

# ARAŞTIRMALAR

## Yaygın Pitiriazis Versikolor Tedavisinde Sistemik Ketokonazol ve Itrakonazolun Karşılaştırılması

THE COMPARISON OF SYSTEMIC KETOCONAZOLE AND ITRACONAZOLE  
IN THE TREATMENT OF GENERALIZED PITYRIASIS VERSICOLOR

S.Murat ÜRER\*, ilham SABUNCU\*\*, Nurhan SARAÇOĞLU\*\*\*

\* Uz.Dr.Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

\*\* Prot.Dr.Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

\*\*\* Yrd.Doç.Dr.Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ESKİŞEHİR

### ÖZET

Yaygın pitiriazis versikoloru olan 40 hastada ketokonazol (Nizoral tablet 200 mg) ve itrakonazolun (Itraspor kapsül 100 mg) etkinliği karşılaştırıldı. Hastalardan 20 tanesine on gün boyunca günde tek doz oral 200 mg ketokonazol verildi. İkinci gruptaki 20 hastaya günde tek doz 200 mg itrakonazol yedi gün oral olarak uygulandı. Tedavi bitiminde ketokonazol alanların sekiz, itrakonazol alanların yedi tanesi iyileşti, iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Tedavi bitiminden dört hafta sonra ketokonazol grubunda 18, itrakonazol grubunda 19 hasta iyileşti, iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Bu çalışma- iki sistemik antifungal ajanın etkin ve emin olduğunu gösterdi. Tedavi sonu değerlendirmenin dört hafta sonra yapılmasının daha uygun olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Pitiriazis versikolor, Ketokonazol, Itrakonazol

T Klin Dermatoloji 1995, 5:1-5

### SUMMARY

The efficacy of ketoconazole (Nizoral tablets, 200 mg) and the efficacy of itraconazole (Itraspor capsules, 100 mg) were compared in forty patients with generalized pityriasis versicolor. Twenty patients received 200 mg of ketoconazole by mouth per day for ten days. The second group of twenty patients received 200 mg of itraconazole by mouth per day for one week. Eight of the ketoconazole treated patients and seven of the itraconazole treated patients improved at the end of the treatment. There was no statistically difference between the two groups. By week four after the end of treatment, 18 in ketoconazole group and 19 in itraconazole group improved. Again there was no statistically difference in response between the two groups. This study extended the safety and profile of two systemic antifungal agents. And it was more convenient to have the post-treatment evaluation by the end of the fourth week.

Key Words: Pityriasis versicolor, Ketoconazole, Itraconazole

T Klin J Dermatol 1995, 5:1-5

Pitiriazis versikolor Malassezia veya Pityrosporum olarak bilinen fungusun neden olduğu, sıklıkla gövdenin üst kısmında ve ekstremitelerin proksimalinde hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon, stratum korneumun kepeklenmesiyle karakterize, düzensiz maküller halinde, kronik, tekrarlayan, derinin en yaygın ve en yüzeysel mantar enfeksiyonudur (1-4).

Sinonimleri tinea versikolor, dermatomikozis furfuraz, tinea flava, liver spots, kromofitozis, Eichstedt hastalığıdır (1,3-6). Hastalık uzun süreler değişik diskromi-

Geliş Tarihi: 30.11.1994

Yazışma Adresi: Dr.S.Murat ÜRER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji ABD, ESKİŞEHİR

Bu çalışma Uz.Dr.S.Murat Ürer'in uzmanlık tezidir.

TKlinJ Dermatol 1995, 5

lerle karıştırılmış, 1801'de Willan tarafından spesifik bir antite olarak kabul edilmiş ve pitiriazis versikolor ismi verilmiştir (6). Pitiriazis versikolorun mantar enfeksiyonu olduğunu ise ilk olarak 1846 yılında Eichstedt bildirmiştir (4).

Pitiriazis versikolor da kliniğin sessiz olmasına karşın tedavi hekim ve hasta için sorunlar yaratır. Hastalığın tedavisinde çok çeşitli topikal ajanlar sınırlı başarıyla kullanılmıştır. Ancak bunların herbirinin belirli dezavantajları vardır. Hastalar özellikle vücutlarının geniş bölgelerine topikal preparatları uygulama zorluğu çekerler ve sıklıkla tedavi yetersiz kalır. Tüm topikal tedaviler rölatif olarak yüksek yinleme oranına eşlik eder (4,6,7).

Pitiriazis versikolorun sistemik tedavisinde imidazol ve triazol grubu antifungal ajanlar kullanılabilir. Azol deriveleri membran permeabilitesi, membrana bağlı enzim

aktiviteleri ve kitin sentezinin koordinasyonunda görev alan ergosterol sentezini bozarlar (8-12).

Bu çalışmada pitiriazis versikolor tedavisinde sistemik olarak kullanılabilen ketokonazol ve itrakonazolun klinik etki açısından karşılaştırılması amaç edinildi.

### MATERYEL VE METOD

Çalışmaya Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, yaygın pitiriazis versikoloru olan, 14 kadın, 26 erkek toplam 40 hasta katıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda 18 yaşından büyük olmaları, pitiriazis versikolorun yaygın ve en az bir yıldır olması, son iki ay içinde sistemik ve topikal antifungal tedavi görmemiş olmaları, gebe olmamaları ve süt vermemeleri, kadın hastaların güvenli bir kontrasepsiyon yöntemi kullanıyor olmaları, herhangi bir karaciğer hastalığı öyküsünün bulunmaması ve başka bir ilaç kullanmamaları koşulları arandı.

Hastalar iki gruba ayrılarak 1. gruba 10 gün boyunca yemek ile birlikte günde bir kez 200 mg ketokonazol, 2. gruba 7 gün süreyle yemek ile birlikte günde bir kez 200 mg itrakonazol verildi.

Hastalardan tedavi öncesi ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Hastalığın aktivitesi açısından hipo-hiperpigmentasyon, deskuamasyon, eritem ve kaşıntı parametreleri; yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak skorlandı. Hastalar tedavi bitiminden bir gün ve dört hafta sonra aynı şekilde değerlendirildi ve ilaçlara ait yan etkiler sorularak kaydedildi. Hastaların klinik olarak iyileşmiş kabul edilebilmesi için hafif renk değişikliği dışında bulgu olmaması şartı arandı.

Hastalardan tedavi öncesi, tedavi bitiminden bir gün sonra ve dört hafta sonra alınan deri kazıntıları %20 KOH ile incelenerek Malassezia furfur (M. furfur)'a ait hifa ve sporların görülmesi pozitif olarak değerlendirildi. Tedaviden önce ve tedavi bitiminden bir gün sonra tam kan sayımı ve biyokimyasal testler yapıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U, nativ preparat sonuçlarının değerlendirilmesinde >c testleri uygulandı.

### BULGULAR

Hastaların 20 tanesine ketokonazol, 20 tanesine itrakonazol uygulandı. Olgulara ait genel özellikler Tablo 1'de görülmektedir. Her iki gruptaki hastaların yaşları 19-48, hastalık süresi 1-10 yıl arasında değişiyordu.

Araştırmaya alınan hastaların tedavi öncesi klinik bulguları ve nativ preparat sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi öncesinde hastaların hepsinde renk bozukluğu ve deskuamasyon vardı. Ketokonazol grubunda 2, itrakonazol grubunda 1 hastada hem hiperpigmentasyon hemde hipopigmentasyon mevcuttu.

**Tablo 1.** Araştırmaya alınan olguların genel özellikleri

	Ketokonazol grubu	Itrakonazol grubu
Olgu sayısı	20	20
Cinsiyet		
Kadın	6 (%30)	8 (%40)
Erkek	14(%70)	12(%60)
Yaş		
Ortalama	25.1	28.5
Standart sapma	8.13	9.8
Süre (Yıl)		
Ortalama	3.425	3.825
Standart sapma	2.586	2.813
Daha önce tedavi		
Görenler	13 (%65)	13 (%65)
Görmeyenler	7 (%35)	7 (%35)

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve sonrası klinik bulgular ve nativ preparat sonuçları

	Ketokonazol		Itrakonazol			
	TÖ	TS	TS		TS	
	TÖ	TS	4.hafta	TÖ	TS	4 hafta
Eritem	14	0	0	16	0	0
Hipo-Hiper pigmentasyon	20	13	8	20	14	6
Deskuamasyon	20	11	2	20	14	1
Kaşıntı	8	0	0	10	0	0
Nativ +	20	12	2	20	13	1
Nativ (-)	0	8	18	0	7	19

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası 1.gün.

Klinik parametrelerden eritem ve kaşıntı tedavi bitiminden bir gün sonra yapılan değerlendirmede her iki gruptaki tüm hastalarda kaybolmuştu. Pigmentasyon bozukluğu ve deskuamasyonun iyileşmesi daha uzun süre almıştır. Tedavi bitiminden bir gün sonra hastaların çoğunda deskuamasyon devam etmiş, dört hafta sonra yapılan değerlendirmede her iki grupta da tamamen kaybolmuştur. En son gerileyen bulgu renk bozukluğu olup tedavi bitiminden 4 hafta sonra bile ketokonazol grubunda 8, itrakonazol grubunda 6 hastada pigmentasyon bozukluğu saptanmıştır. Hiperpigmente lezyonların bir çoğunun çalışma boyunca hipopigmente hal aldığı gözlenmiştir. Her iki grup arasında klinik, parametrelerin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05).

**Tablo 3.** Klinik ve mikolojik iyileşme değerlendirmesi

	Ketokonazol		İtrakonazol	
	Nativ preparat (-) olanlar		Nativ preparat (-) olanlar	
	Tedaviden 1 gün sonra	Tedaviden 4 hafta sonra	Tedaviden 1 gün sonra	Tedaviden 4 hafta sonra
Rezidüel lezyon olmadan iyileşme	6	12	5	14
Rezidüel hipopigmentasyon ile iyileşme	1	6	1	5
Rezidüel hiperpigmentasyon ile iyileşme	1	—	1	—
Toplam	8	18	7	19

Tedavi bitiminden bir gün sonra ketokonazol grubunda 8 (%40), itrakonazol grubunda 7 (%35) hasta klinik ve mikolojik olarak iyileşmiş kabul edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ). Tedavi bitiminden 4 hafta sonra itrakonazol grubunda 19 (%95), ketokonazol grubunda 18 (%90) hastada klinik ve mikolojik şifa saptandı. Hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Klinik ve mikolojik iyileşme değerlendirmesi Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tedavi bitiminden bir gün sonra yapılan hematolojik ve biyokimyasal testler normal sınırlar içinde bulunmuştur. Tedavi süresince ketokonazol grubunda yan etki görülmemiş, itrakonazol alan 2 hastada yan etki ortaya çıkmıştır. Bir hastada bulantı, bir hastada baş ağrısı görülmesine rağmen bunlar hafif şiddetteydi ve tedavinin kesilmesi gerekmedi.

## TARTIŞMA

Pitiriazis versikolor, uygun şekilde ve yeterli süre uygulanmış ise birçok terapötik ajanla başarılı şekilde tedavi edilebilir. Topikal preparatların uygulama zorluğu ve nüksün sık olması değişik tedavi yöntemlerinin araştırılmasını gerektirir (6,7,13). Özellikle sık nükseden, yaygın pitiriazis versikolor olgularında sistemik tedavi uygulanabilir.

Ketokonazol pitiriazis versikolora etkili ilk oral antifungal ajandır. İtrakonazol ise pityosporumları da içeren birçok fungusu karşı oldukça etkilidir (14,15).

Literatürde pitiriazis versikolor tedavisinde ketokonazol ve itrakonazolun karşılaştırılması çalışmasına rastlanamamıştır.

Pitiriazis versikolor tedavisinde günde 200 mg ketokonazol 5-30 gün süre ile kullanılmış ve %73-%100 şifa bildirilmiştir (16-21).

Tek doz 400 mg ketokonazol ile tedavi edilen pitiriazis versikolorlu hastaların %100'ünde şifa elde edilmiştir (22,23). 10 gün süre ile 200 mg ketokonazol tedavisi ile 7 ve 10 gün ara ile iki kez verilen 400 mg ketokonazol tedavileri karşılaştırılmış, iki grup arasında fark bulunamamıştır (24,25).

İtrakonazol ile tedavi edilen pitiriazis versikolorlu hastalarda yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda tedavi sonunda tamamen nekrotik, dejenere sitoplazmalı hücreler görülürken, direk mikroskopik incelemelerde mantar elemanlarının bulunduğu bildirilmiştir (13,26,27).

Çeşitli çalışmalarda pitiriazis versikolor tedavisi için günlük 50-200 mg itrakonazol değişik sürelerle verilmiş, %65-100 arasında kür saptanmıştır (28-35). Tedavi edilen hastalarda erken relapstan korunmak için minimum total doz 1000 mg olmalıdır (15).

Biz yaygın pitiriazis versikolorlu 40 hastanın 20 tanesine 10 gün süre ile 200 mg ketokonazol vererek tedavi bitiminden bir gün sonra 8, 4 hafta sonra 18 hastada klinik ve mikolojik şifa saptadık. Günde tek doz 200 mg itrakonazol alan 20 hastanın 7'sinde tedavi bitiminden bir gün sonra, 19'unda 4 hafta sonra klinik ve mikolojik iyileşme bulduk. Bu bulgularımız literatür ile uyumludur (16-35).

Her iki grup arasında tedavi bitiminden bir gün sonra ve 4 hafta sonra yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık ( $p>0.05$ ).

Her iki grupta da tedavi bitiminde eritem ve kaşıntı tamamen kaybolmuştu. Bu etkiler her iki ilacın stratum korneuma hızla ulaşması ile açıklanabilir (36,37). Etken olan organizmanın ölümü ile zaten hafif olan inflamasyon tamamen ortadan kalkabilir. Ayrıca çok hafif derecedeki eritemin hiperpigmentasyon tarafından maskeleyenmeside bu sonuçlar üzerinde etkili olabilir. Kaşıntının kaybolmasında hastaların ilaç almasına bağlı psikolojik rahatlamanın da rolü bulunabilir.

Her iki grupta da tedavi bitiminden 4 hafta sonra yapılan değerlendirme, tedavi sonucundaki değerlendirmeden üstündür (Tablo 3). Bu sonuçlar şu nedenlere bağlanabilir.

1. Ketokonazol ve itrakonazol stratum korneuma ulaştıktan sonra keratinositlere bağlanarak uzun süre bu tabakada bulunur (36,37).

2. Stratum korneumda bulunan ölü mantarlar normal epitelyi yenilenme ile uzaklaştırdığından, tedavi bitiminde stratum korneumda ölü mantar elemanlarının bulunması nativ preparatta pozitifliğe neden olabilir.

3. M. furfur ve ürünlerinin neden olduğu melano-sit fonksiyon bozukluğunun normale dönmesi için zaman ihtiyacı vardır.

Bu nedenlerle sistemik tedavilerde değerlendirilmenin 4 hafta sonra yapılması daha uygun olacaktır.

Ketokonazolun en önemli iki yan etkisi hepatik reaksiyonlar ve endokrinolojik etkileridir. Semptomatik hepatit idiosenkrazik olmasına rağmen daha çok uzun süreli tedavilerde görülür (38,39). Bu çalışmada ketokonazol ile kısa tedavi kürlerinin etkin ve emin olduğu gösterilmiştir. Itrakonazolun en çok görülen yan etkileri gastrointestinal sisteme aittir (15). Çalışma süresince sadece iki hastada görülen hafif şiddetteki bulantı ve baş ağrısı itrakonazolun genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Günümüzde tedavi maliyetleri de önemlidir. Ketokonazol, itrakonazole göre oldukça ucuzdur ve aynı etkinin daha ucuza elde edilmesi bir avantajdır. Ancak ketokonazolun potansiyel yan etkileri göz ardı edilmelidir.

Sonuç olarak yaygın pitiriazis versikolor olgularında kullanım kolaylığı, iyileşme oranı, iyi tolere edilmesi nedeniyle sistemik tedavinin uygun olacağı kanaatindeyiz. Ancak sistemik tedavi planlamasında hastanın yaşı, karaciğer fonksiyonları ve birlikte bulunan diğer hastalıklar göz önüne alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Hay RJ, Roberts SOB, Mackenzie DWR. Mycology. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Textbook of dermatology, 5<sup>e</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 1176-118.
- Martin AG, Kabayashi GS. Yeast infections: candidiasis, pityriasis (tinea) versicolor. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg İM, Auster KF, ed. Dermatology in general medicine, 4<sup>e</sup> ed. New York: Mc Graw Hill, 1993: 2462-67.
- Jones HE. Fungal infections. In: Orkin M, Maibachi HI, Dahl MW. Dermatology, 1<sup>st</sup> ed. Connecticut: Appleton Lange, 1991:155-7.
- Rippon JW. Medical mycology, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988:154-9.
- Erbakan N. Derinin mantar hastalıkları. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi 1989; 106-13.
- Grigoriu D, Delectretaz J, Borelli D. Medical mycology. Toronto: Hans Huber Publishers, 1987:177-90.
- Borelli D, Jacobs PH, Nail L. Tinea versicolor: epidemiologic, clinical and therapeutic aspects. J Am Acad Dermatol 1991;25:300-5.
- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 6. baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1991:813-8.
- Bennet JE. Antifungal agents. In: Gilman AG, Rail TU, Nies AS, Taylor P eds. Goodman and Gilman the pharmacological basis of therapeutics, 8<sup>th</sup> ed. New York: Pergamon Press, 1991:1165-81.
- Clissold SP, Van Cutsem J. Overview of the antimicrobial activity of ketoconazole. In: Jones HE, ed. Ketoconazole. Manchester: ADIS Press Limited, 1987:19-28.
- Leshner U, Smith JG. Antifungal agents in dermatology. J Am Acad Dermatol 1987; 17:383-94.
- Durmaz B. Antifungal tedavide yeni triazolollerin önemi. Mikrobiol Bül 1991; 25:118-23.
- Hernanz AD, Frias-Iniesta J, Gonzales-Valle O, Borgers M, Van Cutzem J, Cauwenbergh G. Itraconazole therapy in pityriasis versicolor. Br J Dermatol 1986; 115:213-25.
- Clissold SP. Clinical experience in superficial infection. In: Ketoconazole to day. Manchester: ADIS Press Limited, 1987:26-56.
- Grant SM, Clissold SP. Itraconazole a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. Drugs 1989; 37:310-44.
- Selim MM, Kubec K. Pityriasis versicolor epidemiology and therapeutic study. Mycoses 1989; 32(2):100-3.
- Hay RJ, Midgeley G. Short course ketoconazole therapy in pityriasis versicolor. Clin Exp Dermatol 1984; 9:571-3.
- Alteras I. Two years of follow-up oral ketoconazole therapy in 60 cases of pityriasis versicolor. Dermatológica 1987; 175:142-4.
- Akkaya S. Pityriasis versicolor tedavisinde oral ketokonazol. Memişoğlu HR ve ark. XIII. Ulusal dermatoloji kongresi kitabı. Adana, 1990:441-4.
- Gürer MA, Gülekon A, Keskin N. Pityriasis versicolor tedavisinde ketokonazol. Memişoğlu HR ve ark. XIII. Ulusal dermatoloji kongresi kitabı. Adana, 1990:455-8.
- Gül Ü, Peksarı Y. Topik tedavinin yetersiz olduğu pitiriazis versikolorun ketokonazol ile tedavisi. T Klin Dermatoloji 1992; 2:68-70.
- RauscfJJ, Jacobs PH. Tinea versicolor: treatment and proflaxis with monthly administration of ketoconazole. Cutis 1984;34:470-1.
- Alpsoy E, Yılmaz E, Karaaslan T, İş A, Başaran E. Tinea versikolor tedavisinde ketokonazol. Yeni bir yaklaşım. Deri Hast Frengi Arş 1993; 27:97-100.
- Martı N, Mansur T, Dervent B. Tinea versikolorlarda kısa süreli sistemik ketokonazol tedavileri. Memişoğlu HR ve ark. XIII. Ulusal dermatoloji kongresi kitabı. Adana, 1990:261-5.
- Bıçakçı C, Erciyes Z, Uluç İ, Özder F, Eren K. Tinea versikolorlarda sistemik ketokonazolun çeşitli dozlarda etkinliği. Memişoğlu HR ve ark. XIII. Ulusal dermatoloji kongresi kitabı. Adana, 1990:271-4.
- Borgers M, Cauwenberg G, Van De MA, Hernán AD, Degreef H. Pityriasis versicolor and pityrosporum ovale: morphogenetic and ultrastructural considerations. IntJ Dermatol 1987; 26:586-9.

27. Galimberti RL, Villalba L, Galarza S, Raimondi A, Flores V. Itraconazole in pityriasis versicolor: ultrastructural changes in malassezia furfur; produced during treatment. *Rev Infec Dis* 1987; 9(Suppl1):134-8.
28. Estrada RA. Itraconazole in pityriasis versicolor. *Rev Infec Dis* 1987; 9(Suppl 1):128-30.
29. Hernanz AD, Vicent SD, Ramos FM, Rodriguez A. Randomized comparative clinical trial of itraconazole and selenium sulfide shampoo for the treatment of pityriasis versicolor. *Rev Infec Dis* 1987; 9(Suppl 1):121-7.
30. Roseeuw D, Willemsen M, Kint RI, Peremans W, Mertens R U, Van Cutsem J. Itraconazole in the treatment of superficial mycoses -a double- blind study vs placebo. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:101-4.
31. Faergemann J. Treatment of pityriasis versicolor with itraconazole a double blind placebo controlled study. *Mycoses* 1988; 31(7):377-9.
32. Delescluse J, Cauwenbergh G, Degreef H. Itraconazole, a new orally active antifungal, in the treatment of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol* 1986; 114:701-3.
33. Faergemann J. Treatment of pityriasis versicolor with itraconazole. *Mykosen* 1987; 30(1):44-7.
34. Panconesi E, Difonzo E. Treatment of dermatophytoses and pityriasis versicolor with itraconazole. *Rev Infec Dis* 1987; 9(Suppl1):109-13.
35. Morales Doha M. Pityriasis versicolor: efficacy of two five-day regimens of itraconazole. *Rev Infec Dis* 1987; 9(Suppl 1):131-3.
36. Harris R, Jones HE, Artis WM. Orally administered ketoconazole: route of delivery to the human stratum corneum. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24:876-82.
37. Cauenberg G, Degreef H, Heykants J, Woestenburgh R, Von Rooy P, Haeverans K. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:263-8.
38. Clissold SP. Safety in clinical practice. In: Jones HE ed. *Ketoconazole to day*. Manchester: ADIS Press Limited, 1987:77-91.
39. Lewis HJ, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. *Gastroenterology* 1984; 86:503-16.