

## Akut isoniasid intoksikasyonu

Aygen TÜRKMEN (\*\*), Ayşın ERSOY (\*\*\*\*), Aysel ALTAN (\*), Namigar TURGUT (\*\*\*),  
Zekeriya ERVATAN (\*\*\*\*), Sevda KIZILIRMAK (\*\*\*)

### SUMMARY

#### *Acute isoniaside intoxication*

*Isoniaside is a bactericidal drug used in the treatment of tuberculosis. Acute high doses can be fatal. Typical triad consists of recurrent convulsions resistant to anticonvulsants, metabolic acidosis with anion gap and coma. Pridoxine(B6) which is used for treatment is the specific antidote. If the administered dose isoniaside is unknown, 5 grams of pridoxine is recommended IV. If the dose is known antidote is given in equal amounts. Pridoxin administration is the best way of treating convulsions and recovery from metabolic acidosis. We present 2 cases regarding this subject.*

**Key words:** Isoniaside intoxication, pridoxine

**Anahtar kelimeler:** İsoniazid intoksikasyonu, piri-doksin

İsoniasid (INH), isonikotinic asitin bir hidrazid derivsidir. Tüberküloz tedavisinde bakterisidal etki gösterir. INH'nin kronik kullanımında hepatite neden olduğu bilinmektedir. Akut yüksek doz INH alımı ise sıklıkla ilaca bağlı konvülsiyon ve metabolik asidoza yol açar. Klinikte akut yüksek doz sonrası, heceleri karıştırarak konuşma, ataksi, koma ve konvülsiyonlar hızlı bir şekilde ortaya çıkabilir. Derin anyon gaplı metabolik asidoz sıklıkla bir ya da iki konvülsiyonun arkasından ortaya çıkar. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemoliz meydana gelebilir.

Akut yüksek doz İNH'nin meydana getirdiği toksik etkiler, vitamin B6'nın aktif formu olan piri-doksal 5-fosfat ile beyinde glutamik asit dekarboksilaz enzimi için yarışmaya girmesi sonucu ortaya çıkar. Bu da beyindeki inhibitör nörotransmitter olan gama-amino bütirik asit (GABA) düzeylerinin düşmesine bağlı olarak inhibe edilemeyen elektriksel aktivite ile birlikte konvülsiyonlara yol açar. Ayrıca, INH laktatın piruvata hepatik dönüşümünü engeller ve bu da laktik asidozla sonuçla-

nır (2). İlacın oral alımını takiben maksimum absorpsiyon 1-2 saate oluşur. Eliminasyon hepatik metabolizma ile olur. Yarılanma ömrü hızlı asetilasyonla 0.5-1.6 saat ve yavaş asetilasyonla ise 2-5 saattir. 1.5 gramın üzerindeki alımlarda toksisite meydana gelir. Ciddi toksisite sıklıkla 80-150 mg/kg'lık alımlarda oluşur.

Tanı, daima anamnez ve klinik muayene ile konur. Tedavisinde hava yolu açılır ve gerekliyse asiste solunum başlatılır. Özellikle derin metabolik asidozu olan hastalarda ilk olarak konvülsiyonlar da ortaya çıkabilir. INH rutin toksikoloji laboratuvarlarında her zaman tesbit edilemeyebilir. Serum düzeyleri 30 mg/L'den fazla ise akut toksisite meydana gelir. Diğer gerekli laboratuvar tetkikleri elektrolitler, glukoz, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve arterial kan gazlarını içerir.

Konvülsiyonların ve komanın oluşumunu hızlandırması nedeniyle kusturma önerilmez. Masif alımlarda gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması uygundur. Eğer gelişti ise, koma ve konvülsiyonların tedavisi yapılır. Piri-doksin (vitamin B6) özgül antidottur. Eğer doz biliniyorsa, alınan INH'nin her gramı için eşit miktarda piri-doksin verilebilir. Piri-doksin verilmesi metabolik asidozun düzeltilmesini hızlandırır. Yarılanma ömrü kısa olmasına rağmen zorlu diürez ve dializ önerilebilir.

### OLGULAR

**Olgu 1:** 17 yaşında bayan hasta, bulantı ve kusma şikayetleri ile bilinci kapalı olarak acil servise getirildi. Ailesinden alınan anamnezde, 25 adet 100 mg'lık (2.5 gram) INH tableti aldığı öğrenildi. Hastaya gastrik lavaj yapıp aktif kömür uygulandı. Yapılan muayenesinde spontan solunumunun mevcut olduğu, konvülsiyon geçirdiği ve ağırlı uyarınları lokalize ettiği gözlemlendi (GKS=7). Pupiller midriyatik, ışık refleksi ve kornea refleksi bilateral mevcut, arter kan basıncı 100/70 mmHg, kalp atım hızı 100/dk idi. Kan gazı analizinde derin metabolik asidoz tesbit edildi. Hasta 4 mg/kg tiyopental ve 0.5 mg/kg

rokuronyum eşliğinde entübe edilerek IPPV modunda mekanik ventilatöre bağlandı. Tedavi olarak; piridoksin infüzyonuna (2.5 gram pridoksin 120 dakikada) başlandı. Bir saat sonra hastanın bilinci açıldı, spontan solunumunun yeterli olduğu görülerek ekstübe edildi, oryantasyon ve kooperasyonunun da tam olduğu gözlemlendi (GKS=15). Üçüncü gün gelişebilecek bir toksik hepatit tablosu açısından rutin biyokimyası takip edilmek üzere iç hastalıkları servisine nakledildi. İç hastalıkları kliniğinde 5 gün takip edilen hastanın tedavisi tamamlanarak kontrolleri poliklinikte yapılmak üzere taburcu edilmiştir.

**Olgu 2:** 44 yaşında bayan hasta acil servise ailesi tarafından bilinci kapalı olarak getirildi. 30 adet 100 mg'lık (3 gram) INH tabletlerini intihar amacıyla aldığı öğrenildi. Hastanın ilk müdahalesinin başka bir sağlık kurumunda gastrik lavaj ve aktif kömür uygulamak suretiyle yapıldığı tesbit edildi. Fizik muayenesinde spontan solunumunun, ışık ve kornea reflekslerinin bilateral mevcut olduğu, ağrılı uyarana anlamsız sesler çıkarma şeklinde yanıt verdiği ve konvülsiyon geçirdiği görüldü (GKS=7). Arter kan basıncı 110/70 Hg, kalp atım hızı 95/dk idi. Kan gazında derin metabolik asidoz tesbit edildi. Monitörize edildiği sırada bir kez daha konvülsiyon geçiren hasta 5 mg midazolam ve 0.5 mg/kg rokuronyum eşliğinde entübe edilerek yoğun bakım ünitesinde interne edildi. Tedavisinde hastaya 3 gram pridoksin 2 saatlik infüzyon şeklinde uygulandı. 3. gün bilinci yerine gelen ve spontan solunumunun yeterli olduğu görülen, oryantasyon ve kooperasyonu tam olan hasta ekstübe edildi. Genel durumu düzelen hastada hepatik enzimlerin giderek artması üzerine gelişebilecek toksik hepatit tablosu açısından iç hastalıkları kliniğine sevk edildi. İç hastalıkları kliniğinde takip edilen hastanın başlangıçta yükselen enzimleri 6. günden itibaren düşmeye başladı. Hasta 9. gün takipleri poliklinikte yapılmak üzere tedavisi tamamlanarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

INH, oral alımdan sonra hızla ve tamamen absorbe olur. 1-2 saatte pik konsantrasyona ulaşır. Karaciğerde 24 saatte metabolize edilir; asetilasyon ile asetilisoniaside ve hidroliz ile izonikotinikasit ve hidrazine metabolize edilir. Asetilasyondaki genetik farklılıklar plazma konsantrasyonunu, eliminasyon yarı ömrünü ve toksisiteyi önemli ölçüde etkiler. Akut alımlarda erişkenlerde 1.5-3 gram toksisiteye ve 6-10 gram ciddi toksisiteye yol açar (1).

Çıtak ve ark. çocuklarda INH intoksikasyonunun çok sık olmamakla birlikte görüldüğünü, özellikle konvülsiyonların ve metabolik asidozun hızlı tedavisinde kullanılan piridoksinin yüksek dozlarına ihtiyaç duyulduğundan acil ünitelerinde intravenöz formunun mutlaka bulunması gerektiğini bildirmişlerdir (3). Temmerman ve ark., özellikle metabolik asidoz ve konvülsiyonlar ile acile getirilen hastalarda mutlaka akut INH intoksikasyonunun akla getirilmesi gerektiğini, konservatif tedavinin yetersiz olduğu hastalarda diyaliz düşünülebileceği-

ni ve santral sinir sistemi toksisitenin ise daha çok kronik kullanıma bağlı intoksikasyonlarda ortaya çıktığını bildirmişlerdir (4).

Toksisiteye bağlı meydana gelen konvülsiyonlar çoğunlukla antikonvülsan tedaviye dirençliyen piridoksin tedavisine yanıt verir. Bu nedenle de erken dönemde piridoksin uygulaması önem taşır (5). Tai ve ark. da 26 yaşında, konvülsiyonları ve metabolik asidozu olan bir INH intoksikasyonu olgusunu piridoksin ile başarı ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (6). Brent ve ark., 3 akut INH intoksikasyonu olgusu bildirmişlerdir. Olguların ikisi uygun piridoksin tedavisine olumlu yanıt vermiş ve mevcut konvülsiyonları durdurulmuştur. Diğer olgu ise komaya kadar varan uzamış bir periyod izlemiştir. Hastaya daha sonra yapılan ek piridoksin dozları ile uyanıklık sağlanmıştır. Koma gelişen hastalarda sadece konvülsiyonları olanlara kıyasla gerekli piridoksin dozunun daha fazla olabileceği bildirilmiştir (7). Alvarez ve ark. ise oluşan metabolik asidozun tedavisi, konvülsiyonların kontrolü açısından ventilatör desteğinin gerektiği hastaların mutlaka bir yoğun bakım ünitesinde takip edilmelerinin önemli olduğunu bildirmişlerdir (8).

Adler ve ark.'nın olgusunda 15 yaşında 3 gr INH alan hasta solunum yetersizliği ve konvülsiyonlarla acil servise başvurmuş. Uygulanan diazepamı rağmen konvülsiyonların durdurulamadığı, mevcut asidozun da bikarbonat infüzyonu ile giderilemediği, piridoksin uygulamasının hemen ardından ise saatler içinde hastanın bilincinin açıldığını ve metabolik asidozun düzeldiğini bildirmişlerdir (9). 4-5. günlerde karaciğer disfonksiyonu ve protrombin zamanında uzama görülen bir olgu da bildirilmiştir. Taze donmuş plazma ile tedavi edilen hastanın 13. günde değerleri normale dönmüştür (10).

Her iki olgumuz da akut toksik dozda INH almış şekilde acile başvurmuştu ve iki olguya da erken dönemde yeterli dozda piridoksin uygulanmıştı. Erken dönemde mevcut konvülsiyonları durduruldu ve metabolik asidozları düzeltildi. İkinci olgumuzda uyanıklığın sağlanması birinci olguya kıyasla daha uzun sürdü ve karaciğer ve kas enzimleri yükselme eğilimi gösterdi. Bu klinik farklılığı, ikinci olgumuzun daha yüksek doz INH almış olmasına bağladık.

Sonuç olarak, dirençli konvülsiyonları ve derin metabolik asidozu olan hastalarda INH intoksikasyonu da mutlaka düşünülmelidir. Tedavisinde kullanılan piridoksin,

konvulsiyonların durdurulması ve mevcut asidozun kısa sürede düzeltilmesi açısından en etkili yöntemdir.

#### KAYNAKLAR

1. **Olson KR.** Poissoning and drug overdose (third edition):Lange 195-196, 1999.
2. **Özcengiz D.** Yoğun Bakım El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevi 663-664, 2002.
3. **Çıtak A, Kaya O, Üçsel R, Karaböcüoğlu M, Uzel N:** Acute isoniazid neurotoxicity in childhood : Turk J Pediatr 44(1):54-7, 2002.
4. **Temmerman W, Dhondt A, Vandewoude K:** Acute isoniazid intoxication: seizures, acidosis and coma: Acta Clin Belg 54(4):211-6, 1999.
5. **Romero JA, Kuczler FJ Jr:** Isoniazid overdose: recognition and

management: Am Fam Physician 57(4):749-52, 1998.

6. **Tai DY, Yeo JK, Eng PC, Wang YT:** Intentional overdose with isoniazid : case report and review of literature : Singapore Med J 37(2):222-5, 1996.
7. **Brent J, Vo N, Kulig K, Rumack BH:** Reversal of prolonged isoniazid-induced coma by pyridoxine: Arch Intern Med 150(8):1751-3, 1990.
8. **Alvarez FG, Guntupalli KK:** Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature: Intensive Care Med 21(8):641-4, 1995.
9. **Adler M, Girsh-Solomonovich Z, Raikhlin-Eisenkraft B:** Pyridoxine for severe metabolic acidosis and seizures due to isoniazid overdose: Harefuah 124(10):616 - 8, 667, 1993.
10. **Kiyota K, Hamabe Y:** Acute isoniasid poissoning presenting convulsion and liver dysfunction : Chudoku Kenkyu 14(1):57-60, 2001.