

Akut izoniazid intoksikasyonuna bağlı nöbete sekonder omuz dislokasyonu ve fraktürü

Secondary shoulder dislocation and fracture due to acute isoniazid intoxication

Arife Erdoğan, Serdar Beden, Mümin Alper Erdoğan, Vermi Değerli, İsmet Parlak

Gönderilme tarihi: 05.02.2018

Kabul tarihi: 05.02.2018

Özet

İsoniazid (İNH) tüberküloz tedavisinde ve profilaksisinde yaygın olarak kullanılan bir antitüberküloz ilaçtır. Akut İNH zehirlenmesi, standart antikonvülsanlara dirençli nöbetlere, sodyum bikarbonat tedavisine dirençli yüksek anyon açıklık metabolik asidoza ve komaya neden olur. Alınan İNH dozuna eş miktarda parenteral piridoksin verilmesi en etkili tedavidir. Tedavi edilmemiş vakalar ölümlü sonuçlanabilir. Biz akut İNH zehirlenmesi nedeniyle jeneralize tonik klonik nöbete sekonder sol omuz dislokasyonu ve fraktürü saptanan 24 yaşında bir kadın hasta olgusunu sunuyoruz. Senkop nedeniyle acil servise başvuran hasta muayene sedyesine alınır alınmaz nöbet geçirdi, izlemde bilinç bulanıklığı ve kan gazında metabolik asidoz saptandı. Klinik gözlem ve semptomatik tedavi sonrası bilinci açılan hastanın tüberküloz deri tutulumu için İNH kullandığı, akşam dozunu içtiğini unutarak tekrar içtiği tespit edildi. Hasta 24 saat acil serviste monitorize olarak takip edildi. İzlemde nöbet olmaması, başka ek semptomların gelişmemesi ve metabolik değerlerin düzelmesi üzerine şifa ile taburcu edildi. Sonuç olarak durdurulamayan nöbetlerle acil servislere başvuran hastalarda, metabolik asidoz ve koma birlikteliğinde İNH zehirlenmesi de düşünülmesi ve acil servislere parenteral piridoksin mutlaka bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: İsoniazid zehirlenmesi, konvülsiyon, metabolik asidoz

Erdoğan A, Beden S, Erdoğan MA, Değerli V, Parlak İ. Akut izoniazid intoksikasyonuna bağlı nöbete sekonder omuz dislokasyonu ve fraktürü. *Pam Tıp Derg* 2018;11(3):361-364.

Abstract

Isoniazid (INH) is an antituberculosis drug which is widely used in the treatment and prophylaxis of tuberculosis. Acute INH intoxication leads to resistive seizure to standard anticonvulsants, high anion-clear metabolic acidosis resistant to sodium bicarbonate treatment and coma. Parenteral pyridoxine administration in the same amount with INH dose is the most effective treatment. Untreated cases may result in death. We present a case of a 24-years-old woman who diagnosed with left shoulder dislocation and fracture secondarily to generalized tonic clonic seizure due to acute INH intoxication. The patient who was referred to ED due to syncope had a seizure upon examination, loss of consciousness and metabolic acidosis was also detected. It was learned that the patient who restored to consciousness after treatment, had used INH for skin involvement of tuberculosis and also received INH again mistakenly for nighttime dose. The patient was monitored 24 hours and discharged with a cure upon there was no seizure in monitoring, non-development of any other additional symptoms and because of improvements in metabolic parameters. In conclusion, it should also be considered to have intoxication of INH in patients who referred with unstoppable seizures, metabolic acidosis and coma, thus parenteral pyridoxine must definitely be provided in emergency departments.

Key words: Isoniazid intoxication, convulsion, metabolic acidosis

Erdoğan A, Beden S, Erdoğan MA, Değerli V, Parlak İ. Secondary shoulder dislocation and fracture due to acute isoniazid intoxication. *Pam Med J* 2018;11(3):361-364.

Arife Erdoğan, Arş. Gör. Dr., İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: arife.erdogan@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-2488-2012) (Sorumlu yazar)

Serdar Beden, Asistan Dr. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: serdar_beden@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2635-8935)

Mümin Alper Erdoğan, Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: muminalper.erdogan@ikc.edu.tr (orcid.org/0000-0003-0048-444X)

Vermi Değerli, Uzm. Dr., İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: vermidegerli@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8556-1305)

İsmet Parlak, Doç. Dr., İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, İZMİR, e-posta: ismetparlak@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-3712-1004)

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 konvülsiyonlardan komaya kadar değişen bir klinik seyire sahiptir ve hızlı tedavi edilmediğinde ölüme 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 konvülsiyon 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 gözlemlendiği 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 vello 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.

Tablo 1. Başvurudan itibaren laboratuvar bulguları

	1.saat	8. saat	24.saat
LDH (U/L)	271	240	210
CK (U/L)	250	213	212
CK-MB (U/L)	30	26	23
AST (U/L)	60	55	45
ALT (U/L)	70	50	64
ALP (U/L)142	146	141	143

Tablo 2. Başvurudan itibaren kan gazı değerleri

	1.saat	8.saat	24.saat
PH	7.20	7.30	7.41
PO2	120	90	158
PCO2	38	35	33
HCO3	13	19	24
BE	-1.1	-6,6	1.1

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

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 asetilleyiçi izoformuna sahip insanlarda 70 dk. iken, yavaş asetilleyiçi 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 takdirde 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-aminobütirikasit(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, antikonvulziv 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 gelişmesi bile İNH aşırı doz alımlarında ve bulgu veren olgularda koruyucu amaçlı piridoksin verilmesini önermektedirler [14]. Tedaviye yanıtız 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 servislere 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: Erickson 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.