

Sıçanlarda izoniazid ve streptomisin nörotoksitesine sildenafil'in etkileri

Effects of sildenafil on isoniazid and streptomycin neurotoxicity in rats

Abdullah Acar¹, Uğur Fırat², Ertuğrul Uzar¹, Adalet Arıkanoglu¹, Adnan Tüfek³, Ayşenur Keleş², Mehmet Uğur Çevik¹, Yavuz Yücel¹, Harun Alp⁴, Osman Gökcalp⁵

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

⁴Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

⁵Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 31.12.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 10.01.2011

ÖZET

Amaç: İsoniazid (İNH) ve streptomisin (STR) kombinasyonuna bağlı nörotoksite bildirilmiştir. Sildenafil'in (SLD) deneysel olarak bazı ilaç toksisitelerini azaltabildiği öne sürülmüştür. Çalışmada amacımız; uzun süreli İNH ve STR verilen sıçanların beyinde ve serebellumunda toksik etki olup olmadığı ve olası bu toksite üzerine SLD'nin etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada 78 sıçan; kontrol grubu (n= 10), İNH grubu (n= 10), STR grubu (n= 10), İNH + STR - (n= 10), SLD (n= 10), İNH + SLD (n= 10), STR + SLD (n= 8), İNH + STR + SLD (n= 10) grupları olarak sekiz gruba ayrıldı. İlaçlar 30 gün boyunca uygulandı. Sıçanların beyin ve serebellum histopatolojik olarak incelendi. Beyin ve serebellum dokusunda; inflamasyon, ödem, konjesyon, dejenerasyon ve nekroz bulguları araştırıldı. Histopatolojik değerlendirme çalışma gruplarından habersiz tek bir patoloj tarafından değerlendirildi.

Bulgular: STR grubu sıçan beyinde ve serebellumunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek dejenerasyon bulundu (sırayla, p=0.002, p<0.001). İNH + STR grubu İNH grubu ile karşılaştırıldığında sıçan beyinde dejeneratif bulgularda artış bulundu (p=0.006). Kontrol grubuna göre İNH + STR + SLD grubunda serebellumda dejenerasyon bulguları İNH+STR grubuna göre daha belirgindi (p=0.001). İNH + STR + SLD grubunda İNH + STR grubuna göre serebellumda dejenerasyon bulgularında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (p=0.032).

Sonuç: İNH ve STR kombinasyonunun sıçanlarda nörotoksitesiteyi artırdığı görüldü. Ayrıca; SLD'nin İNH ve STR kombinasyonundaki nörotoksitesiteyi daha da kötüleştirdiği saptandı. Ancak bu toksite boyutlarının elektron mikroskopi ve immünohistokimyasal yöntemlerle araştırılmasına gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: İsoniazid, streptomisin, sildenafil, nörotoksite, histopatoloji

ABSTRACT

Objectives: Neurotoxicity due to isoniazide (INH) and streptomycin has been reported. Experimental studies reported that sildenafil can reduce toxic effects of some drugs. The aim of this study was to investigate the possible toxic effects of long-term streptomycin and INH use and probable protective effects of sildenafil on the rat brain and cerebellum.

Materials and methods: In this study, 78 rats were divided into eight groups as follows; control group (n=10), INH group (n=10), streptomycin group (n=10), INH + streptomycin group (n=10), sildenafil group (n=10), INH+sildenafil group (n=10), streptomycin+sildenafil group (n=8) and INH+streptomycin + sildenafil group (n=10). At the end of 30 days of the treatment, the brain and cerebellar tissues of the rats were examined histopathologically. On the all tissues, inflammation, edema, congestion, degeneration and necrosis were investigated under a light microscope by the same pathologist blinded to the experimental groups.

Results: Degeneration was significantly more prominent in the streptomycin group compared with the control group (respectively, p=0.002, p<0.001) on the cerebellum and cerebrum of the rats. INH+streptomycin group showed increased degenerative changes in the brain tissues compared with the INH group (p=0.006). Cerebellar degeneration on the INH+streptomycin+sildenafil group was the most obvious when compared to the control group (p=0.001) and degenerative changes was more obvious in the INH+streptomycin+sildenafil group when compared to the INH+streptomycin group (p=0.032).

Conclusion: INH and streptomycin combination showed increased neurotoxicity in the rats. However, sildenafil worsened this neurotoxicity. Electron microscopic and immunohistochemical further studies are needed to investigate some aspects of this toxicity.

Key words: Isoniazid, streptomycin, sildenafil, neurotoxicity, histopathology

Yazışma Adresi /Correspondence: Yrd. Doç. Dr. Abdullah Acar

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: drabdullahacar@hotmail.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

İzoniazid (İNH) ve streptomisin aktif ya da latent tüberküloz tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlardır. İNH'ya bağlı nörotoksik yan etkiler diğer anti-tüberküloz ilaçlara göre daha sık görülmektedir. Anti-tüberküloz ilaçlara bağlı yan etki görülme sıklığı %13.3 bulunmuştur ve bu nedenle hastaların %11.5'inde izoniazid tedavisine devam edilemediği bildirilmiştir.^{1,2} İNH'ya bağlı epileptik nöbet, başağrısı, vertigo, uyku bozukluğu, ensefalopati, psikoz, konsantrasyon bozukluğu, depresyon, periferik nöropati bildirilmiştir. Akut şiddetli nörotoksiste metabolik asidoz, koma ve jeneralize epileptik nöbetle karakterizedir.^{3,5} Tüberküloz tedavisinde İNH ile birlikte kullanılan streptomisin nadiren ensefalopatiye neden olabilmektedir.⁶ Ancak, İNH ve streptomisin birlikte kullanımının nörotoksik etkiyi artırıp artırmadığı henüz bilinmemektedir.

Sildenafil, fosfodiesteraz 5'in güçlü ve seçici bir inhibitörüdür ve nitrik oksite bağlı vasküler düz kaslarda gevşemeye neden olur. Fosfodiesteraz 5 enzimi, cGMP'yi inaktive etmektedir. Sildenafil fosfodiesteraz 5 inhibisyonu sonucu nitrik oksit-cGMP yolunu aktive ederek hücre içi kalsiyum birikimini azaltmaktadır.⁷ Sildenafil'in ilaç toksisitesine bağlı lipid peroksidasyonunun, nötrofil aktivasyonu ve sitokin üretimini önlediği öne sürülmüştür.⁸ Ancak sildenafil'in İNH ve streptomisine bağlı toksik etkiyi önleyip önleyemediği şu ana kadar araştırılmamıştır.

Bu çalışmada amacımız; uzun süreli izoniazid ve streptomisin verilen sıçanların beyinde ve serebellumunda muhtemel toksik etkiler üzerine sildenafilin etkisini histopatolojik olarak araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvan laboratuvarında gerçekleştirildi. Sıçanlar standart ışık (12 saat gün ışığı / 12 saat karanlık) ve ısıda (22 +/-2°C) plastik kafeslerde yeterli miktarda yiyecek ve içeceğin sağlandığı ortamda kaldı. Ağırlıkları 220 ± 20 olan 4 aylık erkek Wistar Albino sıçanlar 8 ayrı gruba ayrıldı. Çalışmamızda kullanılan sıçanlar; kontrol grubu (n= 10), İNH grubu (n= 10), streptomisin grubu (n= 10), İNH + streptomisin grubu (n= 10), sildenafil grubu (n= 10), İNH + sildenafil grubu (n= 10), ve strepto-

misin + sildenafil grubu (n= 8), İNH + streptomisin + sildenafil grubu (n= 10) olmak üzere sekiz farklı gruba rastgele dağıtıldı. İNH, İNH + streptomisin, İNH + sildenafil, İNH + streptomisin + sildenafil gruplarına İNH 30 mg/kg/gün dozunda 30 gün boyunca ağızdan gavaj yolu ile verildi. Streptomisin, İNH + streptomisin, streptomisin + sildenafil, İNH + streptomisin + sildenafil gruplarına ise streptomisin 100 mg/kg/gün dozunda intramusküler yol ile 30 gün süreyle verildi. Sildenafil, İNH + sildenafil, streptomisin + sildenafil, İNH + streptomisin + sildenafil gruplarına sildenafil sitrat 1,5 mg/kg dozunda orogastrik gavaj yardımıyla oral yolla 30 gün boyunca verildi. Kontrol grubuna hiçbir ilaç verilmedi ve çalışma gruplarıyla aynı ortam ve çevresel şartlarda bulundular. Otuzuncu günün sonunda 50 mg/kg ketamin HCL ve 10 mg/kg dozunda ksilazin intra peritoneal yolla verilerek sıçanlarda anestezi oluşturuldu. Cerrahi anestezi sonrası sıçan dekapite edilerek serebellum ve beyin dokuları dikkatli bir şekilde çıkarıldı. Histopatolojik değerlendirme için alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde konularak tesbit işlemi için 24 saat bekletildikten sonra rutin histolojik doku takibinden geçirilerek parafine gömülen doku örneklerinden alınan 4 mikronluk kesitler Hematoksilen-eozin boyasıyla boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu altında uzman bir patolog tarafından değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme

Sıçanlardan alınan serebellum ve beyin dokularının ışık mikroskopik incelemesinde ayrı ayrı beyin ve serebellum dokularında inflamasyon, ödem, konjesyon, dejenerasyon, nekrobioz ve nekroz bulguları değerlendirildi. Ödem ve konjesyon için ; [(yok (0); ılımlı (1); belirgin (2)], dejenerasyon için; [yok (0); hafif (1), orta (2) ve belirgin (3)], nekrobioz, nekroz ve inflamasyon için ; [var (1), yok (0)] şeklinde değerlendirme yapıldı.

İstatistiksel analiz

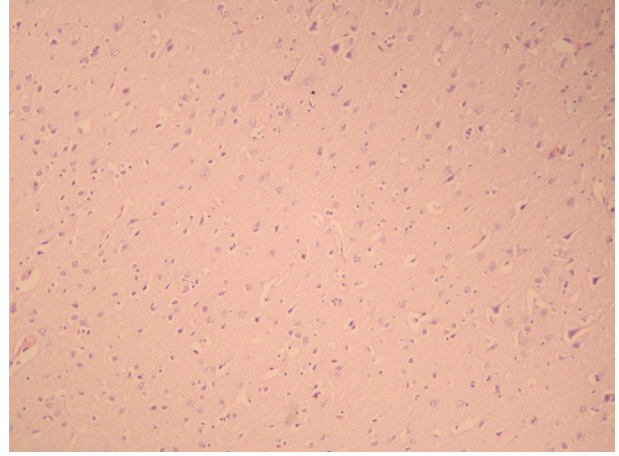
Değişkenler SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 11.5 programı ile değerlendirildi. Sayımla elde edilen değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında ve p < 0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

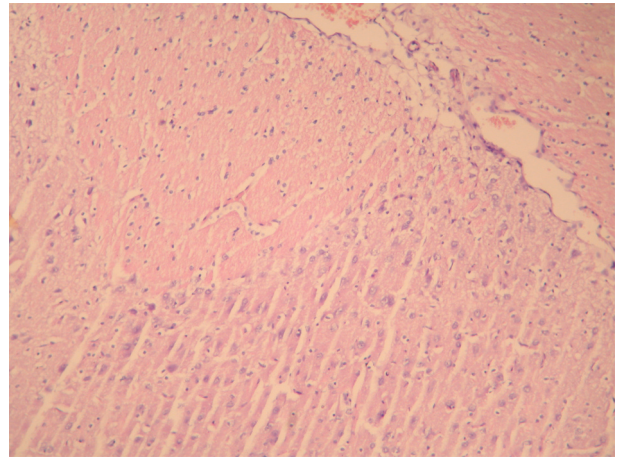
Gruplar arasında beyinde ödem, vasküler konjesyon ve dejenerasyon bulguları Şekil 1,2,3'de gösterilmiştir. İNH grubu sıçan beyinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ılımlı ödem (Resim 1a) ve hafif dejenerasyon bulguları saptandı (sırayla, $p=0.001$, $p=0.011$). Streptomisin grubu sıçan beyinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ödem, vasküler konjesyon ve dejeneratif değişiklikler (Şekil 1b) bulundu (sırayla, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.002$). Sildenafil grubu beyin histopatolojik bulguları kontrol grubu ile farklı bulunmadı ($p>0.05$). İNH+Streptomisin grubu sıçan beyinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ödem, vasküler konjesyon ve dejenerasyon bulguları saptandı (sırayla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.018$). Kontrol grubuna göre İNH + streptomisin + sildenafil grubu sıçan beyinde ödem, vasküler konjesyon ve dejenerasyon bulguları (Resim 1c, 1d) belirgindi (her biri için $p<0.001$). İNH+streptomisin grubu İNH grubu ile karşılaştırıldığında sıçan beyinde dejeneratif bulgularda artış bulundu ($p=0.006$). Streptomisin + sildenafil grubu, beyinde dejeneratif değişiklikler bakımından streptomisin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Sildenafil grubuna göre İNH + sildenafil grubunda beyinde dejeneratif bulgularda istatistiksel anlamlı olmasa da önemli derecede artış gözlemlendi ($p=0.085$).

Gruplar arasında sıçan serebellumunda ödem, vasküler konjesyon ve dejenerasyon bulguları Şekil 4,5,6'da gösterilmiştir. Sıçan serebellumunda kontrol grubuna göre İNH grubunda ılımlı ödem bulguları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Streptomisin grubunda ise kontrol grubuna göre serebellumda vasküler konjesyon ve dejenerasyon bulguları (Resim 2a, 2b) istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Kontrol grubuna göre sildenafil grubu sıçan serebellumunda ılımlı vasküler konjesyon (Resim 2c) bulguları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.011$). İNH + streptomisin grubu serebellumunda kontrol grubuna göre belirgin ödem, vasküler konjesyon ve dejenerasyon bulguları saptandı (sırayla, $p<0.001$, $p=0.007$, $p=0.011$). Kontrol grubuna göre İNH + sildenafil grubu serebellumunda ödem, dejenerasyon ve vasküler konjesyon bulguları istatistiksel olarak anlamlıydı (sırayla, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.009$). Kontrol grubuna göre İNH + streptomisin + sildenafil grubunda serebellumda

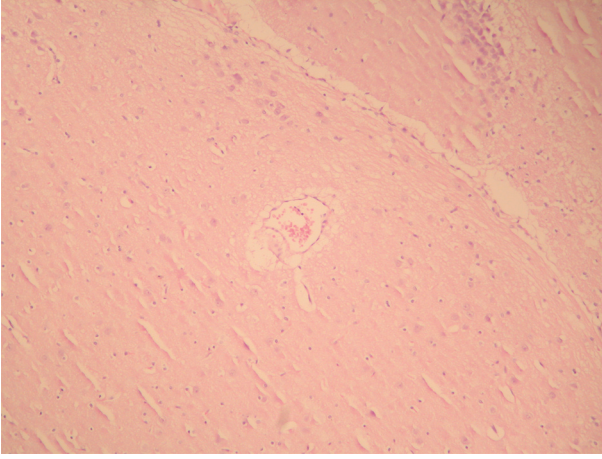
dejenerasyon bulguları (Resim 2d) en belirgindi ($p=0.001$). İNH grubuna göre İNH+streptomisin grubu serebellumunda ödem ve konjesyon bulguları saptandı (sırayla, $p=0.015$, $p=0.03$). İNH + streptomisin grubuna göre İNH + streptomisin + sildenafil grubu serebellumunda dejenerasyon bulgularında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p=0.032$). Hiçbir sıçan serebellum ya da beyinde nekroz bulgusu görülmedi.



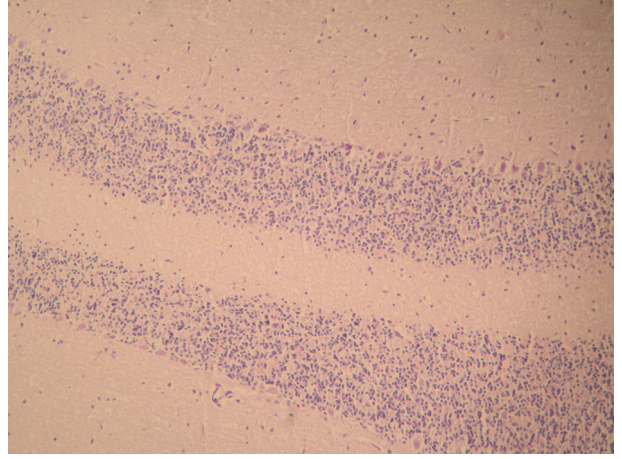
Resim 1a. İzoniazid grubu. Beyin parankiminde ılımlı ödem bulguları (H&E boyama, x100)



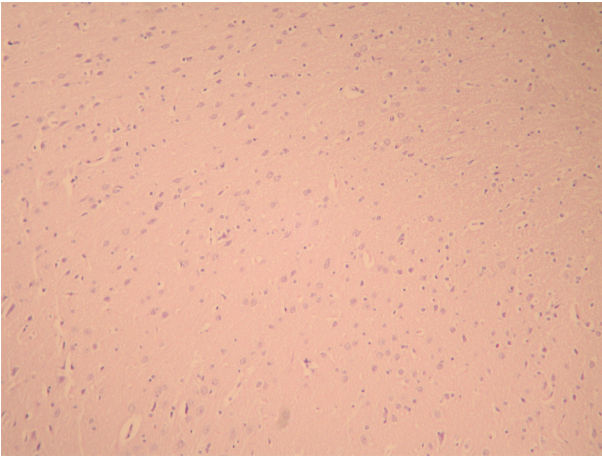
Resim 1b. Streptomisin grubu. Beyin parankiminde vasküler konjesyon, ödem ve nörodejeneratif değişiklikler (H&E boyama, x100)



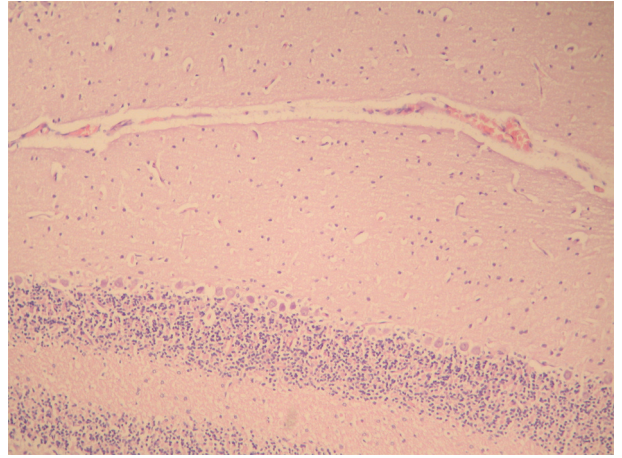
Resim 1c. İsoniazid+streptomisin+ sildenafil grubu. Beyin parankiminde vasküler konjesyon, ödem ve nörodejeneratif değişiklikler (H&E boyama, x100).



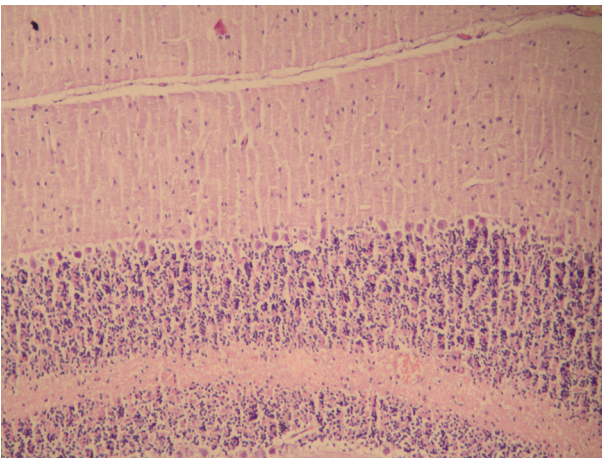
Resim 2b. Kontrol grubu. Normal histomorfolojide serebellum parankimi (H&E boyama, x100)



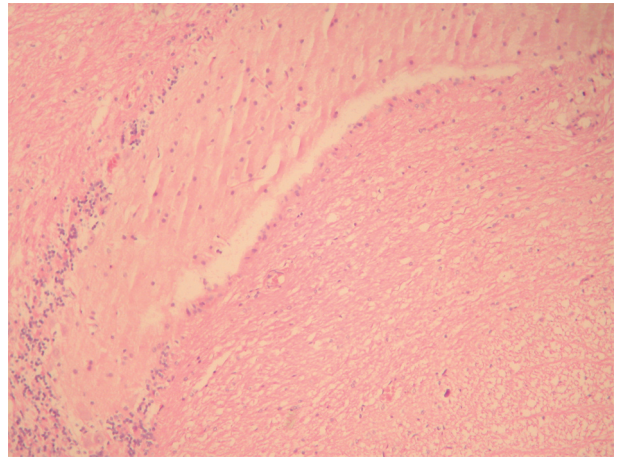
Resim 1d. Kontrol grubu. Normal histomorfolojide beyin parankimi (H&E boyama, x100)



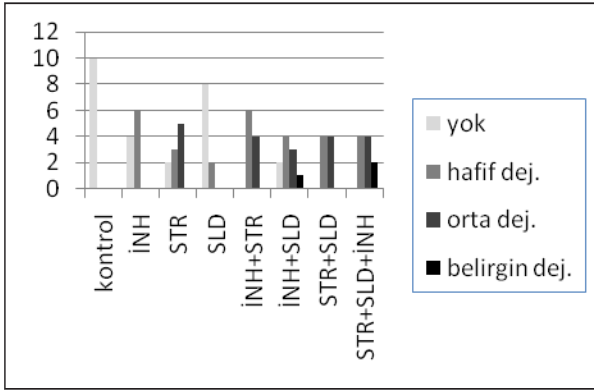
Resim 2c. Sildenafil grubu. Serebellum parankiminde ılımlı vasküler konjesyon bulguları (H&E boyama, x100)



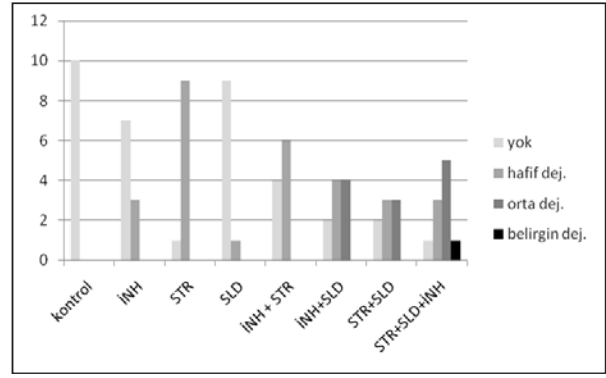
Resim 2a. Streptomisin grubu. Serebellum dokusunda vasküler konjesyon ve dejenerasyon bulguları (H&E boyama, x100)



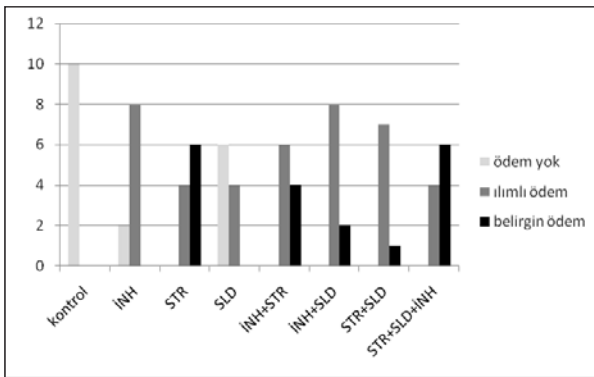
Resim 2d. İsoniazid+streptomisin+sildenafil grubu. Serebellum parankiminde vasküler konjesyon, ödem ve nörodejeneratif değişiklik bulguları (H&E boyama, x100).



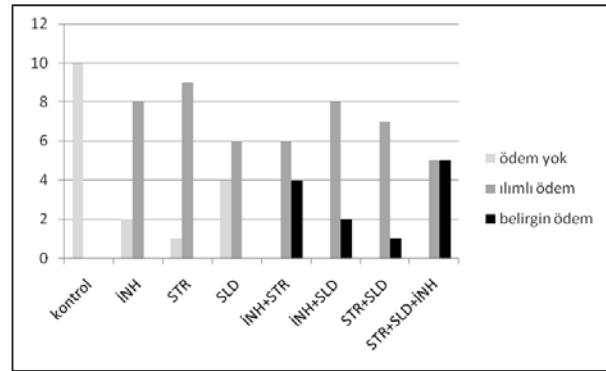
Şekil 1. İsoniazid (İNH), streptomisin (STR), sildenafil (SLD), İNH + STR, İNH + SLD, STR + SLD, STR + SLD + İNH ve kontrol grubu beyinde nörodejenerasyon.



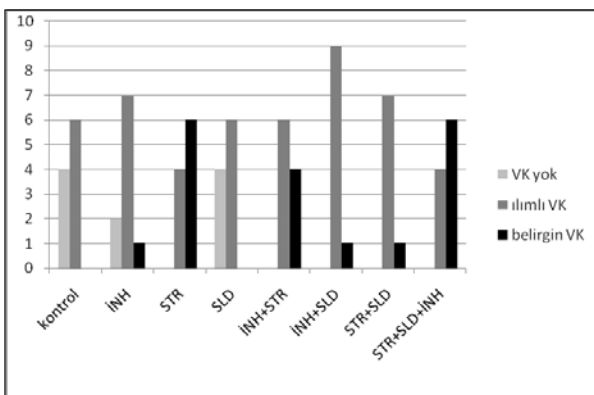
Şekil 4. Kontrol, izoniazid (İNH), streptomisin (STR), sildenafil (SLD), İNH + STR, İNH + SLD, STR + SLD ve STR + SLD + İNH grubu serebellumunda nörodejenerasyon.



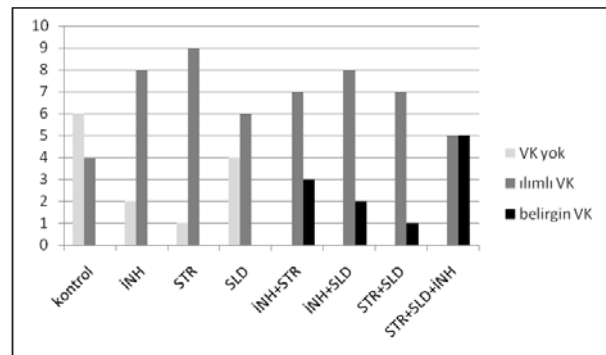
Şekil 2. Kontrol, izoniazid (İNH), streptomisin (STR), sildenafil (SLD), İNH + STR, İNH + SLD, STR + SLD ve STR + SLD + İNH grubu beyinde ödem.



Şekil 5. Kontrol, izoniazid (İNH), streptomisin (STR), sildenafil (SLD), İNH + STR, İNH + SLD, STR + SLD ve STR + SLD + İNH grubu serebellumunda ödem.



Şekil 3. Kontrol, izoniazid (İNH), streptomisin (STR), sildenafil (SLD), İNH + STR, İNH + SLD, STR + SLD ve STR + SLD + İNH grubu beyinde vasküler konjesyon (VK).



Şekil 6. Kontrol, izoniazid (İNH), streptomisin (STR), sildenafil (SLD), İNH + STR, İNH + SLD, STR + SLD ve STR + SLD + İNH grubu serebellumunda vasküler konjesyon (VK).

TARTIŞMA

İzoniazid, tüberküloz tedavisinde yaygın kullanılan ilaçtır. İNH’te bağlı nörotoksosite önemli klinik bir problemdir. İNH genellikle tüberküloz tedavisinde rifampin ve streptomisin gibi ilaçlarla birlikte kullanılır.⁹ Streptomisine bağlı nörotoksosite daha nadir bildirilmiştir.¹⁰ İNH, piridoksin (B6 vitamini) ve niasin eksikliğine yol açarak dolaylı yoldan toksisiteye yol açabilir. Ayrıca toksisitenin oluşum mekanizmasında etkili bir faktör GABA nörotransmitter eksikliğine yol açmasıdır. Bu mekanizma ise özellikle nörotoksik etkilerin oluşmasından sorumludur. İNH 1.5 gr kadar akut alımından sonra oluşan toksik etkileri belirgin olmayabilir. Günde 30 mg/kg veya daha fazla dozlarda İNH epileptik nöbete neden olabilir.^{11,12} İNH’ya bağlı nörotoksositeyi streptomisinin artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda İNH ve streptomisin alan sıçanların beyin ve serebellumu histopatolojik açıdan araştırıldı.

Nörotoksitenin gösterilmesinde kalitatif ve kantitatif bazı yöntemler vardır. İmmünohistokimyasal ve histopatolojik yöntemlerle toksisite değerlendirilebilir. Hücresel şişme (hidropik dejenerasyon) hücre hasarının genellikle ilk bulgusudur. Hücresel enerji ve metabolizma dengesinin bozulması, enerjiye bağlı pompa sistemlerinin görevi aksatması sonucunda hücrede sıvı elektrolit dengesinin bozulmasına neden olur. İnflamasyon ise hasara uğramış hücre ve dokuların kendilerini korumak için verdiği bir cevaptır.¹³ Belirgin bir toksik durum hücrenin nekroz ile ölmesine neden olurken, ılımlı toksik etki ise vasküler konjesyon, ödem, apoptotik değişiklikler ve hücresel dejenerasyonla hücrenin ölümüne neden olabilir.^{14,15} Çalışmamızda İNH verilen sıçanların beyinde ve serebellumunda vasküler konjesyon ödem ve hücresel dejenerasyon bulguları görüldü. Bu bulgular İNH’nın sıçan serebellum ve beyinde nörotoksik etkisini gösterdi. Streptomisin verilen sıçanların beyin ve serebellumunda da benzer şekilde nörotoksosite belirtileri bulundu ancak tek başına streptomisin verilen ratların beyin ve serebellumunda hücresel dejenerasyon tek başına İNH verilenlere göre daha belirgindi. İNH ve streptomisin birlikte verilen grup beyinde nörotoksosite belirtileri tek başına İNH verilen gruba göre daha belirgin olup serebellumda ödem ve konjesyon artmıştı. Ayrıca nöropatolojik bulgular İNH + streptomisin verilen grupta kontrol grubuna göre

daha belirgindi. Bu bulgular, streptomisinin ve/veya İNH’in sıçan beyini ve serebellumunda birbirlerinin nörotoksik etkilerini artırdıklarının bir işareti olabileceğini düşündürmüştür.

Sildenafil, erektil disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁶ Fosfodiesteraz inhibisyonu ile cAMP-cGMP yolunda düzenleyici etkisi, güçlü vazodilatatör ve hücre koruyucu özellikleri ile sitotoksisiteyi önlediği deneysel olarak gösterilmiştir.¹⁵ Sildenafilin kan beyin bariyerini geçtiği ve orta serebral arterin deneysel iskemi reperfüzyon modelinde nörogenesi artırarak nöroprotektif olduğu öne sürülmektedir.^{17,18} Diğer taraftan subaraknoid kanamalı köpeklerde sildenafilin vazospazmı önlediği gösterilmiştir.¹⁹ Son bir çalışmada ise deneysel serebral iskemi modelinde sildenafilin ratlarda hipokampus hasarını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.¹⁸ Embolik inmeli sıçanlarda sildenafilin aksonal filizlenme ve anjiogenezi artırdığı da belirtilmiştir.²⁰ Deneysel olarak sildenafilin bu olumlu etkilerine rağmen geçici iskemik atak ve baş ağrısı yapabildiği, ayrıca inmeli hastalarda serebral perfüzyonda bozulmaya yol açabildiği de ileri sürülmüştür.²¹ Çalışmamızda İNH ve streptomisine bağlı sıçan beyin ve serebellumunda toksik etkiyi sildenafilin koruyucu etkisinin olup olmadığı veya toksik etkiyi artırıp artırmadığı araştırıldı. Sadece sildenafil verilen sıçanların beyinde anlamlı bir patolojik değişiklik saptanmadı, ancak sıçan serebellumunda muhtemelen bu ilacın vazodilatatör özelliğine bağlı olarak hafif derecede vasküler konjesyon ve ödem görüldü. Sadece İNH verilen gruba göre, sildenafil ve İNH birlikte verilen sıçanların beyinde dejenerasyon bulgularında hafif düzeyde bir artış izlendi. Ayrıca İNH + streptomisine sildenafil eklendiğinde sıçan serebellumunda dejenerasyon bulgularında biraz daha artış olduğu saptandı. Bu bulgular sildenafilin sıçanlarda İNH ve streptomisin nörotoksitesini önleyemediği, aksine toksisiteyi biraz daha artırdığını göstermiştir.

Çalışmamız, izoniazid ve streptomisinin sıçan beyinde hücresel dejenerasyona yol açtığını ve bu iki ilacın birbirlerinin toksik etkilerini artırabildiğini gösterdi. Sildenafilin ise bu ilaçlara bağlı nörotoksisiteyi azaltmadığı, aksine biraz daha kötüleştirdiği görüldü. İzoniazid, streptomisin ve sildenafilin ilaç etkileşimleri ile serebral-serebellar toksisiteyi üzerine etkilerinin ortaya konması açısından ultras-

trüktürel ve immünohistokimyasal yöntemlerle ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Lysov AV, Mordyk AV, Zatvornitskiı VA, Kondria AV. Adverse neurotoxic reactions of chemotherapy for tuberculosis and their treatment. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2006;9(1):45-8.
2. Holdiness MR. Neurological manifestations and toxicities of the antituberculosis drugs. A review. *Med Toxicol* 1987;2(1):33-51.
3. Ramos A, Portero JL, Murillas J, Losada I, Martin H. Isoniazid-induced toxic encephalopathy. *Rev Neurol* 1998; 26(2): 160-4.
4. Martınjak-Dvorsek I, Gorjup V, Horvat M, Noc M. Acute isoniazid neurotoxicity during preventive therapy. *Crit Care Med* 2000; 28(6): 567-8.
5. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs* 2010; 24(7): 655-67.
6. Brighi W. A case of encephalopathy caused by streptomycin. *Clin Pediatr (Bologna)* 1957; 39(3): 384-9.
7. Salom JB, Castelló-Ruiz M, Burguete MC, et al. Role of K⁺ and Ca²⁺ fluxes in the cerebroarterial vasoactive effects of sildenafil. *Eur J Pharmacol* 2008; 581(1-2): 138-47.
8. Yıldırım A, Ersoy Y, Ercan F, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition by sildenafil citrate in a rat model of bleomycin-induced lung fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23 (3): 215-21.
9. Uçar E, Kiliç A, Ceyhan I, et al. Resistance rates to major anti-tuberculosis drugs in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from seven different regions of Turkey in 2003-2006 period. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44 (1): 11-9.
10. Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5 (6): 983-90.
11. Romero J, Kuczler F. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am Fam Physician* 1998; 57(4):749-52.
12. Köse A, Zenginol M, Köse B, Günay N, Yıldırım C. Meningoensafaliti taklit eden akut izoniazid zehirlenmesi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* doi: 10.4170/JAEM.2009.17363.
13. Kuruş M, Eşrefoğlu M, Otlı A. Siklosporine bağlı akciğer hasarında melatoninin histopatolojik etkileri üzerine deneysel çalışma. *Toraks Dergisi* 2008; 9 (1): 1-6.
14. Tuç A, Tuğlu İ, Yavaşoğlu A, Varol T. Sıçanlarda kimyasal simpatektominin nörotoksik etkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2006; 45(1): 25-30.
15. Rice DC, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 3): 511-33.
16. Kiliçkesmez K, Küçükoğlu MS. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10 Suppl 2:16-8.
17. Zhang RL, Zhang Z, Zhang L, Wang Y, Zhang C, Chopp M. Delayed treatment with sildenafil enhances neurogenesis and improves functional recovery in aged rats after focal cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2006; 83(7); 1213-9.
18. Romanini CV, Schiavon AP, Ferreira ED, de Oliveira RM, Milani H. Sildenafil prevents mortality and reduces hippocampal damage after permanent, stepwise, 4-vessel occlusion in rats. *Brain Res Bull* 2010; 81(6): 631-40.
19. Inoha S, Inamura T, Ikezaki K, Nakamizo A, Amano T, Fukui M. Type V phosphodiesterase expression in cerebral arteries with vasospasm after subarachnoid hemorrhage in a canine model. *Neurol Res* 2002; 24(6): 607-12.
20. Ding G, Jiang Q, Li L, et al. Magnetic resonance imaging investigation of axonal remodeling and angiogenesis after embolic stroke in sildenafil-treated rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28(8): 1440-8.
21. Lorberboym M, Mena I, Wainstein J, Boaz M, Lampl Y. The effect of sildenafil citrate (Viagra) on cerebral blood flow in patients with cerebrovascular risk factors. *Acta Neurol Scand* 2010;121(6):370-6.