuberkulosis selama dua minggu. Pemberian obat tersebut menyebabkan akumulasi zat dalam tubuh. Proses akumulasi dari suatu obat dapat terjadi karena obat tidak mengalami proses metabolisme secara sempurna atau obat tersebut menghasilkan metabolit yang membutuhkan waktu yang cukup lama untuk bisa tereliminasi dari tubuh. Obat yang diberikan menghasilkan metabolit, yaitu pirazinamid menghasilkan asam hidropirazinoat, etambutol menghasilkan 10% metabolit berupa derivat aldehid dan asam karboksilat (Katzung, 2013).

Senyawa asing bagi tubuh disebut Xenobiotik. Obat yang masuk dalam tubuh melalui per oral, melalui proses farmakokinetik, mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Untuk mencegah efek yang tidak diinginkan dari penggunaan obat, maka obat akan mengalami reaksi metabolisme dengan tujuan untuk membuat obat lebih mudah untuk tereksresi dari tubuh sehingga efek obat tidak lagi muncul (Niruri dan I Made, 2006). Obat di metabolisme di hati (Boyer, *et al*, 2012). Hati merupakan sekumpulan sel yang bereaksi secara kimiawi dengan laju metabolisme yang tinggi, saling memberikan substrat dan energi dari satu sistem metabolisme ke sistem metabolisme yang lain, mengolah dan menyintesis berbagai zat yang diangkut ke daerah tubuh lain, dan menyelenggarakan sejumlah besar fungsi metabolisme lain (Guyton and Hall, 2016). Reaksi metabolisme terdiri dari fase I dan fase II. Reaksi fase I terdiri dari oksidasi, reduksi, dan hidrolisis, yang mengubah obat menjadi lebih polar, dengan akibat menjadi lebih inaktif, lebih aktif atau kurang aktif. Sedangkan reaksi fase II merupakan reaksi konjugasi dengan substrat endogen. Obat yang telah mengalami metabolisme xenobiotik, kemungkinan akan mengalami 2 perubahan, yaitu menjadi metabolit reaktif atau metabolit nontoksik. Apabila terbentuk metabolit yang reaktif, spesies reaktif dari obat dapat berikatan dengan protein dan mengubah antigenisitasnya (Niruri dan I Made, 2006).

Penumpukan bahan-bahan toksik dalam parenkim hati dapat melukai sel hepatosit dan menyebabkan terjadinya perubahan histopatologis yang bervariasi (Himawan, 1992). Kerusakan hati akibat senyawa kimia ditandai dengan lesi biokimiawi yang memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur. Beberapa perubahan struktur hati akibat senyawa kimia yang dapat tampak dalam pengamatan mikroskopis seperti, radang, fibrosis, degenerasi, dan nekrosis (Kasno, 2003). Metabolit reaktif yang mampu berinteraksi dengan makromolekul seluler, seperti protein, lemak, dan asam nukleat akan menyebabkan disfungsi protein, peroksidasi lipid, kerusakan *Deoxyribose Nucleic Acid* (DNA), reaksi imunologi, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan gangguan pembentukan ATP. Gangguan fungsi seluler ini pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel dan gagal hati (Loho, 2014). Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Inti sel yang mati terlihat lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Inti menjadi lebih padat dan kemudian sel menjadi eosinofilik (kariolisis) (Kasno, 2003). Sebelum proses

nekrosis merupakan proses degenerasi sel atau *hydropic swelling* yaitu penampakkannya menjadi pucat dan bengkak karena penumpukan cairan. *Hydropic swelling* ini umumnya disebabkan karena gangguan metabolisme seperti hipoksia atau toksisitas (Rojko, 1996).

KESIMPULAN

Kesimpulan hasil dari penelitian ini, didapatkan induksi *First Line Drug Antituberculosis* selama dua minggu selama dua minggu dapat menyebabkan peningkatan jumlah *hydropic swelling* pada sel hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus strain Wistar*).

DAFTAR PUSTAKA

- Boyer TD, Manns MP & Sanyal AJ, 2012. *Zakim and Boyer's HEPATOLOGY A Text Book of Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier saunders [online],tersedia dari: <https://www.sciencedirect.com/science/book/9781437708813>.
- Chou H, Lin S, Chen W, Ke W, Chao P, Hsiao F. Monitoring liver function among patients who initiated anti-tuberculosis drugs in Taiwan, 2000–2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1245–51.View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Devarbhavi H. Antituberculosis drug-induced liver injury: current perspective. *Trop Gastroenterol*. 2011;32:167–74.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:S231–79.
- Garg PK, Tandon RK. Antituberculosis treatment induced hepatotoxicity (in) Sharma SK, Mohan A, editors *Tuberculosis*. 1st ed. New Delhi : Jaypee:2001:p-500-06.
- Guyton AC & Hall JE, 2016, *Text Book of Medical Physiologi*, 13th ed, Elsevier, USA.
- Heifets LB. Antimicrobial agents: Pyrazinamide. In: Yu VL, Merigan TC,Barriere SL. eds. *Anti-microbial therapy and vaccines*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999:668-676.
- Himawan, S. 1992. *Patologi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. hlm. 86.
- Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002;35:883-889
- Isoniazid. In: Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, et al. *The use of antibiotics*, 5th ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997;1179-1210.

- Kasno, P. A. 2008. *Patologi Hati dan Saluran Empedu Ekstra Hepatik*. Semarang: Balai Penerbit Universitas Diponegoro
- Katzung, Bertram. 2013. *Farmakologi dasar dan klinik. 10th ed*. Jakarta : EGC. pp. 1171-1193.
- Laurence DR and Bacharach AL. 1964. Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. Academic Press. London and New York. pp: 135-79.
- Loho IM, Hasan I, 2014, *Drug-Induced Liver Injury - Tantangan dalam Diagnosis*, CDK-214/ Vol. 41 ,No. 3, Jakarta , IDI [online], http://www.kalbemed.com/Portals/6/04_214CME_Drug_Induced%20Liver%20Injury%E2%80%93Tantangan%20dalam%20Diagnosis.pdf
- Maria Adriana Rangel, Isabel Pinto Pais, Raquel Duarte, Isabel Carvalho 2017. Case Report Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury with Autoimmune Features: Facing Diagnostic and Treatment Challenges. Volume 2017, Article ID 5741896, 4 pages <https://doi.org/10.1155/2017/5741896>.
- Niruri dan I Made, 2006. *Buku Ajar Toksikologi Umum*. Bali: Univetsitas Udayana.
- Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I, et al. Slow Nacetyltransferase 2 genotype affects the incidence of Isoniazid and Rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:256-261.
- Pilheu JA, DeSalvo MC, Koch O. Liver alterations in antituberculosis regimens containing Pyrazinamide. *Chest* 1981;80:720-724.
- Rojko, JL dan Hall WC ,1996. New Issues and Methodologies in Hepatic Injury and Repair, Pubmed, Vol 24, pp. 4-12, [online], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839276>
- Rom WN & Garay SM. *Tuberculosis Philadelphia* : Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:935–52.View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Saukkonen, D. L. Cohn, R. M. Jasmer et al., “An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 174, no. 8, pp. 935–952, 2006.
- Shin HJ, Lee HS, Kim YI, Lim SC, Jung JP, Ko YC, et al. Hepatotoxicity of anti-tuberculosis chemotherapy in patients with liver cirrhosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:347–51.View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Steele MA, Des Prez RM. The role of Pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 1988;94:842-844.

- Teleman MD, Chee CBE, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:699–705. PubMedGoogle Scholar
- Tost JR, Vidal R, Caylà J, Díaz-Cabanela D, Jiménez A, Broquetas JM, et al. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:534–40.
- Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange W, Van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:192–202.
- Tostmann, M. J. Boeree, R. E. Aarnoutse, W. C. M. de Lange, A. J. A. M. van der Ven, and R. Dekhuijzen, “Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 23, no. 2, pp. 192– 202, 2008
- WHO, 2017, *Global Tuberculosis Profile*, s.l, WHO [online], <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf?sequence=1>.
- Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1472–7. View ArticlePubMedGoogle Scholar
- Zierski MB, Bek E. Side effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled clinical study. *Tubercle* 1980;61:41-49.