



Akut İsoniazid İntoksikasyonu: Olgu Sunumu

Dilek Altun¹, Halil Çetingök², Gülay Aşık Eren², Zafer Çukurova², Oya Hergünsel²

¹Boğazlıyan Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji, Yozgat

²Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

ÖZET

Akut izoniazid intoksikasyonu: Olgu sunumu

İsoniazid tüberküloz tedavisi ve profilaksisinde kullanılan bakterisidal etkili bir antitüberküloz ilaçtır. Akut izoniazid zehirlenmesi sodyum bikarbonat tedavisine dirençli yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, ölüme neden olabilen ve standart antikonvülsanlara dirençli nöbetler ve koma tiriadı ile karakterizedir. Alınan izoniazid miktarına eşit dozda piridoksin bilinen tek etkin antidottur. Bu yazıda, izoniazid zehirlenmesi tanısıyla yoğun bakım ünitemizde başarı ile tedavi edilen 14 yaşında bir kadın olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: İsoniazid zehirlenmesi, konvülsiyon, metabolik asidoz

ABSTRACT

Acute isoniazid intoxication: case report

Isoniazid is a bactericidal antituberculosis drug, used commonly for treatment and prophylaxis of tuberculosis. Acute isoniazid intoxication is characterized by a clinical triad consisting of metabolic acidosis with a high anion gap resistant to treatment with sodium bicarbonate, seizures which may be fatal and refractory to standard anticonvulsant therapy, and coma. Pyridoxine, in a dose equivalent to the amount of isoniazid ingested, is the only effective antidote. Here, we reported a 14 years old female patient with the diagnosis of isoniazid intoxication, successfully treated in our intensive care unit.

Key words: Isoniazid intoxication, seizures, metabolic acidosis

Bakırköy Tıp Dergisi 2015;11:36-39

TARK 2009 Antalya Ulusal kongresinde poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Antitüberküloz ilaçlara bağlı zehirlenmeler günümüzde sayıca azalmış olmakla beraber nadir de olsa görülebilmektedir. Akut izoniazid (INH) zehirlenmesi, klasik antikonvülsanlara dirençli şiddetli konvülsiyonlardan komaya kadar değişen bir klinik ile seyretmekte ve acil tedavi edilmediğinde ölüme sonuçlanabilmektedir (1). İsoniazide bağlı nöbet, hepatotoksisite ve nörotoksisite kronik yan etkiler olarak görülebilmektedir (2,3). İsoniazid zehirlenmesi santral sinir sisteminde gama amino bütirik asit (GABA) düzeylerinin azalmasına neden olmakta, bunun sonucunda da konvülsiyon eşliğini düşürmekte ve tedaviye dirençli konvülsiyonlara neden olmaktadır.

İsoniazid zehirlenmesinde konvülsiyonun tedavisinde en iyi yol alınan doza eşit oranda paranteral piridoksin uygulanmasıdır. Piridoksin, santral sinir sisteminde majör inhibitör amino asit olan GABA sentezinde kofaktördür. Bu nedenle, piridoksin uygulanması izoniazide bağlı nörotoksititeyi spesifik olarak önlemektedir (4,5). Bu sunuda, akut izoniazid zehirlenmesi nedeniyle acil servise getirilen; tekrarlayan konvülsiyonları, yüksek anyon açıklı metabolik asidozu olan; yoğun bakım servisimizde başarılı bir şekilde tedavi edilen bir olgu tartışılmıştır.

OLGU

Bilinen sistemik bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 14 yaşındaki bayan hasta hastanemiz acil servisine bilinci kapalı halde getirilmiş. Yakınlarından alınan hikayeye göre hastaneye ulaştırılmasından yaklaşık 10 dakika önce evde baygın halde bulunduğu ve suisit amaçlı toplam 3 gr (300 mg INH-10 tablet; 3 gr) oral izoniazid aldığı tespit edildi. Hastanın yapılan ilk muayenesin-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Dilek Altun
Boğazlıyan Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji Bölümü, Yozgat

Telefon / Phone: +90-505-496-4060

Elektronik posta adresi / E-mail address: drdilekaltun@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 12 Ocak 2012 / January 12, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 06 Nisan 2012 / April 06, 2012

de Glaskow Koma Skalası (GKS) 6 olup pupiller izokorik, IR:+/+ olarak saptandı. Vital parametreleri: TA: 80/52 mmHg, KTA: 148 dk⁻¹ idi. Hastadan alınan kan örneğinde kan şekeri: 199 mg/dl, üre: 28 mg/dl, kreatinin: 0,7 mg/dl, Na: 141 mEq/L, K: 3.9 mEq/L, Cl: 104 mEq/L, Ca: 9.1 mg/dL, AST: 12 U/L, ALT: 7 U/L, GGT: 10 U/L, LDH: 277 U/L, CK: 264 U/L, CK-MB: 61 U/L, WBC: 21000 µ/L, anyon açığı: 30.3 mmol/L; arter kan gazında pH: 7.02, PO₂: 95, PCO₂: 52, HCO₃: 10.6, BE: -19.9, O₂: 98.7 idi. Yüksek anyon açıklı metabolik asidozu olan hasta orotrakeal entübe edildi. Nazogastrik sonda takılarak gastrik lavaj yapıldı ve aktif kömür uygulandı. Takibinde generalize tonik klonik tarzda konvülsiyonları başlayan hastaya 10 mg diazem intravenöz olarak uygulandı. Konvülsiyonları kontrol altına alınan hasta yoğun bakım ünitemize interne edildi. Yoğun bakım ünitemizde toplamda 3 gram (50 mg/kg/gün) intravenöz piridoksin yavaş infüzyon şeklinde bir gün / 24 saat süreyle uygulandı. Derin metabolik asidoz nedeniyle 10 mmol/saat dozunda NaHCO₃ infüzyonu başlandı. Yoğun bakımda takipleri sırasında 3 kez generalize konvülsiyon geçiren hastaya 0,1 mg/kg/saat dozunda midazolam infüzyonu başlandı. Konvülsiyonları tekrarlamayan hastada midazolam infüzyonu azaltılarak yatışının 30. saatinde sonlandırıldı. Kan gazı kontrolleri ve solunum paterninin iyi olması sonucunda hasta 33. saatte extübe edilerek mekanik ventilatörden ayrıldı (Tablo 1). Yoğun bakıma yatışının 42. saatinde oral alıma başlayan hastada konvülsiyonlar tekrarlamadı. Takipleri sırasında biyokimyasal parametrelerinden CK, CK-MB, ALP, LDH'taki minimal yükseklik dışında herhangi bir anormalliğe rastlanmadı (Tablo 2). Hemogramında herhangi bir anormal-

liğe rastlanmamış olup yoğun bakımdan taburcu edilmeden önceki kontrol değerleri; WBC: 11300 µL⁻¹, Hgb: 11.7 g/dl, Htc: %34.4, PLT: 240000 µ/L, AKŞ: 110 mg/dL, üre: 27 mg/dL, kreatinin: 0.6 mg/dL, AST: 15 U/L, ALT: 5 U/L, GGT: 9 U/L, Na: 136 mmol/L, K: 3.7 mmol/L, Ca: 8.4 mg/dL idi. Kan gazı değerleri, hemodinamik ve biyokimyasal parametreleri normal olan hasta psikiyatri konültasyonu sonrası 48. saatte taburcu edildi.

TARTIŞMA

izoniazid, antitüberküloz ilaçlar içerisinde en sık kullanılanlardan biridir. İzoniazidin yüksek dozlarda alımı dozla ilişkili olarak klasik antikonvülsanlara dirençli tekrarlayıcı konvülsiyonlar, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, laktik asidoz, rabdomyoliz ve komayla seyretmekte; tedavi edilmediği takdirde ölümlü sonuçlanabilmektedir. Acil servise konvülsiyon, metabolik asidoz ve koma triadıyla gelen her hastada mutlaka izoniazid zehirlenmesi akla getirilmelidir (1-3).

izoniazidin 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 (1-6). Doza bağlı olarak hepatit, böbrek nekrozu, solunum durması, rabdomyoliz görülebilen diğer bulgulardır (7,8).

Toksik dozun üzerinde bir doz olan 3 gr oral izoniazid aldığı tespit edilen hastamız yaklaşık 10 dakikalık bir süre içerisinde hastanemize getirildi. Hastamızda akut toksisite bulgularından taşikardi, tekrarlayan konvülsiyonlar, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz mevcut olup bilinci kapalı, GKS: 6 idi.

Uzun süreli ve yüksek dozda INH alımlarında (1200 mg/gün, 6 hafta ve daha uzun süre ile) ensefalopati, hatta koma gelişebileceği bildirilmektedir (1-4). INH alımına bağlı olarak piridoksin (B6 vitamini) düzeyindeki düşme beynin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama-amino-bütirik asit (GABA) sentezini bozmakta, bu da konvülsiyonlara neden olmaktadır (4,5,7-9). Konvülsiyon gelişirse antikonvülsan (tercihen barbitürat ve fenitoine göre daha etkin olduğu düşünülen benzodiyazepinler) verilmelidir. Konvülsiyonların kontrolünde 5-10 mg i.v. diazepam başlangıç dozu olarak kullanılabilir; gerektiğinde diazepam tekrarlayan dozlarda uygulanabilir. Antikonvülsanlara

Tablo 1: Başvurudan itibaren kan gazı değerleri

	PH	PO2	PCO2	HCO3	BE
1.saat	7,02	95	52	10.6	-19,9
3.saat	7,12	195	45	15	-17,3
5.saat	7,22	180	40	17	-11,1
8.saat	7,30	220	35	19	-6,6
12.saat	7,35	170	38	20	-1,1
28.saat	7,43	163	36	25	0,9
48.saat	7,41	158	33	24	1,1

Tablo 2: Başvurudan itibaren laboratuvar bulguları

	1.saat	8.saat	28.saat	36.saat	48.saat
LDH (U/L)	277	271	272	240	210
CK (U/L)	264	328	621	402	212
CK-MB (U/L)	61	48	39	30	23
AST (U/L)	12	142	164	83	15
ALT (U/L)	7	72	104	56	5
ALP (U/L)	171	142	156	146	141

özellikle barbitüratlara dirençli olan konvülsiyonların tedavisinde piridoksin ile birlikte antikonvülsanların beraber uygulanması, konvülsiyonların kontrolünde daha etkili olmaktadır (4-6,10,11). Biz de, tedavide piridoksin ve midazolamı birlikte kullanarak hastamızda konvülsiyonları kontrol altına almayı başardık.

INH zehirlenmesi düşünüldüğünde tedavide en etkili yöntem; alınan doza eşit miktarda parenteral olarak piridoksin verilmesidir. Alınan doz bilinmiyor ise erişkinde 5 gr, çocukta tercihen 70 mg/kg dozunda parenteral olarak INH verilmesi önerilmektedir (intravenöz 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 (1,10). Bazı kaynaklar, konvülsiyon gelişmese bile INH aşırı doz alımlarında ve bulgu veren olgularda koruyucu amaçlı piridoksin verilmesini önermektedirler (12). Tedaviye yanıtız veya böbrek yetmezliği gelişen olgularda hemodiyaliz etkin bir tedavidir (4,6). Hemodiyaliz yapılan olgularda piridoksin de uzaklaştırıldığı için ek bir piridoksin dozu uygulanması gereklidir (4). Hastamızda böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma görülmemiş ve hemodiyalize ihtiyaç duyulmamıştır.

Hiperglisemi, hipokalemi, glukozüri ve ketonüri INH zehirlenmesinde nadir de olsa görülebilen diğer bulgular dandır (4-6). Bununla birlikte, açıklanamayan artmış anyon açıklı metabolik asidozlarda mutlaka intoksikasyon akla gelmelidir. Çok yüksek dozlarda alımlarda oligüri ve anüri oluşabilir. INH, beta-hidroksi bütirikasit metabolizmasını azaltarak da metabolik asidoza katkıda bulunur (1,10). Asidoz ile etkin mücadele edilmelidir. pH 7.1'in altında ve piridoksin uygulamasına yeterli cevap veremeyen olgularda iv. bikarbonat tedavisi yapılmalıdır (5,6). Asidozun düzeltilmesinde piridoksinin verilmesini takiben bazı hastalarda acil diyaliz gerekebilir. Hastamızda derin metabolik asidoz (anyon açığı: 30.3 mmol/L) olup hastaya 10 mmol/saat dozunda başlanan NaHCO₃ infü-

yonu ile derin metabolik asidoz düzeltilebilmiş; hastamızda acil diyalize ihtiyaç duyulmamıştır. Hastamızda tedaviyi gerektirecek düzeyde ciddi bir kan şekeri yüksekliğine de rastlanmamıştır.

Mide yıkaması ve aktif kömür uygulaması mide barsak sisteminden emilimi azaltmak için önerilmektedir (5). Hastamıza da, hastanemize başvurduğunda acil servisteki ilk müdahalemizde nazogastrik sonda ile gastrik lavaj yapıldı, aktif kömür uygulandı.

Solunum sıkıntısı gelişmişse solunum desteklenmeli ve oksijenasyon sağlanmalı, solunum yetersizliği veya GKS<8 puanın altında olduğunda mekanik solunum desteği yapılmalıdır (4,6). Acil servise ilk başvurusunda yapılan ilk muayenede GKS: 6 olan hasta orotrakeal entübe edildikten sonra yoğun bakım servisimize alınarak mekanik ventilatör desteğine başlandı. Yatışının 33. saatinde spontan solunumunun kuvvetlenmesi ve kan gazı değerlerinin normal sınırlara gelmesi üzerine hasta ekstübe edilerek mekanik ventilatörden ayrıldı.

İzoniazid zehirlenmesi; erken müdahale edildiği ve tek tedavi seçeneği olan piridoksin verildiği takdirde başarı ile tedavi edilebilmektedir. Biz de, hastamızda iv. piridoksin verilmesinden sonra semptomlarda kısa sürede hızlı bir gerileme ve klinik tabloda belirgin iyileşme gözlemledik.

Ülkemizde tüberküloz vakalarına sık rastlanıldığından tedavide ve profilaksiste kullanılan izoniazid ile olan zehirlenme olguları da sık olarak görülebilmektedir. INH zehirlenmesi uygun ve hızlı bir şekilde tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, nedeni bilinmeyen yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, klasik antikonvülsanlara dirençli nöbetler ve koma ile acil servise getirilen hastalarda INH zehirlenmesi mutlaka akla getirilmelidir. Tedavide tek spesifik antidot, alınan doza eşit miktarda paranteral olarak verilen piridoksinidir. Tedavide kullanılan piridoksin nispeten güvenli bir ilaç olup, hastaya sağlayacağı yarar göz önünde bulundurulduğunda, kesinliği kanıtlanmamış zehirlenme durumlarında dahi kullanılması önerilmektedir (13,14).

KAYNAKLAR

1. Romero JA, Kuczler FJ Jr. Isoniazid overdose: Recognition and management. *Am Fam Physician* 1998; 57: 749-752.
2. 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.
3. 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.
4. Lheureux P, Penalzoza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: review. *Eur J Emerg Med* 2005; 12: 78-85.

5. Okutur SK, Borlu F, Paksoy F. Acute Isoniazid Intoxication: Convulsion, rhabdomyolysis and metabolic acidosis. Turk J Med Sci 2006; 36: 397-399.
6. Tibussek D, Mayapetek E, Distalmaier F, Rosenbaum T. Status epilepticus due to attempted suicide with isoniazid. Eur J Pediatr 2006; 165: 136-137.
7. Osborn H. Antituberculous agents. In: Goldfrank LR, et al (Eds). Goldfrank's toxicologic emergencies. 6th ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 2004: p. 627-635.
8. Mechem CC. Toxicity, Isoniazid. e-Medicine Journal (serial online) web site. Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/topic287.htm>.
9. Agrawal RL, Dwivedi NC, Agrawal M, Jain S, Agrawal A. Accidental isoniazid poisoning-A report. Indian J Tuberc 2008; 55: 94-96.
10. Lovecchio F, Curry SC, Graeme KA, Wallace KL, Suchard J. Intravenous pyridoxine-induced metabolic acidosis. Ann Emerg Med 2001; 38: 62-64.
11. 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.
12. Ellenhorn MJ. Isoniazid. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J (Eds). Ellenhorn' s medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997; p. 240-243.
13. Graf J, Scheffold N, Radunz W, Cyran J. Isoniazid intoxication. Dtsch Med Wochenschr. 2007; 132: 25-27.
14. Temmerman W, Dhondt A, Vandewoude K. Acute isoniazid intoxication: seizures, acidosis and coma. Acta Clin Belg. 1999; 54: 211-216.