

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN HEPATOTOKSİSİTEDE KLİNİK YAKLAŞIM

Kemal TAHAOĞLU

İLAÇ HEPATOTOKSİSİTESİNE GENEL BAKIŞ

İlaçlara bağlı olarak gelişen karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar bulguları, histopatolojik değişiklikleri ve prognozu farklı özellikler gösterebilir. İlaçlara bağlı olarak karaciğer fonksiyonlarında asemptomatik yükselme yanında, öldürücü masif karaciğer nekrozu ortaya çıkabilir. Hepatotoksik ilaç reaksiyonlarının bir kısmı, viral hepatit ve biliyer obstrüksiyonu taklit edebileceği gibi, bazı ajanlarda da kronik hepatit, siroz ve karaciğer tümörüne neden olabilirler(34).

İlaçların neden olduğu karaciğer hastalıklarında, toksisite ilacın kendisinden çok metabolitlerinden kaynaklanır(17). Potansiyel hepatotoksik ajanlar etki mekanizmasına göre iki gruba ayrılır:

1- İntrinsik hepatotoksinler: Çoğunlukla sitokrom P-450 ile metabolize olan toksik metabolitler karaciğer makromoleküllerine kovalent olarak bağlanarak karaciğer hasarına neden olurlar. Oksijen ara ürünleri (serbest oksijen radikalleri ve süperoksit anyonu) oluşumu ve hücre membran lipidlerinin peroksidasyonu ile karaciğer hasarı ortaya çıkabilir (Ör: asetaminofen).

2- İdiosenkrotik hepatotoksinler: İdiosenkrazi herhangi bir ilaç yan etki sınıfına sokulamayan ve belirlenmiş bir genetik farklılıkla ilişkili görülmeyen, önceden tahmin edilemeyen ilaç reaksiyonlarıdır. Yani bu tür reaksiyonların mekanizmasının ne olmadığı bellidir, fakat ne olduğu bilinmemektedir(14). Bu reaksiyonlar iki alt gruba ayrılır. Birincisi; hipersensitivite ile ortaya çıkan ilaç allerjisidir. Genellikle sensitizasyondan 1-5 hafta sonra ortaya çıkar. Sıklıkla eozinofili veya granüloamatöz inflamasyon, ateş, döküntü eozinofili ile birlikte. İlaç metabolitleri hapten gibi davranırlar, ilacın tekrar verilmesinden sonra klinik semptom ve enzim anomalilikleri yeniden ortaya çıkar. İkincisi ise; hepatotoksik metabolitlerin neden olduğu düşünülen reaksiyonlardır. İlaç verilmesinden sonraki birkaç ayı içeren önceden tahmin edilemeyen, değişken bir latent periyod söz konusudur. Çok sayıda ilaç (halotan, izoniazid, fenitoin, klorpromazin, vb.) hastaların küçük bir bölümünde idiosenkrotik hepatotoksik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bazı ilaçlarda bu mekanizmalar karma şekilde rol oynayabilmektedir.

TÜBERKÜLOZ İLAÇLARININ NEDEN OLDUĞU HEPATOTOKSİSİTE

1964-96 yılları arasında, İngiltere'de antitüberküloz tedaviye bağlı 243 hepatotoksisite olgusu İlaç Güvenlik Komitesine (CSM) bildirilmiştir. Bu olgulardan 45'i ölümlle sonuçlanmıştır(24). Daha sonraları koruyucu tedavi deneyimleri, izoniazidin hepatotoksik potansiyelinin anlaşılmasında önemli bir bilgi birikimine neden olmuştur. Bununla birlikte tüberküloz ilaçlarına bağlı hepatotoksisite konusu 1970'ler'e kadar bilimsel çalışmalarda ve klinik pratikte önemli bir yer tutmamıştır. Bu tarihten itibaren hepatotoksisite bildiren raporlar esrarengiz bir şekilde artmaya başlamıştır(12,27). 1989'da American Review of Respiratory Disease'de yayınlanan, Kaliforniya'da 1973-86 yılları arasında izoniazid koruyucu tedavisine bağlı hepatotoksisite ile ilişkili 20 ölüm olgusu

bildiren rapor, hepatotoksisite sorununa yeni bir boyut kazandırmıştır(20). Aslında bu rapor önemli yöntem hataları içermektedir. Yazarın bir ön yargı içinde olması yanında, toksisite için kesin tanısal kriterlerin olmaması, patolojik incelemenin yetersizliği, kontrol grubu bulunmaması ve en önemlisi ölümlerin ortaya çıktığı popülasyondaki toplam izoniazid kullanan kişi sayısının bilinmemesi en belirgin hatalardır. Derginin editörü, bu önemli yöntem hatalarına rağmen raporu yayınladıklarını, çünkü; bu makale yayınlanmadığı takdirde önemli bir konunun tartışılmasının engelleneceğini ve hastaların ölümle sonuçlanabilen izoniazid hepatiti riskine atılacağını bildirmişti. Editör, "Ormanın ortasına bir ağaç düşerse" başlıklı yazısında bu çalışmayı ciddi şekilde eleştirmekle birlikte, izoniazid hepatitinin nadir de olsa ölümle sonuçlanabileceğini, koruyucu tedavide hepatotoksisite açısından hastanın takibinin gerekli olduğunu, hepatit biyolojisi ve epidemiyolojisi hakkında araştırmaların önemini ve koruyucu tedavide alternatif yolların araştırılması gerektiğini bildirmiştir.

Modern tüberküloz kemoterapisinin vazgeçilmez ilaçları olan izoniazid, rifampisin ve pirazinamid ne yazık ki hepatotoksik ilaçlardır. Bu ilaçlar birlikte kullanılmak zorundadırlar. Bu, hepatotoksisitenin artmasına neden olan bir durumdur.

İzoniazid yıllardır tek başına kemoprofilaksi amacı ile kullanılan bir ilaç olduğu için hepatotoksisite yan etkisi çok iyi incelenmiştir. 5 mg/kg dozda kullanıldığında transaminaz artışı %10-25, toksik hepatit sıklığı ise %0.5-3'dür(29). Genellikle akut hepatosellüler tipte hasar yapar. Ancak hepatosellüler ve kolestatik hasara da neden olabildiği bildirilmiştir. İzoniazidin hepatotoksisite yapma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İdiosenkrotik tipteki bu reaksiyonlarda metabolitlerinin, özellikle monoasetilhidrazinin (MAH) rol oynadığı öne sürülmektedir. MAH, mikrozomal P-450 enzimleriyle hepatotoksik olan diğer bileşiklere çevrilmektedir. Farmakolojik çalışmalarda izoniazid hepatotoksisitesinin yavaş ve hızlı asetilatörlerden hangisinde daha fazla olduğuna dair farklı sonuçlar bildirilmiştir. Sadece izoniazid kullanan ve izoniazid+rifampisin kullanan yavaş asetilatörlerde hepatotoksisite riskinin hafif de olsa daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar çoğunluktadır. Ancak bu konuda kesin görüş birliğine varılamamıştır(9,33).

İzoniazid hepatiti klinik, biyokimyasal ve histopatolojik yönden vital hepatite çok benzer. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma şeklinde prodrom belirtilerle ortaya çıkar. Serum transaminaz düzeyi yükselir, alkalin fosfataz genellikle orta derecede yükselir. Çoğunlukla tedavinin ilk 4-8 haftası içinde ortaya çıkar. Birçok çalışmaya göre 6 hafta sonra görülse de, 1 yıla kadar da uzayabilir. Kronik alkol kullanımı olanlarda veya birlikte rifampisin kullananlarda risk artar. Bir çalışmada izoniazid tek başına kullanıldığında toksik hepatit sıklığı %0.2, rifampisin ile birlikte kullanıldığında %6.9 olarak bildirilmiştir. Hepatit insidansı yaş ile orantılı olarak da artmaktadır. 20 yaş altında nadir olarak görülür, 20-34 yaşlarda %0.3, 35-45 yaşlarda %1-2 sıklığındadır(14,23,30,34).

Rifampisin genellikle iyi tolere edilen bir tüberküloz ilacıdır. Üstelik tüberkülozda kemoterapisinin başarısında yeni bir çağ başlatmıştır. 10 mg/kg dozunda transaminaz artışı %10-15, klinik hepatit %2.5 oranında bildirilmektedir(29). Rifampisin hepatotoksisite oluşumuna birkaç şekilde neden olur. Karaciğer hücresinden bilirubin atılımını azaltarak bilirubinemiye neden olur, hepatosellüler hasar ile transaminazları yükseltir(14). İzoniazid ile birlikte kullanıldığında hepatotoksik etkileri additif toksik etkileşme ile artar. Rifampisin ayrıca izoniazid hidrolaz enzimini indükleyerek izoniazidin toksik metabolitlerinin düzeyini de artırır(26).

Pirazinamidin 25-30 mg/kg dozunda transaminaz yüksekliği %10, toksik hepatit sıklığı ise %5'den düşük bildirilmektedir. Hepatotoksisite ve arkasından gelişebilen

karaciğer yetmezliği genellikle tedavi başlangıcından uzun bir süre sonra ortaya çıkar. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir, izoniazid ile yapısal benzerliği olduğu düşünülmektedir. Genellikle hepatosellüler tipte hepatit görülür ve hipersensitivite bulguları ile birlikte değildir(13).

2. sıra bir tüberküloz ilacı olan etionamid, nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hastaların yaklaşık %5'inde reversibl hepatite neden olabilir(4,28).

Diğer tüberküloz ilaçlarından PAS, kinolonlar, rifabutin de daha az sıklıklarla hepatotoksisteye neden olabilirler(1,13,28).

HEPATOTOKSİSİTEYE NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ

Bazı faktörlerin hepatotoksisteye gelişme olasılığını arttırdığı ileri sürülmektedir. Özellikle izoniazidin hepatotoksistesi yaşla birlikte artar. 35 yaşın altında hepatotoksisteye olasılığı %0.3 iken, 50 yaştan sonra bu olasılık %2.3'dür(14). Bu olayda sitokrom P-450 enzim sisteminin aktivitesinin yaşla birlikte azalması önemli rol oynar. Ayrıca yaşla birlikte azalan renal fonksiyon ve renal klirens de ilaçların yarılanma ömürlerinin uzamasına katkıda bulunur.

Cinsiyetin bir risk faktörü olduğu konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte çalışmaların çoğunda kadınlarda hepatotoksistenin daha sık geliştiği bildirilmektedir(20,27,30). Gebelik ve postpartum dönemde de hepatotoksisteye riskinin arttığı bildirilmiştir.

Viral hepatitlerin özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki yüksek hepatotoksisteye insidansında önemli rolü olduğuna dair yorumlar birçok çalışmada yer almaktadır(15,18,27,30,31). Ancak bazı çalışmalarda da böyle bir ilişki tam olarak gösterilememiştir. Ayrıca tüberküloz tedavisi sırasında geçirilen viral hepatitin de ilaçlara bağlı hepatotoksisteye olasılığını arttırdığı öne sürülmüştür. Ancak tüberküloz tedavisi sırasında viral hepatit gelişme olasılığı düşüktür. Tüberküloz ilaçları kullanmakta olan bir hastada hepatit bulguları ortaya çıktığında öncelikle ilaca bağlı hepatotoksisteye yönünde değerlendirilmelidir.

Geçirilmiş karaciğer ve safra kesesi hastalıklarının, bazı çalışmalarda hepatotoksisteye için risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür(11). İngiliz Toraks Derneği (BTS) de bu kişilerde transaminaz yüksekliğinin daha sık görüldüğünü fakat çok az sayıda hastada tedavinin kesilmesinin gerektiğini bildirmiş, bu hastaların karaciğer fonksiyonları açısından düzenli olarak takip edilmelerini önermiştir(23). Tüberküloz hastalığının yaygınlığı, hipoalbuminemi, beslenme bozukluğu, alkolizm, gelişmekte olan ülkelerde yaşamak, diyabet, etnik grup, ek hepatotoksik ilaçların kullanımı yüksek hepatotoksisteye insidansından sorumlu tutulan faktörlerdir(6,10,21,25,32).

HEPATOTOKSİSİTEDE KLİNİK TUTUM

Tüberküloz tedavisi uygulanan hastanın takibinde en önemli nokta hastanın hepatotoksisteye semptomları açısından bilgilendirilmesidir. Hepatit semptomlarından biri ortaya çıktığında hekime başvurusu yönünde hasta uyarılmalıdır. ATS ve BTS hastaların başlangıçta karaciğer fonksiyonlarının kontrol edilmesini önerirken, alkolik ve diğer karaciğer hastalığı olanlar ve semptomu olanlar dışında rutin karaciğer fonksiyonları takibine gerek olmadığını bildirmektedir. Bunun yanında hastaların en az ayda bir kez sağlık personeli tarafından semptomlar açısından sorgulanması gerektiğini belirtmektedir(1,3). ABD İlaç Birliği ve ilaç üreticileri ise hastaların başlangıçta ve daha sonra, aylık veya daha sık aralıklarla karaciğer enzimleri açısından monitörizasyonunu önermektedir(30).

Tüberküloz tedavisi sırasında özellikle tedavinin ilk haftaları içinde %15-20 olguda transaminazlarda hafif yükselme görülebilir. Ancak bu durum toksik hepatit anlamına gelmez ve bu hastaların çoğunda tedaviyi kesmek gerekmemektedir(16,34). Transaminaz yüksekliği gözlenen hastaların toksik hepatit açısından yakından takip edilmesi ve gerektiğinde tedavinin kesilmesi doğru yaklaşım olacaktır. Aksi halde tüberküloz ilaçlarının kesilmesi veya ilaç rejiminde yapılacak değişiklikler tedavisi mümkün olmayan dirençli tüberküloz olgularını ortaya çıkaracaktır. Özellikle bizim gibi ilaç direncinin yaygın olduğu ülkelerde bu önemli bir noktadır. Diğer taraftan toksik hepatit geliştikten sonra tedaviye devam edildiği takdirde %6-12 oranlarında mortalite söz konusudur. Bu kritik noktada tedavinin kesilmesi konusunda birçok farklı yaklaşım söz konusudur. Ancak ortak olan görüş; toksik hepatit konusunda dikkatli olunması yanında, her enzim yükselmesinde tedavinin kesilmemesi şeklindedir.

BTS ve ATS, hepatit semptomları ve sarılık ortaya çıktığında tedavinin kesilmesini önermekte, transaminaz artışları için belli bir değer vermemektedir(5). CDC transaminaz değerlerinin normalin 3 katını aşmasını tedaviyi kesme kriteri olarak kabul ederken, bazı araştırmacılar 3-8 kata varan enzim yükselmelerine izin vermektedirler(6,22,32,35). Ormerod(24)'a göre enzim düzeyinin normalin 5 katını geçmesi veya bilirubin düzeyinin yükselmesi tedaviyi kesme kriteridir. Thompson ve ark.(30) tüberküloz tedavisine bağlı klinik hepatit veya önemli bir karaciğer bozukluğunun biyokimyasal kanıtı varsa, özellikle sentez fonksiyonunda zedelenmeyi gösteren serum albumin ve protrombin zamanında ani değişiklikler olduğunda tedavinin kesilmesini önermektedir.

Kliniğimizde hepatotoksisite nedeniyle tedaviyi kesme kriterlerimiz "hastada hepatotoksisiteye ait herhangi bir semptom varlığı ve transaminaz değerlerinde herhangi bir yükselme veya transaminaz değerlerinin normalin 5 katını aşması veya total bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dl üzerinde bulunması"dır. Bu kriterlere göre tüm antitüberküloz tedavi kesilmektedir.

Antitüberküloz ilaçların kesilme şekli için de farklı görüşler vardır. Bazı yazarlar izoniazid veya rifampisin tek başına kesilmesini, bazıları birlikte kesilmesini, diğerleri ise tüm ilaçların kesilmesini önermektedir(19,22,24,30).

Biz yukarıda tanımlanan şartlarda tüm ilaçların kesilmesinin doğru olduğunu düşünüyoruz. Çünkü hepatotoksisiteye neden olan ilacın tam olarak saptanması mümkün değildir. Bir ilaç kesildiğinde verilen diğer ilaçlar da hepatotoksik olabilir. Diğer taraftan az sayıda ilaç ile tedavinin sürdürülmesi edinsel ilaç direnci açısından önemli bir risk olabilir. Özellikle primer ilaç direncinin yaygın olduğu toplumlarda bu üzerinde durulması gereken bir konudur.

Hepatit bulguları düzeldikten ve laboratuvar bulguları düzeldikten sonra, tedavinin başlanması konusunda da farklı görüşler öne sürülmektedir. Bazı araştırmacılar karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra ilaçların küçük dozlardan başlayarak aşamalı olarak verilmesini önermektedirler. İlaçların başlama sırasını da izoniazid, rifampisin, pirazinamid şeklinde bildirmektedirler(8,24). Tedaviye rifampisin ile başlanabileceği de bir başka öneridir(22). BTS ise karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra tüm ilaçların birlikte ve normal tedavi dozunda başlanabileceğini bildirmektedir(23).

Fransız sağlık otoriteleri ve Merck-Sharp-Dohme şirketi hepatotoksisite sonrası düzenlenen yeni tedavi rejiminde pirazinamidin yer almamasını önermektedir(7,19).

Thompson ve ark.(30) hepatotoksisiteden sonraki ilk tedavide, O'Brien(22) ilk tedaviden sonra rekürrens görüldüğünde izoniazidin rejimden çekilmesini, yerine etambutol, streptomisin ve kinolon verilebileceğini önermektedirler.

Bizim önerimiz yukarıda tanımlanan kriterlerimiz çerçevesinde hepatotosisite geliştiğinde, tüm ilaçların kesilmesidir. Klinik ve laboratuvar bulguları normale döndükten sonra ilaçlara aşamalı ve karaciğer enzim kontrolleri ışığında devam edilmesidir. Uygulanacak ilaç rejiminde streptomisin, izoniazid, rifampisin ve etambutol yer alırken pirazinamid bulunmamalıdır. Uyguladığımız yeniden tedavi şeması aşağıda gösterilmiştir:

- 1.gün: streptomisin (1 g)+etambutol (1.5 g)
- 3.gün: streptomisin (1 g)+etambutol (1.5 g)+izoniazid (100 mg)
- 6.gün: streptomisin (1 g)+etambutol (1.5 g)+izoniazid (200 mg)
- 9.gün: streptomisin (1 g)+etambutol (1.5 g)+izoniazid (300 mg)
- 12.gün: streptomisin (1 g)+etambutol (1.5 g)+izoniazid (300 mg)+rifampisin (150 mg)
- 15.gün: streptomisin (1 g)+etambutol (1.5 g)+izoniazid (300 mg)+rifampisin (300 mg)
- 18.gün: streptomisin (1 g)+etambutol (1.5 g)+izoniazid (300 mg)+rifampisin (450 mg)

Elbette bu yeniden tedavi önerisi, gösterilmiş ilaç direnci olmayan yeni tüberküloz olguları için geçerlidir. Kliniğimizde uyguladığımız bu yaklaşım, Ataç(2)'ın tez çalışmasına konu olmuştur. Bu çalışma kriterlerimize göre ilaç kesmeyi gerektirecek hepatotoksisite gelişen 32 yeni tüberküloz olgusunu içermektedir. Olgular 2 gruba ayrılmışlardır. 15 olgu içeren 1. grupta hepatotoksisite sonrası ilaçlar kliniğimiz pratiğinde uyguladığımız şekli ile aşamalı olarak başlanmış, rejim streptomisin, izoniazid, rifampisin, etambutol içerirken, tedavide pirazinamid yer almamıştır. 2. grup (n=17) olgularda ise, izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutolden oluşan rejim birlikte verilmiştir. 1. grupta hiçbir olguda tedavinin devamında hepatit rekürrensi gelişmezken, 2. grupta 4 hastada rekürrens görülmüştür. Rekürrens gelişen olgularda aşamalı olarak yeniden tedavi başlanarak tedavi tamamlanmıştır. Sonuç olarak 32 oğluda da izoniazid ve rifampisin içeren rejimler ile antitüberküloz tedavi başarı ile tamamlanmıştır(2).

Hepatotoksisiteye klinik yaklaşım konusunda çok sayıda hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır. Bu şekilde ülkemiz koşullarında geçerli klinik tutum saptanabilir.

KAYNAKLAR

- 1- American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adult and children, *Am J Respir Crit Care Med* 149:1359 (1994).
- 2- Ataç G: Antitüberküloz tedaviye bağlı hepatotoksisitede risk faktörleri ve klinik yaklaşım, *Uzmanlık Tezi*, SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul (1997).
- 3- Brande PV, Steenbergen W, Vervoort G, Demedtes M: Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* 152:1750 (1995).
- 4- Chretien J: Tuberculosis today, *Eur Respir J* 8(Suppl 20):617 (1995).
- 5- Danan G, Pessayre D, Larrey D, Benhamou JP: Pyrazinamide fulminant hepatitis: an old hepatotoxin strikes again, *Lancet* 1:1056 (1981).
- 6- Dossing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B: Liver injury during antituberculosis treatment: An 11-year study, *Tubercle Lung Dis* 77:335 (1996).
- 7- Durant F, Bernuau J, Pessayre D, Samuel D, Belaiche J, Degott C et al: Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculosis treatment including isoniazid, *Hepatology* 21:929 (1995).
- 8- Editorial: Antituberculous therapy and acute liver failure, *Lancet* 343:1170 (1995).
- 9- Gangadharam PJ: Isoniazid, rifampin and hepatotoxicity, *Am Rev Respir Dis* 133:963 (1986).

- 10- Gonzales-Rothi RJ: Tuberculosis chemoprophylaxis and physicians, *Chest* 108:596 (1995).
- 11- Grönhagen-Riska C, Hellstrom PE, Fröseth B: Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 118:461 (1978).
- 12- Gryzybowski ES: Pour la chimiothérapie préventive, *Bull Union Int Tuberc Mal Resp* 66(Suppl):25 (1990/91).
- 13- Hopewell P, Bloom B: Tuberculosis and other mycobacterial diseases, "JF Murray, JA Nadel (eds): *Textbook of Respiratory Medicine*, Vol 1" kitabında s.1094, WB Saunders Co, Philadelphia (1994).
- 14- Kayaalp SO: *Tıbbi Farmakoloji*, 6.baskı, Cilt 1, s.299, Feryal Matbaacılık, Ankara (1991).
- 15- Kumar A, Misra PK, Mhodra R, Govil YC, Rana GS: Hepatotoxicity of rifampin and isoniazid, *Am Rev Respir Dis* 143:1350 (1991).
- 16- Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity, *N Engl J Med* 133:1118 (1995).
- 17- Lewis JH, Zimmervan HJ: Drug-induced liver disease, VK Rustgi (ed): *Hepatic Disease, Med Clin N Am*, s.775 (1992).
- 18- McGlynn KA, Lustbader ED, Sharrar RG, Murphy EC, London WT: Isoniazid prophylaxis in hepatitis B carriers, *Am Rev Respir Dis* 134:666 (1986).
- 19- Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R: Anti-tuberculous therapy and acute liver failure, *Lancet* 345:555 (1995).
- 20- Moulding TS, Redeker AG, Kanel GJ: Twenty isoniazid-associated deaths in one state, *Am Rev Respir Dis* 140:700 (1989).
- 21- Nolan CM, Sandblom RE, Thummel KE, Slattey JT, Nelson AD: Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis, *Chest* 105:408 (1994).
- 22- O'Brien RJ: Hepatotoxic reaction to antituberculous drugs: adjustment to therapeutic regimen, *JAMA* 265:3323 (1991).
- 23- Ormerod LP: Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendation of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society, *Thorax* 45:403 (1990).
- 24- Ormerod LP: Hepatotoxicity of antituberculosis drugs, *Thorax* 51:111 (1996).
- 25- Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK: Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: A case-control study, *Thorax* 51:132 (1996).
- 26- Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana ASL, Venkatesan PV: Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid, *Am Rev Respir Dis* 133:1072 (1986).
- 27- Schaberg T: The dark side of antituberculosis therapy: adverse events involving liver function, *Eur Respir Rev* 4:1247 (1995).
- 28- Schlossberg D (Çeviri): *Tüberküloz*, 3.baskı, s.53, Bilim ve Teknik Yayınları, İstanbul (1995).
- 29- Steele MA, Burk RF, DesPrez RM: Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin, *Chest* 99:467 (1991).
- 30- Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, et al: Antituberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management, *Eur Resp J* 8:1384 (1995).
- 31- Türkteş H, Ünsal M, Tülek N, Örüç O: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis, *Tubercle Lung Dis* 75:58 (1994).
- 32- Wilson J, Braunwald C, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AA (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12.baskı, s.453, McGraw Hill Int, New York (1991).
- 33- Woo J, Jhan J, Wanubo A, Jhan K: Hydrazine, a possible cause of isoniazid-induced hepatic necrosis (abstract), *J Med* 23:51 (1992).
- 34- Wyngaarden L, Smith J, Bennett E (eds.): *Cecil Textbook of Medicine*, Vol.I, 19.baskı kitabında s.753, WB Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 35- Yernault JC: Should we monitor liver function during antituberculous therapy? *Eur Respir Top* 1(3):86 (1995).