**Giriş**

Anti-tüberküloz ilaçlara bağlı zehirlenmeler günümüzde sayıca azalmış olsa da nadir olarak görülebilmektedir. İzoniazid (İNH), anti-tüberküloz ilaçlar içerisinde en sık kullanılan ajanlardan birisidir [1]. Akut İNH zehirlenmesi, klasik anti-konvülzanlara dirençli olabilen şiddetli konvülziyonlardan komaya kadar değişen bir klinik seyire sahiptir ve hızlı tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanabilmektedir. İzoniazid’in 1 gramı toksik doz olarak kabul edilmekte olup 30 mg/kg veya daha yüksek dozlar nöbetlere neden olabiliyorken; >80 mg/kg dozlar ölümcül olabilmektedir [2]. İzoniazid zehirlenmesinde konvülziyon tedavisinde en iyi yol, alınan doza eşit oranda parenteral piridoksin uygulanmasıdır. Acil serviste; standart anti-konvülzanlara dirençli nöbet, sodyum bikarbonat tedavisine dirençli yüksek anyon açıklı nedeni bulunamayan metabolik asidoz ve koma görülen hastalarda İNH intoksikasyonu düşünülmelidir [3]. Bu sunuda da 1,2 gr İNH’a bağlı olarak geçirilen şiddetli nöbet sonucunda oluşan omuz dislokasyonu ve fraktürünün gözlendiği olgu tartışılmıştır.

**Olgu sunumu**

Senkop nedeniyle ambulansla acil servise getirilen 24 yaşında kadın hasta, muayene odasına alınır alınmaz jeneralize tonik-klonik nöbet geçirmeye başladı. Bilinci kapalı, Glasgow koma skalası 9, pupiller izokorik ve bilateral ışık refleksi normaldi. Hastanın damar yolu açıldı, monitorize edildi, nasal kanül ile 6lt/dk oksijen başlandı ve İV 3 mg midazolam ile nöbeti 3 dakikada sonlandırıldı. Taşikardi dışında (nabız:125/dk) vital bulguları stabildi. Parmak ucu kan şekeri 136 mg/dl saptandı. EKG’de sinüs taşikardisi dışında anormal bulgu yoktu. Fizik muayenede sol omuzda apolet belirtisi saptandı. Hastanın nöbet geçirme sırasında omzunun çıkmış olabileceği düşünüldü. Hasta yakınlarından hastanın daha önce nöbet geçirme öyküsü olmadığı, tüberküloz deri tutulumu için 600 mg İNH ve B vitamin kompleksi kullandığı öğrenildi. Hemogram ve biyokimya parametreleri başvuru ve izlemde normal değerlerdeydi (Tablo 1). Kan gazında metabolik asidoz saptandı ve semptomatik tedaviyle asidozu gerileyip normale döndü (Tablo 2). Çekilen beyin tomografisinde akut patoloji yoktu. Sol omuz grafisinde dislokasyon ve fraktür görüldü (Şekil 1). Monitorize şekilde takip edilen hastanın yaklaşık 2 saat sonra bilinci açıldı. Hastanın verdiği anamneze göre akşam ilacını içtiğini unutarak tekrar içtiği, dolayısıyla 600 mg İNH alması gerekirken 1200 mg İNH aldığı öğrenildi. Hasta ilaç içtikten bir müdet sonra halsizlik, baş ağrısı, bulantı şikayetlerinin olduğunu, sonrasında gece uykusundan bulantı kusmayla uyandığını ve bayıldığını söyledi. Hastamızın klinik tablosunun İNH zehirlenmesine bağlı olduğunu tespit ettiğimizde bilincinin açılması, asidozunun düzelmesi ve izlemde herhangi bir patolojinin gelişmemesi üzerine piridoksin tedavisine gerek kalmadı. Sol omuzu redükte edilip velpo bandajı uygulanan hastaya ortopedi konsültasyonu istendi. Klinik tablonun tamamen düzelmesi ve ek bir patoloji gelişmemesi üzerine acil serviste 24 saat monitorize takip edilen hasta önerilerle taburcu edildi.

**Tartışma**

İzoniazid (İNH), antitüberküloz ilaçlar içerisinde en sık kullanılanlardan biridir [1]. Bizim olgumuzdaki gibi deri tutulumu olan tüberküloz hastalarında da sık kullanılmaktadır. İzoniazid, çoğunlukla gastrointestinal sistemden emilen, proteinlere düşük oranda bağlanan, kısa yarılanma ömürlü olan bir ilaçtır. Yarı ömrü N-asetiltransferaz enziminin hızlı asetilleyici izoformuna sahip insanlarda 70 dk. iken, yavaş asetilleyici izoformuna sahip olanlarda ise 2-4 saat arasında değişir. İlacın %75-90’ı 24 saatte metabolit olarak idrarla atılır [2, 3].

İzoniazidin yüksek dozlarda alımı dozla ilişkili olarak klasik antikonvülsanlara dirençli tekrarlayıcı konvülsiyonlar, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, laktik asidoz, rabdomiyoliz ve komayla seyretmekte; tedavi edilmediği taktirde ölümle sonuçlanabilmektedir [4, 5].

İzoniazidin 1 gr’ı toksik doz olarak kabul edilmekte olup 30 mg/kg veya daha yüksek dozlar nöbetlere neden olabilirken; >80 mg/kg ölümcül olabilmektedir. Akut toksisite bulguları alımdan sonraki 30 dakika ile 2 saat içinde gözlenir. Taşikardi, bulantı, kusma, ateş, döküntü, şiddetli ataksi, konuşma bozukluğu, periferik nörit, vertigo, grand-mal nöbetler ve koma en sık görülen bulgulardır [1, 4-7]. Doza bağlı olarak hepatit, böbrek nekrozu, solunum durması, rabdomiyoliz görülebilen diğer bulgulardır [8]. Toksik doz olarak kabul edilen 1,2 gr oral İNH aldığı tespit edilen hastamızda da akut toksisite semptom ve bulgularından bulantı-kusma, taşikardi, tonik klonik nöbet ve metabolik asidoz mevcuttu.

Uzun süreli ve yüksek dozda İNH alımlarında (1200 mg/gün, 6 hafta ve daha uzun süre ile) ensefalopati, hatta koma gelişebileceği bildirilmektedir [4-6]. İNH alımına bağlı olarak gelişen konvülsif nöbetlerin oluşmasının nedeni, piridoksin (B6 vitamini) düzeyindeki düşmenin beynin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama-aminobütirik asit (GABA) sentezinin bozulmasına neden olmasıdır [6, 9]. Nöbet tedavisinde tek başına antikonvülsan uygulamasının piridoksin ile birlikte uygulamaya göre etkinliğinin düşük olduğunu ileri sürülmektedir [6]. Bilimsel kaynaklarda benzodiyazepin türevlerinin diğer antikonvülsanlara tercih edilmesi ve fenitoinin İNH ile etkileşiminden dolayı temkinli kullanılması önerilmektedir [7, 10].

İzoniazid zehirlenmesinde oluşan laktik asidozun mekanizması net olmamakla birlikte nöbetin yol açtığı doku hipoksisi ve krebs siklusunda laktatın piruvata dönüşümünün yapılamamasının sorumlu olduğu düşünülmektedir [10]. Yapılan çalışmalarda 2.4 gr üzerindeki İNH alımlarının kreatinin kinaz yükselmesi ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir [10]. Akut İNH zehirlenmesinin laboratuvar bulgularında hiperglisemi, hipokalemi, glikozüri, ketonüri ve yüksek anyon açıklı metabolik asidoz görülmesi hastaya yanlışlıkla diyabetik ketoasidoz tanısı konmasına neden olabilir [7].

İzoniazid intoksikasyonunda tedavi, hayatı tehdit eden semptomların düzeltilmesi (güvenli havayolu sağlanması, oksijenizasyon, damar yolu açılması, asidozun düzeltilmesi, antikonvulzif tedavi), dekontaminasyon ile eliminasyonun hızlandırılması (gastrik lavaj, aktif kömür uygulanması) ve piridoksin uygulanması olarak üçe ayrılabilir [11]. Konvülsiyonların kontrolünde 5-10 mg İV diazepam başlangıç dozu olarak kullanılabilir; gerektiğinde tekrarlayan dozlarda uygulanabilir. Özellikle barbitüratlara dirençli olan konvülsiyonların tedavisinde piridoksin ile birlikte antikonvülsanların beraber uygulanması daha etkili olmaktadır [7, 12, 13]. En etkili tedavi yöntemi alınan doza eşit miktarda parenteral olarak piridoksin verilmesidir. Alınan doz bilinmiyor ise erişkinde 5 gr, çocukta tercihen 70 mg/kg dozunda parenteral piridoksin verilmesi önerilmektedir (İV verilecekse %5-10 dekstroz içinde 5-10 dk. sürede uygulanmalıdır). Piridoksin tedavisine dakikalar içinde yanıt alınır, 20-30 dk aralıklar ile nöbet durana veya hastanın bilinci açılana kadar uygulamalar tekrarlanabilir [1, 12]. Bazı kaynaklar, konvülsiyon gelişmese bile İNH aşırı doz alımlarında ve bulgu veren olgularda koruyucu amaçlı piridoksin verilmesini önermektedirler [14]. Tedaviye yanıtsız veya böbrek yetmezliği gelişen olgularda hemodiyaliz etkin bir tedavidir. Hemodiyaliz yapılan olgularda piridoksin de uzaklaştırıldığı için ek piridoksin dozu uygulanması gereklidir [6, 7]. Asidoz ile etkin mücadele edilmeli, dolayısıyla pH 7.1’in altında ve piridoksin uygulamasına yeterli cevap vermeyen olgularda İV bikarbonat tedavisi yapılmalıdır. Hastamızda nöbetin İV midazolam ile kontrol altına alınması, asidozun semptomatik tedaviyle gerilemesi ve bilincin açılması nedeniyle piridoksin tedavisi uygulanmasına gerek kalmamıştır.

Sonuç olarak nedeni bilinmeyen yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, daha önce epilepsi hastalığı olmayan veya klasik antikonvülsanlara dirençli nöbetler ve koma ile acil servise getirilen hastalarda İNH zehirlenmesi mutlaka akla getirilmelidir. Tedavide tek spesifik antidot, alınan doza eşit miktarda paranteral olarak verilen piridoksindir ve bu nedenle acil servislerde piridoksinin İV formu mutlaka bulundurulmalıdır.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

**Kaynaklar**

1. Romero JA, Kuczler FJ Jr. Isoniazid overdose: recognition and management. Am Fam Physician 1998;57:749-752.
2. Boyer EW. Antituberculous agents. In: Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, Howland MA, Hoffman R, Nelson L, Goldfrank’s toxicologic emergencies. 7th ed. New York: McGraw Hill, 2002;655-670.
3. Chalut D. Isoniazid. In: Erıckson TB, Ahrens AWR, Aks SE, Baum C, Ling L, ed. Pediatric toxicology. New York: McGraw Hill, Co, 2005;292-295.
4. Cakmak A, Atas A, Soran M, Zeyrek D. Acute isoniazid poisoning presenting with convulsions and coma. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;6:47-48.
5. Gokhale YA, Vaidya MS, Mehta AD, Rathod NN. Isoniazid toxicity presenting as status epilepticus and severe metabolic acidosis. J Assoc Physicians India 2009;57:70-71.
6. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. Eur J Emerg Med 2005;12:78-85.
7. Tibussek D, Mayapetek E, Distalmaier F, Rosenbaum T. Status epilepticus due to attempted suicide with isoniazid. Eur J Pediatr 2006;165:136-137.
8. Osborn H. Antituberculous agents. In: Goldfrank LR, et al. ed. Goldfrank’s toxicologic emergencies. 6th ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 2004;627-635.
9. Agrawal RL, Dwivedi NC, Agrawal M, Jain S, Agrawal A. Accidental isoniazid poisoning-A report. Indian J Tuberc 2008;55:94-96.
10. Okutur SK, Borlu F, Ersoy ÇY, Paksoy F. Acute isoniazid intoxication: convulsion, rhabdomyolysis and metabolic acidosis. Turk J Med Sci 2006;36:397-399.
11. Erdman A. Isoniazid. In: Olson KR, ed. Poisoning, drug overdose. 4th ed. New York: McGraw Hill, Co, 2004;223-224.
12. LoVecchio F, Curry SC, Graeme KA, Wallace KL, Suchard J. Intravenous pyridoxine-induced metabolic acidosis. Ann Emerg Med 2001;38:62-64.
13. Topcu I, Yentur EA, Kefi A, Ekici NZ, Sakarya M. Seizures, metabolic acidosis and coma resulting from acute isoniazid intoxication. Anaesth Intensive Care 2005;33:518-520.
14. Ellenhorn MJ. Isoniazid. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, ed. Ellenhorn’s medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997;240-243.

**Tablo 1.** Başvurudan itibaren laboratuvar bulguları

**Tablo 2.** Başvurudan itibaren kan gazı değerleri

**Şekil 1.** Sol omuz dislokasyonu ve fraktürü