

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE İLAÇ YAN ETKİLERİ

Serdar ERTURAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Kombinasyon tedavisi olan tüberküloz tedavisi, tüm ilaç tedavilerinde olduğu gibi bazen hafif, bazen de ciddi yan etkilere neden olur. Hafif yan etkiler kendiliğinden düzelebilir ya da semptomatik tedavi ile kontrol altına alınabilir. Ciddi yan etkiler ise sorumlu ilaç ya da ilaçların kesilmesine neden olur. Bu yan etkiler, hastaların daha uzun süre hastanede yatmalarına ve ek laboratuvar tetkiklerine neden olarak tedavi harcamalarını artırır ve tedavi süresini uzatırlar⁽¹⁾. Latent tüberküloz tedavisinde tek başına kullanılması nedeniyle diğer tüberküloz ilaçlarına göre izoniazidin (INH) yan etki sıklığı, morbidite ve mortalite oranları ile risk faktörleri daha iyi bilinmektedir⁽²⁻⁵⁾.

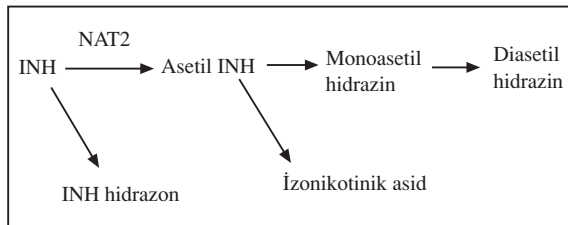
İZONİAZİD

İyi tolere edilebilen bir ilaç olmasına karşın en önemli yan etkileri karaciğer ve sinir sistemi üzerindedir.

Hepatotoksisite

İzoniazide (INH) bağlı hepatotoksisite, subklinik olabileceği gibi fatal seyir de gösterebilir.

Hepatotoksisiteden INH'in metabolitlerinden biri olan monoasetil hidrazin sorumlu tutulmaktadır^(2, 6). INH, karaciğerde ya hidrazonla konjuge olarak ya da N-asetiltransferaz 2 (NAT2) ile asetillenerek metabolize olur (Şekil 1).



Şekil 1: İzoniazidin metabolitleri.

INH'in yarılanma süresi asetillenme hızına göre değişir. Bunu NAT2 enzimini kodlayan nat2 genindeki genetik farklılıklar düzenler⁽⁷⁾. Hızlı asetilleyenlerde INH'in % 97'si idrarla asetil-INH ve metabolitleri şeklinde atılırken, yavaş asetilleyenlerde bu oran % 63 olup kalan kısmı serbest INH ve hidrazon konjugatları şeklinde atılır⁽²⁾.

Zenci ve beyaz ırkın yarısı yavaş asetilleyici iken, Asyalıların çoğunluğu hızlı asetilleyicidir^(2,7).

Yavaş asetilleyicilerde, toksik metabolit olan monoasetil hidrazin, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında daha büyük alana (AUC) sahiptir. Çünkü hızlı asetilleyiciler, daha fazla miktarda oluşan monoasetil hidrazini daha hızlı bir şekilde daha az toksik olan diasetil hidrazine çevirirler. Yavaş asetilleyicilerde, INH'in tekrarlayan dozları ile monoasetil hidrazinin birikme olasılığı arttığından hepatotoksisitenin daha sık olması beklenir⁽⁷⁾. Ancak asetilatör fenotipin önemli olmadığını gösteren çalışmalar da vardır⁽⁸⁾.

INH kullanan olguların % 10-20'sinde karaciğer enzimlerinde klinik bulgu vermeyen, geçici yükselmeler olur^(2,5). Toksik hepatit oranı ise tek başına kullanıldığında % 0.6, rifampisin (RF) içermeyen kombinasyonlarla kullanıldığında ise % 1.6 olarak bulunmuştur. RF ile kombine edildiğinde bu oran % 2.7'ye ulaşmaktadır⁽⁹⁾. Hepatotoksisite olguların yarıdan fazlasında tedavinin ilk üç ayı içinde görülmektedir^(3, 5).

Toksik hepatit riski yaşla birlikte artmaktadır^(3,5). Koruyucu INH tedavisi alan 11,141 olguda hepatit sıklığı, 0-14 yaş grubunda 0 iken, 15-34 yaş grubunda % 0.8, 35-64 yaş grubunda % 2.1 ve 65 yaş üstünde % 2.8 bulunmuştur⁽⁵⁾. INH ile çocuklarda sadece geçici, asemptomatik karaciğer enzimi yükselmeleri olmaktadır⁽¹⁰⁾. Toksik hepatit riski karaciğer hastalığının varlığı ve alkol kullanımı ile de artmaktadır⁽³⁾.

Yazışma adresi: Serdar ERTURAN, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Tel: (0212) 414 30 00/21294

e-mail: serdarerturan@myinet.com

Alındığı tarih: 18. 02. 2005 , kabul tarihi: 28. 06. 2005

INH'e bağılı fatal hepatit oranı % 0.06 olarak bildirilmiştir⁽³⁾. Risk kadınlarda daha fazladır^(3,4). Hepatit semptomlarının varlığına rağmen INH'e devam edilmesi ölüm riskini arttıran hekim hatasıdır⁽⁴⁾.

Nörotoksisite

INH, piridoksinin idrarla atılımını artırır. Böylece INH, piridoksin (B6 vitamini) eksikliğine yol açarak periferik nöropati ve merkez sinir sistemi semptomlarına neden olabilir. Seyrek görülen bir yan etkidir⁽¹¹⁾. Bu nedenle rutin olarak hastalara piridoksin verilmesi önerilmemektedir⁽¹²⁾. Şeker hastalarına, böbrek yetmezliği olanlara, alkoliklere, gebelere, epileptiklere ve malnutrisyonlulara 10-25 mg/gün dozda piridoksin profilaktik olarak verilmelidir. HIV-seropozitif hastalara da profilaktik piridoksin verilmesi önerilmektedir⁽¹³⁾.

Diğer yan etkiler

Bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalar nadir değildir⁽⁷⁾. Ateş, deri döküntüleri, hemolitik anemi ve eozinofili gibi hematolojik yan etkiler görülebilir^(7, 14, 15).

INH alan olguların % 8.1'inde FANA pozitifliği saptanmıştır⁽²⁾. Ancak lupus benzeri klinik bulgular seyrekdir⁽¹⁶⁾.

RİFAMPİSİN

Rifampisin (RF) de INH gibi hepatotoksik etkiye sahip olan bir tüberküloz ilacıdır. Ancak bu etkisi INH'e göre daha seyrek. INH içermeyen, RF içeren kombinasyon tedavilerinde hepatotoksisite oranı % 1.1 iken bu oran, INH ve RF içeren kombinasyonlarda % 2.7'ye çıkmaktadır⁽⁹⁾. INH ve RF alan hastalarda, özellikle alkali fosfataz ve bilirubinde artış daha fazla ise hepatotoksisiteden RF'in sorumlu olduğu düşünülür⁽¹⁷⁾.

Aşırı duyarlık reaksiyonları, RF'nin nadir, ancak ciddi yan etkileri olup tedavinin kesilmesini gerektirir. Bunlar tombositopeni, akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi olup % 0.1'den seyrek görülürler^(12, 18). Bu etkilerin görüldüğü hastalar, çoğunlukla geçmişte RF kullanan hastalar ya da intermitten tedavi alan hastalardır^(17, 19). Flu-like sendrom da intermitten tedavi alan olgularda görülür⁽¹⁴⁾.

RF, idrar, ter, göz yaşı gibi vücut sıvılarını turuncu-kırmızı renge boyar. İlacın alındığının ve emildiğinin

iyi bir göstergesi olan bu durum, hastanın kontakt lens ve giysilerini kalıcı olarak boyayabilir. Hastalar bu konuda tedavinin başlangıcında bilgilendirilmelidir^(17, 18). RF de tüm ilaçlar gibi bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalar, deri döküntüsü ve kaşıntı yapabilir^(17, 18).

PİRAZİNAMİD

INH ve RF'de olduğu gibi hepatotoksisite, pirazinamidin (PZA) de önemli bir yan etkisidir. Günlük önerilen dozlarda (15-30 mg/kg) INH ve RF'e göre daha az hepatotoksik olduğu belirtilmektedir⁽²⁰⁾. Ancak tüberküloz tedavisinde PZA'ın iki ay, INH ve RF'in altı ay ya da daha uzun süre kullanıldığı göz önüne alındığında, "hasta-ay" göre PZA için hepatit riski, RF'den üç, INH'den beş kat daha fazla olmaktadır⁽²¹⁾. Yee ve ark⁽¹⁾ her 100 hasta-ay için hepatit insidensini INH için 0.18, PZA için 0.52 bulmuşlardır. Oysa ki aynı çalışmada, INH'e bağılı hepatit hastaların % 2'sinde ve PZA için gene % 2'sinde saptanmıştır.

Günümüzde, özellikle HIV-seropozitif kişilerde dokuz aylık INH profilaksisi yerine iki aylık RF+PZA profilaktik tedavisi önerilmektedir⁽²²⁻²⁴⁾. Ancak bu tedavi rejimi, daha yüksek oranda hepatotoksisite ve diğer yan etki riski taşımakta olup^(23, 24) tedaviye başlanan olguların daha yakın takibi önerilmektedir^(25, 26).

Bulantı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal yan etkiler, semptomatik tedavi ile kontrol altına alınabilir⁽²⁰⁾. PZA, böbreklerden atılımını bloke ederek ürik asidin serum konsantrasyonunu yükseltir⁽²⁰⁾. PZA kullanan olguların yaklaşık yarısında serum ürik asid düzeyi artar⁽¹¹⁾. Bu durum genellikle asemptomatiktir, bazen eklem ağrılarına neden olur, nadiren de gut krizine yol açar⁽¹²⁾. Eklem ağrıları, nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla kontrol altına alınabilir.

Makulopapüler deri döküntüleri, ürtiker, fotosensitivite, ilaç ateşi gibi aşırı duyarlık reaksiyonları daha seyrek görülür⁽²⁰⁾.

ETAMBUTOL

Diğer tüberküloz ilaçlarına göre yan etkileri daha seyrekdir⁽¹⁾.

En önemli yan etkisi optik nörit olup doza bağılı bir

yan etkidir^(12, 15). 15 mg/kg/gün dozda kullanıldığında çok nadirdir^(12, 15). Yeşil-kırmızı renk körlüğü, görme alanı kaybı şeklinde kendini gösteren bu yan etki, tek gözü de tutabilir⁽¹⁷⁾. Reversibl bir yan etki olduğundan, saptandığında Etambutol (EMB) hemen kesilmelidir. Günümüzde kullanılan 15-20 mg/kg/gün dozlarda bu yan etki nadir görüldüğü için rutin olarak göz muayenesi yapılması önerilmemektedir⁽¹²⁾. Ancak hasta, küçük gazete yazılarını okumakta güçlük çekmeye başladığını fark ederse, hekime baş vurma konusunda uyarılmadır⁽¹⁷⁾. Yüksek doz kullanılan olgularda, iki aydan daha uzun süre kullanılan olgularda ve böbrek yetmezliği olan olgularda her iki gözün ayrı ayrı aylık muayeneleri önerilmektedir⁽²⁷⁾.

Gastrointestinal yan etkiler, deri döküntüleri nadir yan etkileridir⁽²⁰⁾.

STREPTOMİSİN

En önemli yan etkisi ototoksitedir. Vestibüler toksisite, koklear toksisiteden daha ön plandadır. Bu nedenle işitme kaybından çok vertigo, kulaklarda çınlama, nistagmus görülür⁽²⁰⁾. Görülme sıklığı % 5-10 olmakla birlikte^(20, 28) risk, yaşla ve kümülatif dozla orantılı olarak artar. Eş zamanlı olarak furosemid de kullanılması ototoksisite riskini artırır.

Nefrotoksisite riski diğer aminoglikozidlere göre daha düşüktür⁽¹²⁾.

Ürtiker, deri döküntüleri, ateş gibi aşırı duyarlık reaksiyonları nadiren görülür^(17, 20).

KANAMİSİN, AMİKASİN, KAPREOMİSİN

Kanamisin (KM) ve amikasinin (AK) yan etkileri yine bir aminoglikozid olan streptomisine (SM) benzer. Ototoksik etkileri daha çok koklear toksisite üzerindedir^(12, 20). AK'e bağlı işitme kaybı % 69.7 gibi yüksek oranda saptanmış olup bu olguların çoğunun daha önce SM kullanmış olan olgular olduğu bildirilmiştir⁽²⁹⁾. KM ve AK'in nefrotoksik etkileri de SM'e göre daha sık görülür^(12, 20, 30). Nadiren ürtiker, deri döküntüleri ve ateşe neden olurlar⁽²⁰⁾.

Kapreomisin, bir aminoglikozid olmamasına karşın KM ve AK'e benzer yan etkilere sahiptir^(20, 30).

KİNOLONLAR

Bulantı, şişkinlik gibi gastrointestinal yakınmalar, en sık yan etkileri olup % 3'e varan oranlarda bildirilmiştir⁽³¹⁾. Baş ağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk gibi nörolojik yan etkiler daha seyrek^(12, 31). Epilepsili hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir⁽³²⁾.

Deri döküntüleri ve fotosensitivite görülebilir^(31, 32). Sparfloxasin, kardiyotoksik olup EKG'de QT aralığında uzama yapabilir⁽³²⁾.

RİFAMİSİNLER

Rifabutın ve rifapentin, rifampisine benzer yan etkilere sahiptirler. Ancak rifapentinin yan etkileri daha seyrek^(12, 18).

Rifabutinin RF'den farklı yan etkileri de vardır. Üveit nadir görülen bir yan etki olmakla birlikte standart dozların üzerindeki dozlarda daha sıktır⁽³³⁾. Artralji de benzer şekilde standart dozların üzerinde daha sıktır⁽³³⁾. Rifabutın, lökopeni de yapabilir⁽¹²⁾.

SİKLOSERİN

Anksiyete, depresyon, konfüzyon, hafıza kaybı, karakter değişikliği, intihar içerikli düşünceler gibi nöropsikiyatrik yan etkileri vardır^(30, 32, 34). Fokal ve grand mal epileptik nöbetlere neden olabilir^(12, 30, 32). Bu yan etkileri önlemede piridoksin (B6 vitamini) faydalı olabilir^(12, 32). İzoniazid ve kinolonlar, sikloserinin nöropsikiyatrik yan etkilerini arttırabilirler.

ETİYONAMİD

Bulantı, kusma en sık görülen yan etkisidir. Bu nedenle tedaviye düşük dozla (250 mg/gün) başlayıp birkaç günlük aralıklarla doz (3-4 x 250 mg/gün) arttırılmalıdır^(20, 32). Baş ağrısı, uykusuzluk, depresyon, psikoz, periferik nöropati gibi nöropsikiyatrik yan etkiler yapabilir. Özellikle PAS ile birlikte kullanıldığında daha sık gözlenen hipotiroidi yapabilir. Jinekomasti, menometroraji, akne, fotosensitivite, artrit, hepatotoksisite görülebilir^(20, 30, 32).

PAS

Gastrointestinal sistem yan etkileri, en sık görülen yan etkileridir^(12, 32). Bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare sıklıktır. Malabsorpsiyona neden olabilir. PAS'a bağlı hepatite sıklıkla ateş ve deri döküntüleri de eşlik eder. Eozinofili, lökopeni, trombositopeni, konjonktivit, deri döküntüleri gibi aşırı duyarlık reaksiyonları yapabilir⁽³²⁾. Etiyonamid ile birlikte kullanıldıklarında hipotiroidi geliştirebilir. Bu nedenle tiroid hormon replasmanı gerekebilir⁽¹²⁾.

YAN ETKİLERİN TAKİP VE TEDAVİSİ

Hafif yan etkiler, kendiliğinden ya da semptomatik tedavi ile kontrol altına alınabilmesine karşın ciddi yan etkiler, tedaviye ara verilmesine, bazen de sorumlu ilacın bir daha kullanılmamasına neden olabilir.

Gastrointestinal yan etkiler

Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı gibi yakınmalar sıklıktır ve özellikle tedavinin ilk birkaç haftalık döneminde görülürler.

Semptomların varlığında karaciğer enzimlerine (AST, ALT) ve bilirubin düzeylerine bakılmalıdır. Karaciğer enzimleri normalin üst sınırının üç katını aşmamışsa, semptomların hepatotoksisteye bağlı olmadığı düşünülür⁽¹²⁾. Bu durumda ilaçlar, günlük dozları bölünerek veya aç karna değil, yemek saatlerine yakın ya da tok karna verilir.

Hepatit

Birinci seçenek ilaçlardan INH, RF ve PZA hepatotoksisteye neden olabilen ilaçlardır. Transaminazların (AST, ALT) bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı semptomlarının varlığında normalin üst sınırının üç katını aşması ya da semptomsuz olarak beş katını aşması, toksik hepatit olarak değerlendirilir⁽¹²⁾.

Tüberküloz tedavisi sırasında, olguların yaklaşık % 20'sinde transaminazlarda hafif, asemptomatik yükselmeler görülür⁽⁹⁾. Bu olgularda tedavi değişikliği yapılmaz, ancak hastalar klinik ve laboratuvar olarak daha yakından izlenmelidir. Bu hastaların çoğunda transaminazlar spontan olarak düşer^(12, 21).

Aksini gösteren çalışmalar^(15, 35, 36) olmasına karşın, hepatotoksisteye riskinin ileri yaş, hastalığın ağırlık derecesi, hipoalbuminemi ve alkol kullanımı ile arttığı

kabul edilmektedir^(21, 37). Ayrıca hepatit C ve HIV ile enfekte kişilerde de toksik hepatit riski artmaktadır⁽³⁸⁾. Sharma ve ark⁽³⁷⁾, HLA-DQA1*0102 negatif ve HLA-DQB1*0102 pozitif olan kişilerde hepatotoksisteye riskini sırasıyla dört ve iki kat daha fazla bulmuşlardır. Tedavi sırasında gelişen hepatit, daima ilaca bağlı toksik hepatit olarak değerlendirilmemelidir. Kumar ve ark⁽³⁹⁾ hepatit gelişen olguların % 7.5'inde hepatit A, % 35'inde hepatit B, Türkteaş ve ark⁽⁴⁰⁾ da % 10.5'inde hepatit B ve % 7'sinde hepatit C saptamışlardır. Bu nedenle, tedavi sırasında hepatit gelişen olgularda hepatit A, B ve C için serolojik inceleme yapılması önerilmektedir^(12, 21).

Tüberküloz tedavisine başlarken tüm olgularda transaminazlara ve bilirubine bakılması önerilmektedir⁽¹²⁾. Toksik hepatit için risk faktörü olmayan olgularda, rutin olarak bilirubin ve transaminazların kontrolü önerilmemektedir; ancak hastalar semptomlar konusunda bilgilendirilmelidir. Bazı yazarlar ise tüm olgulara aylık kontrol önermektedir⁽⁴¹⁾.

Tüberküloz tedavisine başlanan olgularda, tedavi öncesi dönemde transaminazlarda hafif yükseklik saptanması nadir bir durum değildir⁽⁴²⁾. Bu olgularda tedaviye başladıktan sonra haftalık enzim kontrolleri önerilmektedir⁽²¹⁾. Enzim düzeyleri normale döndükten sonra semptom olmadığı sürece enzim kontrolüne gerek yoktur. Toksik hepatit gelişen olgularda tedavi hemen kesilmelidir^(12, 21). Tedaviye devam edilmesi, karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olabilir^(4, 41). Transaminaz düzeyleri genellikle yedi gün içinde normal düzeylere geri döner. RF ve PZA'ye bağlı toksik hepatitte transaminazların normal düzeylere inmesi daha uzun sürede olabilir⁽⁴³⁾. Transaminazlar normal değerlere inince ya da en azından normalin üst sınırının iki katının altına indiğinde tedaviye yeniden başlanır. İlaçlara nasıl başlanacağı konusunda farklı görüşler vardır. İlaçların hepsine birden normal tedavi dozlarında başlanabileceği gibi birer birer ve düşük dozdan standart dozlara çıkılarak başlanabilir.

İlaçların hepsine birden standart dozlarda başlandığında genellikle hepatit tekrarlamaz. Tekrarlandığında ise tüm ilaçları kesip transaminazlar normal düzeye geldikten sonra ilaçlara birer birer başlanır⁽⁴⁴⁾.

İlaçlara birer birer başlandığında ise doz düşüktür başlayıp kontrollü olarak standart doza çıkılarak yapılabilir. Başlama sırası INH, RF ve PZA şeklinde olabileceği gibi⁽²¹⁾ hepatotoksisteye riski daha düşük olduğu için RF ile başlanıp INH ve PZA ile devam

edilmesi önerilmektedir⁽¹²⁾. Her bir ilaca başladıktan sonra, bir hafta sonunda transaminazlarda yükselme olmazsa bir sonraki ilaca başlanır. Eğer semptomlar tekrarlar ya da transaminazlar yükselirse son başlanan ilaç kesilir. Hepatit tablosu ağır olup RF ve INH iyi tolere edilirse, sorumlu ilacın PZA olduğu düşünülerek bu ilaca devam edilmeyebilir. İlaçlara birer birer başlandığında beraberinde hepatotoksik olmayan EMB ve/veya SM ile birlikte başlanmalıdır.

Deri döküntüleri

Tüberküloz ilaçlarının en sık yan etkilerinden biri olmasına karşın nadiren tedavi değişikliğine neden olur⁽²⁸⁾. HIV-seropozitif hastalarda negatif olanlara göre daha sık görülür⁽¹³⁾.

Tüm tüberküloz ilaçları deri döküntüsü yapabilir. Ancak birincil tüberküloz ilaçları içinde en sık sorumlu tutulan ilaç pirazinamidir⁽¹⁾. Genellikle hafiftir ve kaşıntı eşlik edebilir. Semptomlar antihistaminiklerle kontrol altına alınabilir ve tüberküloz tedavisini kesmeye gerek yoktur. Yaygın eritematöz döküntü olduğunda, özellikle ateşle birlikte olduğunda tüm ilaçlar kesilmelidir. Döküntüler solmaya başlayınca 2-3 günlük aralıklarla ilaçlara birer birer başlanır. İlk başlanacak ilacın RF olması önerilmektedir. En sık neden olan PZA ise sona bırakılır. Son başlanan ilaç ile benzer döküntü tekrarlırsa bu ilaç kesilir⁽¹²⁾.

Ateş

Tüberküloza bağlı ateş, tedavi altında genellikle birkaç hafta içinde düşer, nadiren iki aya kadar uzar⁽⁴⁵⁾.

İlaç ateşi diyebilmek için superenfeksiyon ya da tüberkülozda kötüleşme olmadığından emin olunması gerekir. İlaç ateşinde hasta, yüksek ateşe rağmen (39 °C'den yüksek olabilir) iyi görünür ve kendisini iyi hisseder. Eozinofili ve deri döküntüsü ateşe eşlik edebilir⁽⁴⁶⁾.

Tedaviye ara verildiğinde ateş, ilk 24 saat içinde, bazen de 48-96 saat içinde düşer. Eozinofili eşlik ediyorsa, bu da 48-96 saat içinde kaybolur⁽⁴⁶⁾.

Sorumlu ilacı saptamak için RF'den başlanarak ilaçlar birer birer eklenir⁽¹²⁾.

KAYNAKLAR

1. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, ve ark. Incidence of serious side effects from first-line antituberculous drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-1477.
2. Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, ve ark. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976;84:181-192.
3. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. A U.S. Public Health Service Cooperative Surveillance Study. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:991-1001.
4. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:700-705.
5. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. A 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281:1014-1018.
6. Gangadharam PRJ. Isoniazid, rifampin, and hepatotoxicity. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:963-965.
7. Zhang Y. Isoniazid. In: Rom WN, Garay SM, eds. *Tuberculosis*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2004;49: 739-758.
8. Gurumurthy P, Krishnamurthy MS, Nazareth O, ve ark. Lack of relationship between hepatic toxicity and acetylator phenotype in three thousand South Indian patients during treatment with isoniazid for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:58-61.
9. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991;99:465-471.
10. Rapp RS, Campbell RW, Howell JC, Kendig EL. Isoniazid hepatotoxicity in children. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:794-796.
11. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: The report of final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
12. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-662.
13. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, ve ark. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995;332: 779-784.
14. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin. Community physicians' seven-year experience with mainly outpatients. *Am J Med* 1984;77:233-242.
15. Snider DE, Long MW, Cross FS, Farer LS. Six-months isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis. Report of a United States Public Health Service Cooperative Trial. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:573-579.
16. Hiraoka K, Nagata N, Kawajiri T, ve ark. Paradoxical pleural response to antituberculous chemotherapy and isoniazid-induced lupus. Review and report of two cases. *Respiration* 1998;65: 152-155.

17. Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Antituberculous agents. *Mayo Clin Proc* 1992;67:179-187.
18. Vernon AA. Rifamycin antibiotics, with a focus on newer agents. In: Rom WN, Garay SM, eds. *Tuberculosis*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2004;50:759-771.
19. Öztuna I, Büyüksirin M, Kömürçüoğlu B, ve ark. Rifampisine bağlı akut böbrek yetmezliği: olgu sunumu. *Solunum* 2003;5: 227-229.
20. Chan ED, Chatterjee D, Iseman MD, Heifets LB. Pyrazinamide, ethambutol, ethionamide, and aminoglycosides. In: Rom WN, Garay SM, eds. *Tuberculosis*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2004;51:773-789.
21. Omerod LP, Skinner C, Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996;51:111-113.
22. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, ve ark. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-1450.
23. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis. Improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123:102-106.
24. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, ve ark. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137:640-647.
25. Burman WJ, Reves RR. Hepatotoxicity from rifampin plus pyrazinamide. Lessons for policymakers and messages for care providers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1112-1113.
26. American Thoracic Society. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1319-1320.
27. Iseman MD. Treating multidrug-resistant tuberculosis: compliance and side effects (letter). *JAMA* 1994;271:103-105.
28. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:727-735.
29. Öztürk Ö, Tümer Ö, Avcı Ö, ve ark. Çok ilaca dirençli akciğer tüberkülozlu hastalarda amikasin tedavisinin odyometri ile izlenmesi. *Toraks Dergisi* 2002;3:289-295.
30. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, ve ark. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-532.
31. Bergstermann H, Rüchardt A. Ciprofloxacin once daily versus twice daily for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Infection* 1997;25:227-232.
32. Peloquin CA, Auclair B. Pharmacology of the second-line antituberculosis drugs. In: Bastian I, Portaels F, eds. *Multidrug-resistant tuberculosis*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 2000;10:163-174.
33. Havlir D, Torriani F, Dube M. Uveitis associated rifabutin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1994;121:510-512.
34. Öneş C, Özşeker N, Kumaz N, ve ark. 1997-2002 yılları arasında servisimizde çok ilaca dirençli tüberküloz tanısı konan, tedavi ve takip edilen hastalarımızın incelenmesi. *Heybeliada Tıp Bül* 2003;9:25-28.
35. Yurdakul AS, Çalışır HC, Taci N, ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksosite. *Toraks Dergisi* 2003;4:16-20.
36. Ursavaş A, Uzaslan E, Ediger D, ve ark. Tüberküloz tedavisinde hepatotoksositeyi artıran risk faktörlerinin belirlenmesi. *Akciğer Arşivi* 2003;4:202-206.
37. Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, ve ark. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:916-919.
38. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, ve ark. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1871-1876.
39. Kumar A, Misra PK, Mehotra R, ve ark. Hepatotoxicity of rifampin and isoniazid. Is it all drug-induced hepatitis? *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1350-1352.
40. Türkteş H, Ünsal M, Tülek N, Örüç O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tubercle* 1994;75:58-60.
41. Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R. Anti-tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995;345:555-556.
42. Lewis JH, Zimmerman HJ. Tuberculosis of the liver and biliary tract. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1999;24:238-263.
43. Patterson PE, Kimberling ME, Bailey WC, Dunlap NE. Chemotherapy of tuberculosis. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1999;6:71-82.
44. Joint Tuberculosis Committee. Chemotherapy and management of tuberculosis. *Thorax* 1990;45:403-408.
45. Kiblawi SS, Jay SY, Stonehill RB, Norton J. Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:20-24.
46. Reese RE, Betts RF, Gümtüştop B. Approach to the febrile patient without an obvious source. *Handbook of antibiotics*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000;5:232-249.