

Status Epileptikus Kliniği İle Başvuran Akut İsoniazid Zehirlenmesi: Olgu Sunumu

Acute Isoniazid Poisoning Presenting with Status Epilepticus

Hasan Ağın Şeref Targan Nesrin Gülez Ferah Genel Füsun Atlıhan

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

İsoniazid (INH) zehirlenmesi, ender görülen, ancak yüksek mortaliteye sahip bir klinik tablodur. On iki yaşında kız olgu, akut gelişen jeneralize konvülsif status epileptikus tablosunda hastanemiz acil servisine başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ısısı 37.2°C, nabızı 114/dk, kan basıncı 125/85 mmHg idi. Olgu havayolunun açılması, oksijenizasyonun sağlanması, intravenöz sıvı girişiminin ardından diazepam (0.15 mg/kg IV) ve fenitoin (15 mg/kg IV) uygulamasına yanıt vermeyince pediatrik yoğun bakım ünitesine alındı ve başlanan midazolam infüzyonu (0.2 mg/kg yükleme dozunun ardından 0.1 mg/kg/saat infüzyon) ile nöbetler durduruldu. Öyküsünden daha önce hiçbir yakınmasının olmadığı, ancak pulmoner tüberküloz nedeni ile tedavi alan bir kardeşinin olduğu öğrenildi. Hospitalizasyonunun 4. saatinde, 15 adet INH tabletin (4.5 gram) kayıp olduğu aile tarafından bildirildi. Bu öykü ve fizik muayene bulguları ile INH zehirlenmesi tanısı alan olguya tekrarlayan dozlarda aktif kömür ve 4.5 gram piridoksin IV olarak uygulandı. İzleminin 5. günü sekelsiz olarak taburcu edildi. Olgu ülkemizde tüberkülozun yaygın olması, nedeni açıklanamayan status epileptikus kliniği ile başvuran çocuklarda akut INH zehirlenmesinin akla getirilmesi amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: İsoniazid, zehirlenme, status epileptikus

SUMMARY

Isoniazid (INH) toxicity is a rare clinical condition with a high mortality rate. A 12-year-old girl admitted to our emergency department with generalized convulsive status epilepticus is presented. Physical examination revealed a heart rate of 114 beats per minute, blood pressure 125/85 mmHg, a temperature of 37.2°C. After establishing a secure airway, an intravenous access was obtained and diazepam (0.15 mg/kg IV) and phenytoin (15 mg/kg IV) were given immediately. She was then taken into pediatric intensive care unit because her seizures did not subside despite diazepam and phenytoin administration. The seizures were controlled after initiation of midazolam infusion (0.2 mg/kg IV bolus, followed by an infusion of 0.1 mg/kg/h). She had no history of any previous illness but we have learned from her family history that an elder sister was taking therapy for pulmonary tuberculosis. At the fourth hour of her admission, her family notified that fifteen of INH tablets (4.5 g) had been lost. Thereafter, the patient was treated with multiple doses of activated charcoal and 4.5 g of pyridoxine with the diagnosis of acute INH poisoning. She was discharged after 5 days without any sequelae. The case is presented in order to emphasize that isoniazid poisoning should be kept in mind in any child presenting with unexplained status epilepticus, since tuberculosis is still a public health problem in our country.

Key Words: Isoniazid, poisoning, status epilepticus

Başvuru tarihi: 25.12.2006

İzmir Tepecik Hast. Derg 2006;16(3):149-153

Tüberküloz bazı gelişmiş ülkelerde bile halk sağlığını tehdit eden bir problem olmayı sürdürmektedir. INH, çocukluk çağı tüberkülozunun tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardan biridir. Tüberkülozun profilaksi ve tedavisinde yaygın bir şekilde kullanıldığı için kaza ile veya kasıtlı olarak kullanımına bağlı zehirlenme olgularında da artış görülmesi beklenir (1). Akut INH toksisitesi, antikonvülzan tedaviye dirençli konvülziyon, koma ve yine tedaviye dirençli asidoz tablosundan oluşan bir klinik triad meydana getirir. Çocuklarda ender görülür, ancak mortalitesi yüksektir (2).

OLGU

On iki yaşında bir kız çocuğu (S.P. 2004035189) acil servise jeneralize tonik-klonik nöbet tablosu ile getirildi. Ailesi çocuğun önceden bir rahatsızlığının olmadığını ve herhangi bir ilaç kullanmadığını ifade etti. Olgunun fizik bakışında kalp tepe atımının dakikada 114, kan basıncının 125/85 mmHg, solunum sayısının dakikada 26 ve vücut ısısının ise 37.2°C olduğu saptandı. Asidotik soluyordu, mukozaları nemliydi, barsak sesleri alınıyordu. Pupilleri normoizokorik ve ışığa duyarlıydı, derin tendon refleksleri normal olarak alınıyordu, patolojik refleksi yoktu. İntravenöz damar yolu açılıp önce diazepam (0.15 mg/kg) ve ardından da difenilhidantoin (15 mg/kg) uygulanmasına rağmen nöbeti durmadı. Otuz dakikayı aşan bir süredir nöbet geçirdiği ve bu süre içinde bilinci açılmadan nöbetleri devam ettiği için jeneralize konvülsif status epileptikus tablosunda kabul edilerek olguya midazolam infüzyonu (0.2 mg/kg yükleme dozunun ardından 0.1 mg/kg/saat infüzyon) başlandı. Midazolam infüzyonunun sekizinci, toplam hastaneye yatışının ise yaklaşık 40. dakikasında nöbetler kontrol altına alındı.

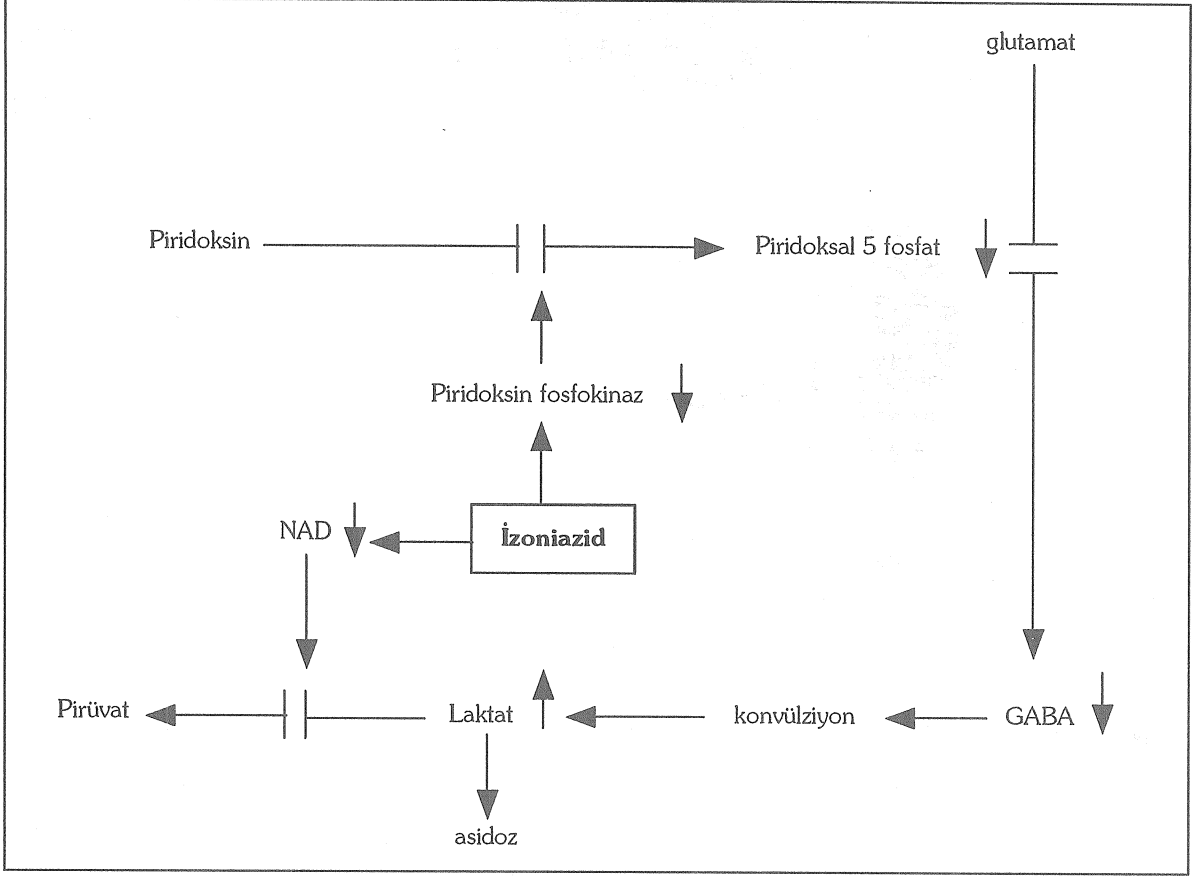
Laboratuvar tetkiklerinde kan gazı incelemesinde metabolik asidoz (pH: 7.23, PO₂: 134 mmHg, PCO₂: 38 mmHg, HCO₃: 12.7 mEq/L) ve kan şekerinde hafif bir yükselme (121 mg/dL) saptandı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyleri normaldi. Akciğer grafisi ve beyin tomografisi normal saptanan ve pediatrik yoğun bakım

ünitesinde izlenmekte olan olgunun yatışının 4. saatinde pulmoner tüberküloz tedavisi almakta olan büyük kız kardeşine ait INH tabletlerden 15 adedinin (4.5 g) kayıp olduğu telefonla bildirildi. Hastamız 4.5 gram INH (100 mg/kg) almış ve INH zehirlenmesinin, antikonvülzan tedaviye dirençli konvülziyon, koma ve tedaviye dirençli asidozdan oluşan, klinik triadını taşımaktaydı.

Olgunun nöbetlerine midazolam infüzyonu ile hakim olundu, ancak koma tablosu devam ediyordu. Gastrik lavaj uygulandı; gastrik lavajda ilaç parçacıklarına rastlanmadı. Nazogastrik sonda yoluyla hastaya 30 gram aktif kömür verildi. Piridoksin HCl intravenöz yoldan 4.5 gram verildi (Vitamin B6 300 mg ampul, 500 ml sıvı içinde 2 saatte). Piridoksin infüzyonunu takiben uyarılara cevap vermeye başlayan hastanın bilinci açılmaya başladı. Konuşmaya başladığında intihar amaçlı ilaç içtiğini beyan etti. İzlem boyunca tekrar konvülziyon geçirmedi. Genel durumu iyiye giden hastanın üçüncü gün karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme oldu. Yatışının 5. gününde fizik ve nörolojik muayene bulguları normal, sekelsiz olarak taburcu edildi. Karaciğer fonksiyon testleri 2. hafta sonunda normal düzeylerde bulundu.

TARTIŞMA

İzoniazid, izonikotik asidin hidrazid formudur. Tedavi dozlarında dormant basiller üzerine bakteriyostatik, hızlı çoğalanlar üzerine bakterisid (tüberkülisid) etki yapar. Makrofajlar ve kazeöz lezyonların içine girebilmesi, iyi absorbe edilmesi, ucuz ve kolay temin edilebilir olması nedeniyle tüberkülozun hem tedavi hem de profilaksisinde ilk tercih ilaç olmayı sürdürmektedir. Yüzde 95'i ince barsaklardan olmak üzere gastrointestinal sistemden hızlıca emilir. Oral alımı takiben 1-2. saat içinde pik serum düzeyine erişir. Sadece %10 kadarı proteinlere bağlanırken, %75'i asetilasyon ve dehidralizasyon ile metabolize olur. Renal fonksiyonların normal olması koşuluyla 24 saat içinde metabolitleri böbreklerden atılır. INH, anne sütüne geçtiği gibi kan-beyin bariyeri ve plasenta yolu ile de bebeğin dolaşımına geçebilen bir ilaçtır (3,4).



Şekil 1. İzoniazidin sebep olduğu asidoz ve konvülsiyonların fizyopatolojisi (Kaynak 5'ten modifiye edilmiştir).

İzoniazid toksisitesi, ilacın piridoksin ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ile etkileşimleri sonucu ortaya çıkar (Şekil 1). İNH'in yarattığı piridoksin eksikliği, konvülsiyon patogenezinde en önemli rolü oynar. Piridoksin eksikliği, piridoksinin piridoksal fosfata dönüşümünü sağlayan piridoksin fosfokinaz enziminin yetersizliği ve piridoksinin artmış renal ekskresyonu nedeniyle gelişir. Glutamik asidin gama amino butirik asid (GABA) dönüşümünde ko-faktör rolü oynayan piridoksal fosfatın eksikliği, santral sinir sisteminin primer inhibitör nörotransmitteri olan GABA miktarının azalmasına, santral sinir sistemi eksitabilitesinde artışa ve sonuç olarak dirençli konvülsiyonların ortaya çıkmasına neden olur (1,3,5). Hastamızda da konvülsiyon ilaç alımından yaklaşık 4 saat sonra ortaya çıkmış ve antiepileptik tedavilere direnç göstermiştir.

İzoniazidin bir diğer etkisi de laktatın piruvata dönüşümünde gerekli olan NAD'yi inhibe etme-

sidir. Konvülsiyon sırasındaki laktat birikimi, NAD inhibisyonu ile laktatın piruvata dönüşmemesi sonucu hastamızda olduğu gibi tedaviye dirençli metabolik asidoz gelişir (3,4).

İzoniazidin kimyasal aktif metaboliti olan asetilhidrazine bağlı olarak sekonder hepatik disfonksiyon gelişir. Bu durum, hafif bir hepatik disfonksiyondan, %20 mortaliteye sahip, ağır hepatik yetmezliğe kadar geniş bir yelpazede klinisyenin karşısına çıkabilir (6). Sakarya ve ark. (1)'nin suisid amaçlı İNH olarak zehirlenen 3 adolesan olgusunun ikisinde karaciğer fonksiyon testleri 4. gün yükselmeye başlamış birinde 15. gün diğerinde ise 20. günde normale dönüş sağlanmıştır. Bizim olgumuzda ise başlangıçta normal olan transaminaz değerleri 3. gün yükselmeye başlamış ve normale dönmesi 13. günü bulmuştur.

İzoniazidin genelde 40 mg/kg veya daha düşük dozlarda konvülsiyonlara, 80-150 mg/kg doz

alandığında ise ağır santral sinir sistemi bulgularına ve yüksek mortalite oranlarına neden olduğu bilinmektedir (4,7). Hastamızın aldığı doz 100 mg/kg olarak hesaplanmıştır.

Hastalar, genellikle, yüksek doz INH alımını takiben ilk 30-45 dakika asemptomatik olabilirken, semptomlar ilacın serumda pik seviyesine ulaştığı 2. saate kadar gecikebilir. İlk bulgular bulantı, kusma, bulanık görme, ateş, sersemlik ve anlamsız konuşmalardır. Bu semptomları yarım saat ile 3 saat sonra gelişen jeneralize konvülfif status epileptikus tablosu ve koma izleyebilir (8). Komplet bir arefleksi veya belirgin bir hiperrefleksi ile inatçı koma hali hızlıca gelişebilir. Taşikardi, hipotansiyon, oligüri, hiperpreksi, ağır metabolik asidoz, albuminüri, hiperglisemi, hafif hiperkalemi ve piridoksinin idrarla atılımının artması gibi klinik ve laboratuvar bulguları olaya eşlik edebilir (9). Tedavi edilemeyen olgularda hipotansiyon, solunum yetmezliği gelişir ve ölüm ile sonuçlanabilir (8). Filipinlerde 5 yılı aşkın bir sürede saptanan 270 INH zehirlenmesi olgusunda en sık görülen klinik ve laboratuvar bulguları olarak konvülfizyon, metabolik asidoz, karaciğer enzimlerinde yükselme, hiperglisemi ve lökositoz saptanmıştır. Yine aynı çalışmada INH zehirlenmelerindeki rabdomiyoliz insidansı yıllık 3/100 olgu olarak belirlenmiştir (10). Shah ve ark. (11)'nin 7 INH zehirlenmesi olgusundan birinin hiperglisemi, ketonemi, glikozüri ve ketonüri bulguları ile diabetik ketoasidozu taklit ettiği bildirilmiştir. Bizim olgumuzda da hafif bir hiperglisemi tespit edilmiştir.

Literatürde yer alan en küçük olgu günde 30 mg yerine yanlışlıkla 300 mg INH verilen 5 günlük bir bebektir. İlacı alımından yaklaşık 2 saat sonra yüksek ateş ve titremelerle hastaneye getirilen bebekte, difenilhidantoin, fenobarbital ve diazepam ile durdurulamayan, jeneralize tonik-klonik konvülfizyonların yanı sıra hiperglisemi ve ağır metabolik asidoz tespit edilmiştir (11).

Kronik toksisite belirtileri hepatit, periferik nöropati, optik nörit, pellegra-like sendrom, hipersensitivite (hepatit, ateş, eklem ağrısı, raş), SLE-like sendrom, rabdomiyoliz olarak sayılabilir (4).

Serum INH düzeyi tayini rutin toksikolojik tarama testleri içinde yer almaz ve akut INH zehirlenmesi olduğu bilinen hastanın tedavisini yönlendirmede gerekli de değildir. Serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, kan şekeri, kan gazı, üre ve kreatinin değerleri takip edilmelidir. Aspirasyon ihtimaline karşın akciğer grafisi de görülmelidir (4,7).

İzoniazid zehirlenmesinde tedavi, hayatı tehdit eden semptomların düzeltilmesi (güvenli bir havayolu sağlanması, oksijenizasyonun sağlanması intravenöz damar yolu açılması, antikonvülfif tedavi, asidozun düzeltilmesi), dekontaminasyon ve eliminasyonun hızlandırılması (gastrik lavaj ile aktif kömür uygulanması, forse diürez) ve piridoksin uygulanması olarak 3 ana başlığı içerir. Piridoksin alınan INH dozuna eşdeğer olarak verilmelidir. Eğer alınan miktar bilinmiyor ise intravenöz yoldan pediatrik hastalara 70 mg/kg, erişkinlere ise 5 gram piridoksin verilmelidir. Dirençli nöbetler veya derin koma durumu devam ediyorsa tekrarlayan dozlar gerekebilir. Parenteral piridoksin bulunamıyorsa oral tabletleri ezilip nazogastrik yoldan verilebilir (5,7,8). Piridoksin ve benzodiazepinin birlikte verilmesi konvülfizyonları durdurmada sinerjistik etki yaratmaktadır (12). Aldığı INH miktarı 4.5 gram hesaplanan olgumuza piridoksin 4.5 gram olarak verilmiş, piridoksin infüzyonu sona erdikten yaklaşık 40 dakika sonra bilinci açılmaya başlamıştır.

Hemodiyaliz ve kan değişimi nadiren başvuru olan yöntemler olsa da ilaç eliminasyonu için uygun idrar çıkışı sağlanamıyorsa etkili olabilir.

Olgu, ülkemizde tüberkülozun yaygın olması nedeniyle status epileptikus ve metabolik asidoz kliniği ile başvuran olgularda olası INH zehirlenmesinin akla getirilmesinin, acil tedavide yeri olan piridoksinin parenteral formunun acil servislerimizde ve hastane eczanelerinde bulundurulmasının önemini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Sakarya M, Tekin I, Akdemir S, Moral AR. Isoniazid overdose: Three Case Reports. *Clin Intens Care* 1999;10:97-9.

2. Çaksen H, Odabaş D, Erol M, Anlar Ö, Tuncer O, Ataş B. Do not overlook acute isoniazid poisoning in children with status epilepticus. *J Child Neurol* 2003;18:142-3.
3. Çilli A. Antitüberküloz ilaçlar ve etki mekanizmaları. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu, Samsun, Sempozyum Kitabı 2003; 173-77.
4. Chalut D. Isoniazid. In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, Baum C, Ling L, editors. *Pediatric Toxicology: Diagnosis and Management of the Poisoned Child*. New York: Mc Graw-Hill Co; 2005. p. 292-5.
5. Salkind AR, Hewitt CC. Coma from long-term overingestion of isoniazid. *Arch Intern Med* 1997; 157:2518-20.
6. Gurnani A, Chawla R, Kundra P, Bhattacharya A. Acute isoniazide poisoning. *Anaesthesia* 1992;47:781.
7. Erdman A. Isoniazid. In Olson KR ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill Co; 2004. p. 233-4.
8. Romero JA, Kuczler FJ. Isoniazid overdose: Recognition and Management. *Am Fam Physician* 1998;57: 749-52.
9. Tai DY, Yeo JK, Eng PC, Wang YT. Intentional overdosage with isoniazid: case report and review of literature. *Singapore Med J* 1996;37:222-6.
10. Panganiban LR, Makalinao IR, Cortes-Maramba NP. Rhabdomyolysis in Isoniazid Poisoning. *Clin Toxicol*. 2001;39:143-51.
11. Shah BR, Santucci K, Sinert R, Steiner P. Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. *Pediatrics* 1995;95:700-4.
12. Sullivan EA, Geoffroy P, Weisman R, Hoffman R, Frieden TR. Isoniazid poisonings in New York City. *J Emerg Med* 1998;16:57-9.
13. Çitak A, Kaya O, Üçsel R, Karaböcüoğlu M, Uzel N. Acute isoniazid neurotoxicity in childhood. *Turk J Pediatr* 2002;44:54-7.

Yazışma adresi:

Dr. Hasan AĞIN
İnönü Cad. 701/1 D.4
35350 Poligon / İZMİR
Tel.: (Ev) 0 232 285 39 95
(İş) 0 232 489 56 56 – 3207
Faks: 0 232 489 23 15
e-posta: hasanagin@myinet.com
