

İzoniazid Zehirlenmesi: Üç Olgunun Sunumu

Isoniazid Intoxication: Three Case Reports

Tülin DEDE¹, Hayri Levent YILMAZ², Dinçer Rıza YILDIZDAŞ³, Şehnaz AYDEMİR¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Acil Tıp Birimi,

³Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana

Başvuru tarihi / Submitted: 27.10.2008 **Kabul tarihi / Accepted:** 22.01.2009

Son yıllarda görülme sıklığı yeniden artan tüberküloz, ülkemiz için halen önemli bir toplum sağlığı sorunudur. İzoniazid, ucuz ve etkin olması nedeniyle en sık kullanılan antitüberküloz ilaçlardan biridir. Yüksek dozlarda alındığında konvülsiyon, metabolik asidoz, laktik asidoz, rabdomiyoliz, koma ve hatta ölümle sonuçlanabilir. Temel tedavi alınan izoniazide eş dozda verilen parenteral piridoksin uygulamasıdır. Burada konvülsiyon geçirdiği için getirilen üç olgu sunulmuş olup, izoniazid zehirlenmesinin klinik ve metabolik bulguları ile tedavi yaklaşımının tartışılması amaçlanmıştır.

Key words: İzoniazid zehirlenmesi; konvülsiyon; çocuklar; B6 vitamin tedavisi.

Tuberculosis is still an important health problem in our country as its prevalence has increased in recent years. Isoniazid is one of the most commonly used antituberculous drugs because it is cheap and efficacious. When administered at high doses; it can cause convulsions, metabolic acidosis, lactic acidosis, rhabdomyolysis, coma, and even death. The basis of therapy consists of parenteral pyridoxine administration in a dose equivalent to that of the ingested isoniazid. Here we reported three cases of acute isoniazid intoxication presenting with convulsions and aimed to discuss the clinical signs, pathophysiology, and treatment of isoniazid intoxication.

Anahtar sözcükler: Isoniazid intoxication; convulsion; children; vitamin B6 therapy.

GİRİŞ

Son yıllarda görülme sıklığı yeniden artan tüberküloz, ülkemiz için halen önemli bir toplum sağlığı sorunudur. İzoniazid, ucuz ve etkin olması nedeniyle 1952'den beri tüberküloz tedavisi ve korunmasında yaygın olarak kullanılan birinci grup ilaçlardan biridir.^[1] Artan tüberküloz sıklığı ile uyumlu olarak son yıllarda acil polikliniklerinde akut izoniazid zehirlenmesiyle gelen olgularda artış gözlenmektedir. İzoniazid (INH), yüksek dozlarda alındığında dozla ilişkili olarak konvülsiyon, metabolik asidoz, laktik asidoz, rabdomiyoliz, koma ve hatta uygun tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanabilir. Tedavinin en önemli adımı alınan izoniazide eş dozda parenteral piridoksin verilmesidir.^[1-3]

Bu yazıda konvülsiyon geçirdiği için getirilen sırasıyla 3,5 yaş, 4,5 yaş ve 4 yaşında üç olgu sunulmaktadır.

Bu sunumun amacı, izoniazid zehirlenmesinin klinik ve metabolik etkilerinin ve tedavi yaklaşımının tartışılmasıdır.

OLGU 1

Annesi on aydır tüberküloz tedavisi alan 3,5 yaşında erkek hasta, iki aydır kardeşleriyle birlikte korunma amaçlı izoniazid tedavisi almaktaydı. Bu hasta bilinmeyen miktarda izoniazid içtikten sonra başlayan konvülsiyonları nedeniyle bölgedeki bir devlet hastanesine götürülmüş ve orada ilk müdahalesi yapılmış. Bilinci kapalı olduğu için entübe edilen hastaya aynı zamanda mide yıkaması işlemi uygulanmış ve aktif kömür verilmiş. Ardından hastanemiz çocuk acil polikliniğine sevk edilmiş. Fizik bakışında spontan solunumunun olmadığı, balon maske ile solutulduğu saptandı. Kan basıncı 140/100 mmHg, nabızı 105/dk, Glasgow Koma

Skalası 3/15 puan, pupilleri middilate idi. Işık refleksleri zayıf alınıyordu, Babinski refleksleri iki taraflı pozitif. Çocuk acil polikliniğinde jeneralize tonik klonik konvülsiyon geçirdiği için hastaya 0.1 mg/kg midazolam İV ve piridoksin 80 mg/kg İM olarak verildi. Hasta çocuk yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakımda kan gazında ağır metabolik asidoz saptandığı için uygun dozda bikarbonat desteği verildi. Hesaplanan anyon açığı 20.4 idi. Elektrolitler, karaciğer enzimleri, böbrek işlevlerine yönelik testler normaldi. Gelişindeki beyaz küresi 45.000/mm³, kan glukozu: 412 mg/dl, kreatin fosfokinaz (CPK): 293 U/L (N <170 U/L), kanda bakılan miyogloblin: 340.8 ng/ml (N 28-72 ng/ml), laktat: 6.3 mmol/L (N <2.2 mmol/L) idi. İkinci kez jeneralize tonik klonik konvülsiyon geçince piridoksin 50 mg/kg dozda İM olarak tekrarlandı. Klinik durumu göz önüne alınarak hastaya hemodiyaliz uygulandı. Akciğer grafisinde aspirasyon pnömonisi saptandığından antibiyoterapi için seftizoksim başlandı. Rabdomiyoliz nedeniyle yüksekİV sıvı tedavisi uygulandı. Yatışının dördüncü gününde ventilatör desteği sonlandırıldı.

Serum transaminaz düzeyleri 24 saat sonra yükselmeye başladı, yatışının üçüncü gününde aspartat aminotransferaz (AST) 85 U/L (N< 40 U/L) ve alanin aminotransferaz (ALT) 64 U/L (N< 40 U/L) oldu. Serum transaminazları sonraki izlemlerinde düşmeye başladı, en sonuncu günde normale döndü (Tablo 1). Hastanın bilirubinlerinde yükselme ve koagülasyona yönelik testlerinde bozulma olmadı. CPK ve miyogloblin değerleri üçüncü gün en yüksekti (sırasıyla 3840 U/L ve 705 ng/ml), daha sonraki günlerde azaldı ve onuncu günde tamamen normale döndü.

Koruyucu tedavinin düzenli kullanılmaması, annenin on aylık antitüberküloz tedaviye rağmen yakınmalarının devam etmesi nedeniyle hastamızın tüberküloz açısından tetkikleri yeniden yapıldı. Hastamızda PPD (-) idi, ancak çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde bilateral hiler lenfadenopati ile hilus genişlemesi saptandı, tüberküloz tanısı kondu. Yatışının onuncu gününde dördüncü antitüberküloz tedavi başlandı. Annenin balgamında direkt aside rezistan bakteri (ARB) pozitif ve balgam kültüründe izoniazid ve rifampisin dirençli *Mycobacterium tuberculosis* üremesi olduğu saptandı. Tedavi annenin balgam kültürü sonucuna göre streptomisin, etambutol ve pirazinamid olarak yeniden düzenlendi.

OLGU 2

4,5 yaşında kız hasta, aynı evde yaşayan amcası sekiz aydır antitüberküloz tedavi ve evdeki herkes koruyucu dozda izoniazid almaktaydı. Yatağında kusmuş, gözlemini bir noktaya dikmiş ve kasılmış halde bulunan hastanın halasının oğlu ile birlikte izoniazid tabletlerinden aldığı fark edilmişti. Aldığı ilaç miktarı bilinmiyordu ve konvülsiyon geçirme yakınmasıyla çocuk acil servisine getirilmişti. Fizik bakışında solunum: 26/dk, nabızı 135/dk ve kan basıncı: 110/60 mmHg, Glasgow

Tablo 1. Birinci olgunun laboratuvar bulguları

	Birinci gün	İkinci gün	Üçüncü gün	Onuncu gün
AST (U/L)	19	55	85	27
ALT (U/L)	13	16	64	30
CPK (U/L)	372	1544	3840	48
Laktat (mmol/L)	6	1.5	1.4	-
Miyogloblin (ng/ml)	360.4	648	705	<21

Koma Skalası 14/15 puan, pupilleri middilate ve ışığa yanıtı idi. Mide yıkaması ve aktif kömür verilmesinin ardından tekrar konvülsiyon geçiren hastaya 0.1 mg/kg midazolam İV ve 50 mg/kg piridoksin İM yapıldı ve çocuk yoğun bakıma alındı. Kan gazında kompanze metabolik asidoz saptandı. Hemogramı, karaciğer ve böbrek işlevlerine yönelik testleri ve elektrolitleri normaldi. Kan glukozu: 235 mg/dl, CPK: 712 U/L ve laktat dehidrogenaz (LDH): 416 U/L (N 160-500 U/L) bulundu. Hastamızın serum alanin aminotransferaz (ALT) ve serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri yükselmedi, ikinci günde CPK ve LDH düzeyleri düşmeye başladı. Tekrar konvülsiyonu gözlenmeyen, üç günlük izlemin ardından genel durumu ve klinik bulguları düzelen hasta taburcu edildi.

OLGU 3

4 yaşında erkek hasta, dayısının evine ziyarete getirilmişti. Dayısı sekiz aydır antitüberküloz tedavi görüyordu ve evdeki herkes koruyucu dozda izoniazid almaktaydı. İkinci olgu sunumunda anlatılan hastayla aynı anda bilinmeyen miktarda izoniazid tabletlerden içmiş olduğu anlaşılmıştı. Kusması başlayan hasta dayısının kızı ile birlikte çocuk acil servisimize getirilmişti. Fizik bakışında solunum 36/dk, nabızı 128/dk ve kan basıncı: 110/70 mmHg, Glasgow Koma Skalası 14/15 puan, pupil boyutları normaldi. Mide yıkaması uygulandı ve aktif kömür verildi. On dakika sonra konvülsiyonu olan hastaya 0,1 mg/kg midazolam IV ve 50 mg/kg piridoksin IM yapıldı ve çocuk yoğun bakım servisinde yer olmadığından ara yoğun bakım servisine yatırıldı. Kan gazı normal olarak değerlendirildi. Hemogram, karaciğer ve böbrek işlevlerine yönelik testleri, elektrolitleri, kan glukozu normal, CPK: 245 U/L ve LDH: 558 U/L idi. ALT ve AST düzeylerinde yükselme gözlenmedi, CPK ve LDH düzeyleri ikinci günde normale döndü. Yattığı iki gün içerisinde konvülsiyonu olmayan ve bulguları düzelen hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

İzoniazid, tamamına yakını gastrointestinal sistemden emilen, proteinlere düşük oranda bağlanan (<%10), kısa yarılanma ömürlü olan (yarı ömrü N₂asetil transferaz enziminin hızlı asetilleyiçi izoformuna sahip insanlarda 70 dk. İken, yavaş asetilleyiçi izoformuna sahip olanlarda ise 2-4 saat arasında değişir) antitüberküloz

bir ilaçtır. İlacın %75-90'ı 24 saatte metabolit olarak idrarla atılır.^[4] INH, yüksek dozlarda alındığında dozla ilişkili olarak konvülsiyon, metabolik asidoz, laktik asidoz, rabdomiyoliz, koma ve uygun tedavi edilmediği takdirde ölümlü sonuçlanabilir. Tedavi, alınan miktara eş miktarda parenteral verilen yüksek doz piridoksin ve destek tedavisinden oluşmaktadır.^[1-3]

Kısa dönem içinde 20 mg/kg (erişkinde 1.5 gr) alındığında hafif zehirlenme bulguları yaratırken, 30 mg/kg üstündeki alımlarda jeneralize konvülsiyon gelişebilir. 80 mg/kg ve üzerindeki alımlar (erişkinde 10-15 gr) tekrarlayan ve antikonvülsanlara dirençli nöbete, laktik asidoza ve komaya yol açabilir, hatta uygun tedavi verilmezse ölüm ile sonuçlanabilir.^[1,2,5]

Akut toksisite bulguları alımdan sonraki 30 dk. ile 2 saat içinde gözlenen taşikardi, kusma, döküntü, şiddetli ataksi, konuşma bozukluğu, periferik nörit, vertigo, Grand-mal nöbetler ve komadır.^[1,3] Bu yazıdaki iki olgu da kusma ve tekrarlayan konvülsiyonla getirilmişti ve metabolik asidoz mevcuttu. Üçüncü olgumuz ise bir kez konvülsif nöbet geçirmişti ve kan gazı normaldi.

Uzun süreli ve yüksek dozda INH alımlarında (1200 mg/gün, 6 hafta ve daha uzun süre ile) ensefalopati, hatta koma gelişebileceği bildirilmektedir.^[1] INH alımına bağlı olarak piridoksin (B₆ vitamini) düzeyindeki düşmenin beyin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama-aminobütirik asit (GABA) sentezini bozduğu ve bu nedenle konvülsif nöbetin geliştiği düşünülmektedir.^[1,2,6] Nöbetler, antikonvülsanlara özellikle barbitüratlara dirençlidir. Nöbetin tedavisinde tek başına antikonvülsan uygulamasının piridoksin ile birlikte uygulamaya göre etkinliğinin düşük olduğu ileri sürülmektedir.^[1] Biz olgularımıza piridoksin ve midazolamı birlikte vererek konvülsiyonları kontrol altına aldık. Bilimsel kaynaklarda benzodiyazepin türevlerinin diğer antikonvülsanlara tercih edilmesi ve fenitoinin INH ile etkileşiminden dolayı temkinli kullanılması önerilmektedir.^[2,3]

Bu tür zehirlenmelerde oluşan laktik asidozisin mekanizması net olmamakla birlikte nöbetin yol açtığı doku hipoksisi ve Krebs siklusunda laktatın piruvata dönüşümünün yapılamamasının sorumlu olduğu düşünülmektedir.^[2] Birinci olgumuzda laktat düzeyi yüksek iken, ikinci ve üçüncü olgumuzda bakılamamıştı.

İzoniazid zehirlenmelerinde rabdomiyoliz sık görülmeyen, ancak ölümcül olabilen bir komplikasyondur. Konvülsiyon esnasındaki şiddetli kas hareketlerinin ve izoniazid veya metabolitlerinin doğrudan toksisitesinin etkili olduğu ileri sürülmüştür.^[2] Yapılan çalışmalarda 2.4 gr üzerindeki INH alımlarının CPK yükselmesi ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[2] Bizim olgularımızda da rabdomiyoliz bulgusu olarak CPK yükselmesi gözlenmişti.

Akut INH zehirlenmesinin laboratuvar incelemesinde hiperglisemi, hipokalemi, glikozüri, ketonüri, yüksek

anyon açıklı metabolik asidoz bulunması hastaya yanlışlıkla diyabetik ketoasidoz tanısı konmasına neden olabilir.^[1,3] Olgu 1 ve 2'de hiperglisemi ve metabolik asidoz saptandığı halde üçüncü olguda kan glukozu ve kan gazı normaldi. Bu farklılık alınan miktarlara bağlı olabilir.

INH zehirlenmesi düşünüldüğünde tedavi; alınan doza eşit miktarda parenteral olarak piridoksin verilmesi esastır. INH miktarı bilinmiyor ise erişkinde 5 gr, çocukta tercihen 70 mg/kg parenteral olarak verilmesi önerilmektedir (İV verilecekse %5-10 dekstroz içinde 5-10 dk. sürede uygulanmalıdır). Piridoksinin 50-375 mg/kg aralığındaki uygulamalarında yan etki bildirilmemiştir. Dakikalar içinde yanıt alınır, 20-30 dk aralıklar ile nöbet durana veya hastanın bilinci açılana kadar uygulamalar tekrarlanabilir.^[1,2] Bazı kaynaklar konvülsiyon gelişmesi bile INH aşırı doz alımlarında ve bulgu veren olgularda koruyucu amaçlı piridoksin verilmesini önermektedirler.^[7] Mide yıkaması ve aktif kömür uygulaması mide barsak sisteminden emilimi azaltmak için önerilmektedir.^[2] Asidoz ile etkin mücadele edilmelidir. pH 7.1'in altında ve piridoksin uygulamasına yeterli cevap vermeyen olgularda İV bikarbonat tedavisi yapılmalıdır.^[2,3] Konvülsiyon gelişirse antikonvülsan (tercihen barbitürat ve fenitoinine göre daha etkin olduğu düşünülen benzodiyazepinler) verilmelidir.^[2] Solunum sıkıntısı gelişmişse solunum desteklenmeli ve oksijenasyon sağlanmalı, solunum yetersizliği veya GKS-8 puanının altında olduğunda mekanik solunum desteği yapılmalıdır. Tedaviye yanıtız veya böbrek yetmezliği gelişen olgularda hemodiyaliz etkin tedavidir.^[1,3] Hemodiyaliz yapılan olgularda piridoksin de uzaklaştırıldığı için ek bir piridoksin dozu uygulanması gereklidir.^[1]

Sonuç olarak tüberküloz sıklığının artışına paralel olarak INH zehirlenmesi olgularının sayısı da artış göstermektedir. INH zehirlenmesi uygun tedavi edilmediğinde ölümcül gidişlidir. Bu nedenle tüm nedeni bilinmeyen ilaç ile zehirlenme olgularında nöbetle birlikte yüksek anyon açıklı metabolik asidoz mevcut ise mutlaka "INH alım öyküsü" sorgulanmalı, INH zehirlenmesi düşünülmüşse tedavinin en önemli basamaklarından birinin alınan INH dozuna eş miktarda verilen piridoksin olduğu unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: review. Eur J Emerg Med 2005;12:78-85.
2. Okutur S.K, Borlu F, Paksoy F. Acute Isoniazid Intoxication: Convulsion, Rhabdomyolysis and Metabolic Acidosis. Turk J Med Sci 2006;36:397-9.
3. Tibussek D, Mayapetek E, Distalmaier F, Rosenbaum T. Status epilepticus due to attempted suicide with isoniazid. Eur J Pediatr 2006;165:136-7.

4. Boyer EW. Antituberculous agents. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Neslon LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies, 7th ed. New York: McGraw Hill; 2002;655-70.
5. Knapp JK, Johnson T, Alander S. Seizures in a 13-year-old girl. *Pediatr Emerg Care* 2003;19:38-40.
6. Agrawal RL, Dwivedi NC, Agrawal M, Jain S, Agrawal A. Accidental isoniazid poisoning-A report. *Indian J Tuberc* 2008;55:94-6.
7. Ellenhorn MJ. Isoniazid. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, editors. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997;240-3.