

RİFAMPİSİN VE HEPATOTOKSİSİTE

RIFAMPICIN AND HEPATOTOXICITY

Uğur GÖNLÜĞÜ R İbrahim AKKUR T

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

Anahtar sözcükler: Rifampisin, hepatotoksisite, bilirubin

Key words: Rifampicin, hepatotoxicity, bilirubin

ÖZET

Safraya yüksek derecede afinite gösteren bir antibiyotik olan rifampisin antitüberküloz tedavide değerli bir ilaçtır. Toksikitesi esas olarak hepatik ve immünolojiktir. Bununla beraber rifampisin nadiren ciddi toksisiteye neden olmaktadır. Bilirubinün karaciğerce alımını ve atılımını bozduğundan, kullanımının ilk 2-3 haftası esnasında plazma konjuge ve ankonjuge bilirubin düzeylerini yükseltebilir. Tedavi başladığında karaciğer enzimlerinde ve plazma bilirubininde yükselik meydana gelebilir ancak bunlar çoğunlukla geçici olup ilacın kesilmesini gerektirmez. Biz bu yazımızda rifampisin neden olduğu hepatotoksisiteyi inceledik.

GİRİŞ ve TARİHÇE

Streptomisin 1944 yılında klinik kullanıma girmesinden önce tüberkülozda tedavisi; yatak istirahati, güneş kürleri ve bazı cerrahi yaklaşımlar ile sınırlıydı. Ardından 1952 yılında para-amino salisilik asit, 1953 yılında ise izoniazid kullanıma girmiştir. Bununla beraber 1966 yılında Fransa'da rifampisin keşfi, tüberküloz tedavisi süresini hem kısaltmış hem de tüberkülozun tamamı yakın tedavisi mümkün hale gelmiştir. Tüberküloz tedavisi rejiminde, izoniazid veya morfozinamid yoksa tedavi en az 9 ay, rifampisin yoksa en az 12 ay sürdürülmelidir (1).

SUMMARY

Rifampicin, a highly cholephilic antibiotic, is a valuable drug for antituberculous therapy. Its toxicity is predominantly hepatic and immunologic. However, rifampicin rarely causes serious toxicity. It impairs hepatic uptake and excretion of bilirubin; plasma conjugated and unconjugated bilirubin levels may be elevated during the first 2-3 weeks of dosing. Rises in plasma bilirubin and hepatic enzymes may occur when treatment starts but are often transient and not necessarily an indication for stopping the drug. We reviewed rifampicin-induced hepatotoxicity in this paper.

Rifampisin bakterisidal bir ajan olup hem intrasellüler hem de ekstrasellüler tüberküloz basililerine etkilidir. Kazeöz foküse, makrofajlara ve seröz zarlara penetre olabilen rifampisin karaciğerde metabolize edilip safra ile atılmaktadır. Antitüberküloz ilaçların insanda kullanımını sınırlayan temel engel hepatotoksisitedir. Diğer yandan (belki streptomisin hariç) hemen tüm antitüberküloz ilaçlar hepatite neden olabilmektedir (1,2). Tüberküloz tedavisindeki major hepatotoksinler izoniazid ve pirazinamid iken rifampisin ve etambutolün nadiren hepatotoksisite yaptığı veya hiç yapmadığı kabul edilmektedir (3).

Hepatotoksiste geliştiğinde antitüberküloz ilaçlar kesilmeli ve daha sonra doz yavaş yavaş artırılarak kullanıma sokulmalıdır (4). Diğer yandan ülkemizde HBsAg pozitifliğinin %6.5 ve HBV maruziyetinin %32.8 olması da (5) viral hepatitin antitüberküloz ilaçlara atfedilen hepatotoksisteyi artırabileceğini göstermektedir (6).

Antitüberküloz ilaçların hepatotoksik etkisinden bahseden pek çok yayın bulunmakla beraber rifampisine spesifik hepatotoksiste ile ilgili çok az araştırma yazısı mevcuttur. Literatürde rifampisine atfedilen hepatotoksisteler incelendiğinde de bunların çoğunun aslında rifampisini değil rifampisin-izoniazid kombinasyonunu ilgilendirdiği dikkati çekmektedir (7). Hatta Lancet dergisinde "rifampicin hepatitis" diye başlık atılan bir makaledeki 11 olgunun hepsinin izoniazid+rifampisin aldığı görülmüştür (8). Türkçe literatürde bulunmadığından bu yazımızda rifampisine spesifik hepatotoksisteyi gözden geçirmeyi amaçladık.

Rifampisinin yan etki spektrumu

Rifampisinin birkaç majör yan etkisi vardır. Bunlardan en önemlileri hepatik ve immünolojik olanlardır. Rifampisin alımını takibeden yakınmalar (bulantı, kusma, ateş, üşüme-titreme, artralji, myalji) çoğu zaman bir anafilaktik şoku andırmaktadır. Bazen cilt döküntüleri, lökopeni, trombositopeni, hemolitik anemi ve akut böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Bu reaksiyonlar immünolojik bir mekanizma üzerinden meydana gelmekte olup dozdan ziyade intermittant tedavi gibi düzensiz ilaç alımları esnasında ortaya çıkmaktadırlar (1). Poole ve ark. (9) rifampisine bağlı yan etkilerin gözlemlendiği 11 olgunun 9'da anti-rifampisin antikorlarını göstermişlerdir. Sors ve ark. (10) ise bir olguda anti-rifampisin antikorlarının IgM yapısında olduğunu bildirmişlerdir.

Rifampisine bağlı hepatik toksiste ise daha çok doz ile ilişkili olup zeminde bir karaciğer hastalığı olanlarda daha sık gözlenmektedir (11). Antitüberküloz tedavi alan bir olguda, transaminazlarda minimal artışa bilirubin artışı da eşlik ediyorsa

rifampisinden şüphelenilmelidir (12). Rifampisin hepatotoksistesinin klinik spektrumu transaminaz yüksekliğinden fatal hepatik nekroza kadar değişebilmektedir. Rifampisin alan olguların % 5-10'da serum karaciğer enzimlerinde yükseklik meydana gelmektedir. Ancak bu yükseklik olguların çoğunda kendiliğinden düzelmekte ve ilacın kesilmesini gerektirmemektedir (13). Rifampisin bilirubini yükseltmeden izole bir transaminaz yüksekliği yapabilir (14). Bu transaminaz yüksekliği genellikle ılımlı bir düzeyde olmakla beraber bazen 1000 ünitenin üzerine çıkabilir (15). Rifampisin, alkalen fosfataz, ornitin karbamil transferaz düzeylerini artırabilir. Safra tuz ve pigmentlerinin serum düzeyini artırırken protrombinin düzeyini düşürür (16).

Tüberküloz tedavisinde rifampisini tek başına kullanmak, hızlı direnç gelişimi nedeniyle doğru ve etik değildir. Ancak literatürde nadirde olsa rifampisin monoterapilerine rastlanmaktadır. En az iki ay süreyle 450 mg/gün ve üzerinde rifampisin kullanan 525 akciğer tüberkülozlu olgudan 215'i sadece rifampisin alırken 310'u diğer antitüberküloz ilaçları da kullanmıştır. Hepatotoksiste (transaminaz veya bilirubin yüksekliği) 215 olgunun üçünde ve 310 olgunun altısında gelişmiştir. Bu yayında atfedilen başka bir çalışmada ise (16) kombine antitüberküloz tedavi alan 536 olgunun 5'nde hiperbilirubinemi ve 14'de 100 üniteyi aşan transaminaz değerleri saptanmış iken sadece rifampisin monoterapisi yapılan 212 olgunun hiçbirinde transaminaz veya bilirubin düzeylerinde anormallik saptanmamıştır. Günümüzde de tedavi başarısını olumlu etkilediği, yan etki insidansını ya da mortaliteyi anlamlı ölçüde değiştirmediği için rifampisinin antitüberküloz tedavi rejiminden çıkarılması önerilmemektedir (2).

Rifampisinin hepatotoksik etkisi konusunda literatürde pek çok çelişkili yayın mevcuttur. Tüberküloz oluşturulmuş kobaylar 20-30-40 mg/kg/gün rifampisin ile 1 ay tedavi edilmiş, bir ayın sonundaki histolojik incelemede hepatositlerde bozukluk olmadığı ancak dokuda enflamatuar bir infiltratın olduğu bildirilmiştir (16). Literatürdeki

çelişkili yayınların bir nedeni, rifampisin karaciğeri hem iyileştirici hem de bozucu potansiyeli beraberce taşıması olabilir. Rifampisin bazı mikrozomal enzimlerin (oksidazlar) artmasına neden olmaktadır. Bu enzim sistemi pek çok ilacı sülfat, glukuronat gibi kimyasallar ile konjuge ederek üriner atılım yollarını da hızlandırmaktadır (17). Rifampisin karaciğerde dezasetilasyon ile metabolize olmaktadır. Dolayısıyla bu etki rifampisinin bizzat kendisi için de geçerlidir. Capelle ve ark. (14) rutin rifampisin kullanan olgularda serum rifampisin düzeylerinin progresif olarak azaldığını gözlemişlerdir.

Hepatotoksistede izoniazid-rifampisin kombinasyonu

Farede 15 ve 30 mg/kg/gün rifampisin 14 gün verildiğinde karaciğerde ultrastrüktürel hasar oluşmamış ancak buna ek olarak 5 mg/kg izoniazid verildiğinde hücresel dejenerasyon ve steatozun meydana geldiği gözlenmiştir (16). İzoniazid ile kombine edildiğinde, rifampisin daha erken ve daha sık (2-4 kat) karaciğer hasarı yapabilir, transaminaz ve alkalen fosfataz değerleri daha fazla yükselebilir (2,16). İzoniazid vücutta asetil-izoniazid izonikotinik asit + monoasetil hidrazin'e dönüşmektedir. Rifampisin, izoniazidin metabolizmasını stimüle ederek toksik metabolit olan monoasetil hidrazin'in aşırı üretimine yol açabilir (2). Bununla beraber bu mekanizma spekülatif kalmaktadır. Çünkü rifampisin mikrozomal enzimleri indükleyerek izoniazidi de inaktive etmektedir. Diğer yandan rifampisinin tetiklediği izoniazid hepatotoksitesinin prognozu olguların büyük çoğunluğunda iyidir (3).

Gerek izoniazid gerekse rifampisine bağlı hepatotoksistede sözü sıkça geçen bir predispozan neden de zemindeki karaciğer hastalığıdır. Bununla beraber rifampisinin P450 sitokrom sistemini aktifleyici etkisi, ekzojen substratlar için olduğu kadar endojen substratlar için de geçerlidir. Rifampisin safra asitlerinin klirensini artırarak kolestatik karaciğer hastalıklarında gözlenen pruritusu iyileştirmektedir. Çeşitli nedenlerle kolestatik karaciğer hastalığı (Alağille send-

romu, progresif intrahepatik kolestatik, ekstrahepatik biliyer atrezi, kriptojenik fibrozis, primer biliyer siroz) olanlarda 4-10 mg/kg/gün dozunda ortalama 36 hafta (4-120) boyunca rifampisin monoterapisi yapılmış 32 olguda önemli bir biyokimyasal anormallik saptanmamıştır (19). Rifampisini karaciğer için masum gösteren bu çalışmanın tersine bazı araştırmacılar, kolestatik karaciğer hastalıklarında rifampisin hepatitini %7.5 oranında gözlediklerini, rifampisinin bu grup olgularda karaciğer transplantasyonu gerektirebilecek düzeyde karaciğer hasarı yapabildiğini belirtmişlerdir (20). Rifampisin, sağlıklı insanlarda karaciğer kökenli enzimleri ve bilirubini yükseltirken bu grup hastalarda alkalen fosfataz (19), transaminazlar (20) ve gamma-glutamil transpeptidaz (21) düzeylerini düşürmekte, sarılığa yol açmamaktadır (20).

Her ne kadar bazı yayınlarda %0 şeklinde bildirilse de (19) bazı yayınlarda primer biliyer sirozda rifampisine bağlı hepatit sıklığı için %12.5 gibi oranlar da verilebilmektedir (22). Sirotik zemini olanlarda rifampisin, serum protrombin düzeyini düşürerek kanama eğilimine yol açabildiğinden (23) bu tür olgularda ilacın dikkatle kullanılması gereklidir.

Rifampisin ve bilirubin metabolizması

Rifampisin portal kan akımıyla hepatosite ulaşır ve bu hücrenin apikal yüzeyinden bir takım taşıyıcı proteinler ile sitoplazmaya taşınır. Rifampisinin bu taşınma süreci enerji gerektirmediğinden pasif "uptake" mekanizmalarının rol oynadığı sanılmaktadır. Bu emilim süreci hücrenin protein içeriğiyle doğru orantılı olup rifampisin bu sayede dış ortamın 10 katı kadar konsantrasyon olur (24). Rifampisinin sitozolik proteinlere bağlanmasıyla sonra hepatosit içindeki transportu büyük ölçüde difüzyonla gerçekleşir. Metabolize olan rifampisin safra kanallıklarına boşaltılır (25). Rifampisin hepatosite girince bilirubinin hem hücreye girişini hem de çıkışını bloke etmektedir. Bu haliyle hem konjuge hem de ankonjuge bilirubinin serum düzeylerini yükseltmektedir. Rifampisin daha çok konjuge hiperbilirubinemi

yapmaktadır (14,16). Ancak rifampisine bağlı ankonjuge hiperbilirubinemi olguları da bildirilmiştir (26). Rifampisin bu etkisi nedeniyle Gilbert sendromu denilen bir bilirubin metabolizma hastalığının tanısında kullanılmaktadır. Bu sendromda bilirubini glukronidler ile konjuge eden enzim aktivitesi %25'lere düştüğünden rifampisin alımını takiben total bilirubin düzeyi hızla yükselir hatta kişi aniden sararabilir (11).

Sarılık komplikasyonu en sık tüberküloz tedavisi başlandıktan sonra 1-3 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. İntermitant tedavinin uygulandığı 1970'li

yıllarda tüberküloz tedavisine bağlı sarılık gözlenme oranı %5.2-6.3 arasında değişmekte ve olguların 1/4'ü ölmekteydi. Yalnız bu dönemde olgular 1200-1500 mg gibi yüksek dozlara maruz kalmaktaydılar. Sarılığın geçmesi genelde 8-16 gün almaktadır (16). Bugün için 10 mg/kg/gün'ün aşılmadığı dozlarda sarılık komplikasyonu rifampisin tedavisinde oldukça nadir görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda antitüberküloz tedaviye bağlı transaminaz yükseklikleri belirtilmiş fakat ne yazık ki bilirubinemi komplikasyonunun sıklığı konusunda bir bilgi verilmemiştir (27-29).

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1994; 149: 1359-74.
2. Kiter G. Tüberküloz tedavisi ve hepatotoksisite. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 259-65.
3. Durand F, Jebrak G, Pessayre D, et al. Hepatotoxicity of antitubercular treatments. Rationale for monitoring liver status. *Drug Saf* 1996; 15: 394-405.
4. Tahaoglu K, Atac G, Sevim T, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 65-9.
5. Kuru U, Senli S, Turel L, et al. Age-specific seroprevalence of hepatitis B virus infection. *Turk J Pediatr* 1995; 37: 331-8.
6. Turktaş H, Unsal M, Tulek N, Oruc O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
7. Steel MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest* 1991; 99: 467-71.
8. Scheuer PJ, Summerfield JA, Lal S, Sherlock S. Rifampicin hepatitis. A clinical and histological study. *Lancet* 1974; 1: 421-5.
9. Poole G, Stradling P, Worledge S. Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Br Med J* 1971; 3: 343-7.
10. Sors CH, Sarrazin A, Homberg JC. Accidents hémolytiques récidivants d'origine immuno-allergique au cours d'un traitement intermittent par la rifampicine. *Rev Tuberc Pneumol* 1972; 36: 405-16.
11. Murthy GD, Byron D, Shoemaker D, et al. The utility of rifampin in diagnosing Gilbert's syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1150-4.
12. O'Brien RJ. Hepatotoxic reaction to antituberculous drugs: Adjustments to therapeutic regimen. *JAMA* 1991; 265: 3323.
13. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (Suppl 3): S440-50.
14. Capelle P, Dhumeaux D, Mora M, et al. Effect of rifampicin on liver function in man. *Gut* 1972; 13: 366-71.
15. Tacquet A, Savinel E, Devulder B, Duthoit A. La rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Note préliminaire. *Acta Tuberc Pneumol Belg* 1969; 60: 529-44.
16. Pieron R, Marien C, Jagueux M. Jaundice et rifampicin. *Sem Hop* 1971; 47: 1286-95.
17. Hoensch HP, Balzer K, Dylewicz P, et al. Effect of rifampicin treatment on hepatic drug metabolism and serum bile acids in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 475-7.
18. Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest* 1991; 99: 465-71.
19. Gregorio GV, Ball CS, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Effect of rifampicin in the treatment of pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dis Child* 1993; 69: 141-3.
20. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002; 50: 436-9.
21. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Use of rifampin for severe pruritus in children with

chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 442-7.

22. Bachs L, Pares A, Elena M, et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2077-80.

23. Van Steenberg W, Vermeylen J. Reversible hypoprothrombinemia in a patient with primary biliary cirrhosis treated with rifampicin. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1525-8.

24. LaPerche Y, Graillot C, Arondel J, Berthelot P. Uptake of rifampicin by isolated rat liver cells. Interaction with sulfobromophthalein uptake and evidence for separate carriers. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 2065-9.

25. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl 1): 1-4.

26. Morere P, Bourreille J, Matray F, et al. Essais cliniques de la rifadine (rifampicine). *Rev Tuberc (Paris)* 1969; 33: 177-98.

27. Çobanlı B, Acıcan T, Ayas G, Çakır M, Zeydan E. Akciğer tüberkülozlu 1026 olgunun klinik, bakteriyolojik, radyolojik ve tedavi yaklaşımları açısından değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1994; 42: 252-6.

28. Ortaköylü G, Baloğlu I, Bahadır A ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında ortaya çıkan hepatotoksikite. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 68-72.

29. Utkaner G, Yılmaz U, Yalnız E ve ark. İzoniazid rifampin ve morfozinamid hepatotoksitesinin yaş ve cinsiyetle ilişkisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 329-35

Yazışma Adresi:

Dr. Uğur GÖNLÜGÜR
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs
Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, SİVAS
Faks: 0 346 219 12 84
E-mail: gonlugur@e-kolay.net

YAYIN KURALLARI

1. Dergimiz, İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin yılda iki kez yayınlanan yayın organıdır. Dergide ağırlıklı olarak Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi ile ilgili klinik ve deneysel araştırmalar, olgu sunuları ve yayın kurulunun isteği doğrultusunda derlemeler yayınlanır.
2. Yazılar Türkçe olarak yayınlanır. Yazıların Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğüne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir.
3. Yayın kurulu, Danışma Kurulu üyelerinin önerileri doğrultusunda yazıları yayınlamamak veya düzeltmek üzere yazara geri vermek yetkisindedir.
4. Yayınlanması istenen yazılarda şu kurallara uyulmalıdır:
 - A4 kağıdının tek yüzüne iki aralıklı olarak yazılmalı,
 - Kağıdın her bir kenarından 2 cm boşluk bırakılmalı,
 - Şekil, tablo ve kaynaklar dahil olmak üzere, klinik ve deneysel araştırmalar için 10, olgu sunuları için 5 sayfa aşılmamalıdır.
5. Gönderilen yazılara, yazar veya yazarların tümünün imzaladığı ve makalenin daha önce hiçbir dergide yayınlanmamış olduğunu belirttikleri bir yazı eklenmelidir.
6. Yazılar, toplam üç nüsha olarak gönderilmeli, bunların ikisinde yazar isimleri ve çalıştıkları merkezler bulunmamalıdır. Ek olarak yazıların bir kopyası 3.5 inç'lik diskette kayıtlı olarak gönderilmelidir.
7. Yayınlanan yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir.
8. Gönderilen araştırma ve olgu sunularında aşağıdaki sıraya uyulmalıdır:
 - a) **Yazı başlığı:** Türkçe ve İngilizce olmalıdır.
 - b) Yazarların meslek ünvanları kullanılmaksızın, adı ve soyadı (soyadı büyük harfler ile) yan yana yazılmalıdır.
 - c) Yazar adlarının altına, yazarların görev yerleri yazılmalıdır.
 - d) Yazı içeriği daha önce bir kongrede sunulmuş ise, bu sayfada belirtilmelidir. Örnek: "Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi'nde sunulmuştur (30 Mayıs - 2 Haziran 2001, İzmir)".
 - e) İnsan çalışmalarında Helsinki deklarasyonuna uyulup uyulmadığı ve etik kuruldan izin alınıp alınmadığı belirtilmelidir.
 - f) Sorumlu yazarın; adı-soyadı, yazışma adresi, telefon ve e-mail adresi verilmelidir.
 - g) **Özet ve Anahtar sözcükler** : Önce Türkçe daha sonra İngilizce olarak yer almalıdır. Özet, 250 kelimeyi geçmemelidir.

h) Yukarıda belirtilen içerikten sonra araştırma yazılarında Giriş - Gereç ve Yöntem - Bulgular - Tartışma - Kaynaklar; Olgu sunularında Giriş - Olgu - Tartışma - Kaynaklar sırasına uyulmalıdır.

9. **Şekiller:** Tüm grafik ve çizelgeler şekil olarak; fotoğraflar resim olarak kabul edilir. Araştırma yazıları için en çok 3, olgu sunuları için en çok 4 şekil kabul edilir. Grafik ve çizelgeler, beyaz kağıda ve ofset basıma uygun kalitede çizilmelidir. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalı, kontrastı yeterli olmalı ve her birinden üçer adet gönderilmelidir. Tüm şekillerin eni 8 cm'yi aşmamalı, arkalarına yazının başlığı ve yazarların adları kurşun kalemle yazılmalı, üst ve alt yönler işaretlenmelidir. Şekillerin metin içinde kullanılacağı yerlerde boyutları kadar boşluk bırakıldıktan sonra şekil numarası ve şekli açıklayan alt yazı yazılmalıdır. Renkli basım istendiğinde, basım harcamaları yazarlar tarafından karşılanacaktır.

10. **Tablolar:** Metin içine yerleştirilmeli ve romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı tablonun üstüne yazılmalı ve her sözcüğü büyük harfle başlamalıdır. Tablo ve şekillerde kullanılan kısaltmalar tablo ve şekil altında açıklanmalıdır.

11. **Kaynaklar:** Sınırlı sayıda tutulmalı, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, yazar adlarının tümü yazılmalı, Index Medicus'taki kısaltma ve kurallara uyulmalıdır. Türk araştırmacıların yayınlarına kaynaklarda yer vermeye özen gösterilmelidir. Örnekler:

Türkçe Dergi: Özdemir N, Ardıç S. Akciğer kanseri ve tüberkülozun birlikte olduğu olgularda tanı. Anadolu Tıp Dergisi 1997; 9: 445-54.

İngilizce Dergi: Anthonisen NR. Anticholinergics in obstructive lung disease. Eur Respir Rev 1995; 5: 347-9.

Türkçe Kitap: Vidinel İ. Akciğer hastalıkları. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası; 1998: 301-8.

İngilizce Kitap: Haskell CM. Cancer treatment. Philadelphia: Saunders; 1990: 3-9.

Türkçe Kitapta Bölüm: Koçoğlu A. Tüberküloz tedavisinde başarısızlık nedenleri. Kocabaş A (ed). Tüberküloz kliniği ve kontrolünde. Adana: Çukurova Üniversitesi Matbaası; 1991: 345-50.

İngilizce Kitapta Bölüm: Butler J. Cardiac evaluation. In Murray JF, Nadel JA (eds). Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders; 1989: 1410-35.

12. Dergimiz reklam kabul etmektedir. Bu konudaki başvurular Yayın Kurulu'na yapılmalıdır.

İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi Yazışma Adresi:

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yayın Kurulu, 35110, Yenisehir, İzmir.

e-mail: izmirgogusdergi@hotmail.com