

## İzoniazid Zehirlenmesi: Üç Olgunun Sunumu

### *Isoniazid Intoxication: Three Case Reports*

Tülin DEDE<sup>1</sup>, Hayri Levent YILMAZ<sup>2</sup>, Dinçer Rıza YILDIZDAŞ<sup>3</sup>, Şehnaz AYDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Çocuk Acil Tıp Birimi,

<sup>3</sup>Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana

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

Son yıllarda görülmeye 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 dozdada verilen parenteral piridoksin uygulamasıdır. Burada konvülsiyon geçirdiği için getirilen üç olgu sunulmuş olup, izoniazid zehirlenmesinin klinik ve metabolik bulguları ile tedavi yaklaşımının tartışılmaması 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 görülmeye sıklığı yeniden artan tüberküloz, ülkemiz için halen önemli bir toplum sağlığı sorundur. İzoniazid, ucuz ve etkin olması nedeniyle 1952'den beri tüberküloz tedavisi ve korunmasında yaygın olarak kullanılan birinci grub ilaçlardan biridir.<sup>[1]</sup> 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 dozdada parenteral piridoksin verilmesidir.<sup>[1-3]</sup>

Bu yazında konvülsyon 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 tartışılmamasıdır.

## 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 bakısında 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 pozitifti. Çocuk acil polikliniğinde jeneralize tonik klonik konvülsiyon geçirdiği için hastaya 0.1 mg/kg midazolam IV ve piridoksin 80 mg/kg İM olarak verildi. Hasta çocuk yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakımında 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/mm<sup>3</sup>, kan glukozu: 412 mg/dl, kreatin fosfokinaz (CPK): 293 U/L (N <170 U/L), kanda bakılan miyoglobin: 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 geçirirince piridoksin 50 mg/kg dozda İM olarak tekrarlandı. Klinik durumu göz önüne alınarak hastaya hemodiyaliz uygulandı. Akciğer grafiinde aspirasyon pnömonisi saptandığından antibioterapi için seftizoksim başlandı. Rabdomiyoliz nedeniyle yüksek İV sıvı tedavisi uygulandı. Yatışının dördüncü gününde ventilatör desteği sonlandırdı.

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 izlemlerde düşmeye başladı, en sonuncu günde normale döndü (Tablo 1). Hastanın bilurubinlerinde yükselme ve koagülasyona yönelik testlerinde bozulma olmadı. CPK ve miyoglobin 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 yakınlarının devam etmesi nedeniyle hastamızın tüberküloz açısından tetkikleri yeniden yapıldı. Hastamızda PPD (-) idi, ancak çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde bilateral hilar lenfadenopati ile hilus genişlemesi saptandı, tüberküloz tanısı kondu. Yatışının onuncu gününde dörtlü 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 düzenlenendi.

## OLGU 2

4,5 yaşında kız hasta, aynı evde yaşayan amcası sekiz aydır antitüberküloz tedavi ve evdeki herkes koruyucu dozda izoniazid almaktaydı. Yatağında kusmuş, gözlerini 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 bakısında 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	-
Miyoglobin (ng/ml)	360.4	648	705	<21

Koma Skalası 14/15 puan, pupilleri middilate ve işığa yanıtlı idi. Mide yıkaması ve aktif kömür verilmesinin ardından tekrar konvülsiyon geçiren hastaya 0.1 mg/kg midazolam IV 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 hastaya aynı anda bilinmeyen miktarda izoniazid tabletlerden içmiş olduğu anlaşılmıştı. Kusması başlayan hasta dayısının kızı ile birlikte çocuk acil servisimize getirilmişti. Fizik bakısında 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 İM yapıldı ve çocuk yoğun bakım servisinde yer olmadığından ara yoğun bakım servisine yatıldı. 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

Izoniazid, tamamina yakını gastrointestinal sistemden emilen, proteinlere düşük oranda bağlanan (<%10), kısa yarılanma ömürlü olan (yarı ömrü N<sub>1</sub>asetil transferaz enziminin hızlı asetilleyici izoformuna sahip insanlarda 70 dk. İken, yavaş asetilleyici izoformuna sahip olanlarda ise 2-4 saat arasında değişir) antitüberküloz

bir ilaçtır. İlacın %75-90'ı 24 saatte metabolit olarak idrarla atılır.<sup>[4]</sup> INH, yüksek dozlarda alındığında dozla ilişkili olarak konvülsyon, metabolik asidoz, laktik asidoz, rhabdomiyoliz, koma ve uygun tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanabilir. Tedavi, alınan miktarla eş miktarda parenteral verilen yüksek doz piridoksin ve destek tedavisinden oluşmaktadır.<sup>[1-3]</sup>

Kısa dönem içinde 20 mg/kg (erişkinde 1.5 gr) alındığında hafif zehirlenme bulguları yaratırken, 30 mg/kg üstündeki alımlarda jeneralize konvülsyon 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 verilmemezse ölüm ile sonuçlanabilir.<sup>[1,2,5]</sup>

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.<sup>[1,3]</sup> Bu yazındaki iki olgu da kusma ve tekrarlayan konvülsyonla getirilmiştir ve metabolik asidoz mevcuttu. Üçüncü olgumuz ise bir kez konvülsif nöbet geçirmiştir 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.<sup>[1]</sup> INH alımına bağlı olarak piridoksin ( $\beta_6$  vitaminini) düzeyindeki düşmenin beynin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama-aminobütirik asit (GABA) sentezini bozduğu ve bu nedenle konvülsif nöbetin geliştiği düşünülmektedir.<sup>[1,2,6]</sup> Nöbetler, antikonvülsanlara özellikle barbitüratlara dirençlidir. Nöbetin tedavisinde tek başına antikonvülsan uygulamasının piridoksin ile birlikte uygulamaya göre etkinliğinin düşük olduğu ileri sürülmektedir.<sup>[1]</sup> Biz olgularımıza piridoksin ve midazolamı birlikte vererek konvülsyonları kontrol altına aldık. Bilimsel kaynaklarda benzodiyazepin türevlerinin diğer antikonvülsanlara tercih edilmesi ve fenitoinin INH ile etkileşiminden dolayı temkinli kullanılması önerilmektedir.<sup>[2,3]</sup>

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.<sup>[2]</sup> Birinci olgumuzda laktat düzeyi yüksek iken, ikinci ve üçüncü olgumuzda bakılamamıştı.

İzoniazid zehirlenmelerinde rhabdomiyoliz sık görülmeyen, ancak ölümçül olabilen bir komplikasyondur. Konvülsyon esnasındaki şiddetli kas hareketlerinin ve izoniazid veya metabolitlerinin doğrudan toksitesinin etkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>[2]</sup> Yapılan çalışmalarda 2.4 gr üzerindeki INH alımlarının CPK yükselmesi ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[2]</sup> Bizim olgularımızda da rhabdomiyoliz bulgusu olarak CPK yükselmesi gözlenmiştir.

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

anyon açıklu metabolik asidoz bulunması hastaya yanlışlıkla diyabetik ketoasidoz tanısı konmasına neden olabilir.<sup>[1,3]</sup> 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 tedavide; 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 (IV 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.<sup>[1,2]</sup> Bazı kaynaklar konvülsyon gelişmese bile INH aşırı doz alımlarında ve bulgu veren olgularda koruyucu amaçlı piridoksin verilmesini önermektedirler.<sup>[7]</sup> Mide yıkaması ve aktif kömür uygulaması mide barsak sisteminden emilimi azaltmak için önerilmektedir.<sup>[2]</sup> Asidoz ile etkin mücadele edilmelidir. pH 7.1'in altında ve piridoksin uygulamasına yeterli cevap vermeyen olgularda IV bikarbonat tedavisi yapılmalıdır.<sup>[2,3]</sup> Konvülsyon gelişirse antikonvülsan (tercihen barbitürat ve fenitoine göre daha etkin olduğu düşünülen benzodiyazepinler) verilmelidir.<sup>[2]</sup> Solunum sıkıntısı gelişmişse solunum desteklenmeli ve oksijenasyon sağlanmalı, solunum yetersizliği veya GKS<8 puanın altında olduğunda mekanik solunum desteği yapılmalıdır. Tedaviye yanıtız veya böbrek yetmezliği gelişen olgularda hemodializ etkin tedavidir.<sup>[1,3]</sup> Hemodializ yapılan olgularda piridoksin de uzaklaştırıldığı için ek bir piridoksin dozu uygulanması gereklidir.<sup>[1]</sup>

Sonuç olarak tüberküloz sıklığının artışına paralel olarak INH zehirlenmesi olgularının sayısı da artışı göstermektedir. INH zehirlenmesi uygun tedavi edilmede ölümçül gidişlidir. Bu nedenle tüm nedeni bilinmeyen ilaç ile zehirlenme olgularında nöbetle birlikte yüksek anyon açıklu 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 bildirmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Lheureux P, Penalosa 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, Nelson 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.