

# Ülkemizde Bir Status Epileptikus Nedeni: İzoniazid Zehirlenmesi

Eda Kılıç Çoban<sup>1</sup>,  
Vasfiye Burcu Doğan<sup>2</sup>, Ali Dirik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nörolog, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>2</sup>Nörolog, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>3</sup>Anestezi ve Reanimasyon Uzmanı, Esenler Özel Güney Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, İstanbul - Türkiye

## ÖZET

Ülkemizde bir status epileptikus nedeni: İzoniazid zehirlenmesi

Tüberküloz profilaksisi ve tedavisinde ülkemizde yaygın olarak kullanılan izoniazidin (INH) yüksek dozda alımı metabolik asidoz, nöbet ve koma ile sonuçlanabilir. On yedi yaşında, öncesinde nöbet öyküsü olmayan kadın hasta, acil nöroloji polikliniğimize jeneralize konvülsif status epileptikus tablosu ile başvurdu. Hastanın kan tetkiklerinde hiperglisemi, metabolik asidoz, hipopotasemi, lökositoz ve kreatinin kinaz yükseklği saptandı. Standart antikonvülsan tedaviye nöbetlerinin yanıt vermemesi ve şüpheli izoniazid (INH) zehirlenmesi öyküsünün alınması üzerine yapılan piridoksin infüzyonu sonrası hastanın nöbetleri sona erdi. Nöbet tekrarı olmayan hastada takibinin 3. gününde karaciğer enzimlerinde ve kreatinin kinazda artış gözlemlendi. Sonuç olarak, ülkemizde tüberküloz nedeni ile INH kullanımı yaygındır. Bu nedenle, durdurulamayan nöbetlerle acil nöroloji polikliniklerine başvurmuş hastalarda, metabolik asidoz ve koma birlikteliğinde izoniazid zehirlenmesi mutlaka akla gelmelidir.

**Anahtar kelimeler:** İzoniazid, metabolik asidoz, status epileptikus



## ABSTRACT

A cause of status epilepticus in Turkey: Isoniazide intoxication

In Turkey, isoniazide (INH) is widely used for the prophylaxis and treatment of tuberculosis. Acute overdose of INH may cause metabolic acidosis, repetitive seizures and coma. A 17 year old patient was admitted to our emergency clinic with generalized convulsive status epilepticus. Her initial laboratory studies revealed hyperglycemia, leucocytosis, metabolic acidosis, hypopotasemia and high creatinin kinase (CPK) levels. Her seizures continued under standard anticonvulsive therapy. As acute toxic exposure of INH was suspected, piridoxin infusion was started. Her seizures ended. She became awake, alert and responsive. On the third day, serum transaminase and CPK levels increased. As a conclusion, INH is widely used for treatment of tuberculosis in our country. That's why INH toxicity should be suspected in any patient with refractory seizures, hyperglycemia and metabolic acidosis.

**Key words:** Isoniazide, metabolic acidosis, status epilepticus

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Nörolog Eda Kılıç Çoban  
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-286-263-5951/1451

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
eda\_coban@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
5 Ağustos 2012 / August 5, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
17 Eylül 2012 / September 17, 2012

## GİRİŞ

Tüberküloz profilaksisi ve tedavisinde ülkemizde yaygın olarak kullanılan izoniazidin (INH) yüksek dozda alımı, metabolik asidoz, nöbet ve koma ile sonuçlanabilir. İlaç, piridoksal fosfata bağımlı enzim olan glutamik asit dekarboksilazı inhibe ederek, gama amino butirik asit (GABA) üretimini engeller ve epileptik nöbete neden olur (1). Rutin kullanılan antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyen, parenteral piridoksin tedavisi ile ancak durdurulabilen bu nöbetlerde erken tanı koymak,

ölümle sonuçlanabilecek vakaları engellemek açısından önemlidir.

## OLGU

On yedi yaşında, öncesinde nöbet öyküsü olmayan kadın hasta, acil nöroloji polikliniğimize jeneralize konvülsif status epileptikus tablosu ile başvurdu. Hastanın tonik klonik tipte jeneralize nöbeti mevcuttu. Hastanın bilinci kapalı, Glaskow koma skoru 9/15 idi. Nabzının 120/dakika olması dışındaki vital bulguları stabildi.

Fizik muayenesinde özellik saptanmadı. Nörolojik muayenesinde; bilinci letarjik, ekstremiteleri spontan hareketli, taban cildi refleksleri bilateral ekstansör yanıtılı idi. Acil koşullarda bakılan ilk kan tetkiklerinde hiperglisemi, lökositoz, kreatin kinaz yüksekliği ve potasyum düşüklüğü mevcuttu (Glukoz:380mg/dL, WBC:29600/mm<sup>3</sup>, CK:225IU/L, K:3.4mEq/L). Arteryel kan gazı incelemesinde pH:7.01, pO<sub>2</sub>:106, Pco<sub>2</sub>:41mmHg, HCO<sub>3</sub>:7.0mmHg idi. Hastada metabolik asidoz tablosu mevcuttu. Hastaya, 10 mg diazepam infüzyonunun ardından nöbetlerinin devam etmesi üzerine, fenitoin replasmanı yapıldı. Özgeçmişinde herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, ilaç kullanımı belirtmeyen hastanın ablasının tüberküloz tedavisi gördüğü öğrenildi. Hastanın nöbetlerinin antiepileptiklere cevap vermemesi, eşlik eden hiperglisemi, lökositoz, metabolik asidoz tablosunun olması ve ailede izoniazid kullanımı olması üzerine suisid girişimli izoniazid alımı düşünüldü. Acil tıp birimi ile konsülte edilen hastanın piridoksin infüzyonu sonrası nöbetleri sona erdi. Ancak koma halinin devam etmesi üzerine, hastanın yoğun bakım ünitesine sevki yapıldı. Yatışının 3. gününde metabolik değerleri normale döndü, Glaskow koma skoru 15'e yükseldi. Hastadan alınan anamnezde, hastanın suisid girişimi amaçlı aşırı izoniazid alımı kendisi tarafından doğrulandı. Ancak karaciğer enzimlerinde yükselme görülmesi üzerine, hasta gastroenteroloji kliniği ile konsülte edildi. Destek tedavi uygulanan hastanın yatışının 1. haftasında tüm biyokimya parametreleri normal sınırlarda idi ve hasta nöbet tekrarı olmadan taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Serum INH düzeyi 30 mikrogram/mL değerini aştığında, ölümcül olabilen INH zehirlenmesi ortaya çıkar (1). Durdurulamayan epileptik nöbetler, hiperglisemiye bağlı metabolik asidoz ve koma zehirlenmenin klasik üçlü triadı olarak kabul edilir. Laboratuvar bulguları; hiperglisemi, glukozüri, hipopotasemi, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz varlığı, ilk planda diabetik ketoasidozu taklit edebilir. Nitekim bizim vakamızda da benzer laboratuvar bulguları gözlenmiştir. İlacın 35 mg/kg üstü akut alımlarında epileptik nöbetler ortaya çıkar (2) ve epileptik nöbetler standart antikonvulsan tedaviye ve

hatta barbituratlara dirençlidir. Bizim vakamızda da, diazepam ve fenitoin yüklemesinin ardından nöbetler devam etmiştir. Bu arada INH zehirlenmesi şüphesi doğması nedeniyle ve bu tür vakalarda fenitoin INH ile etkileşime girdiğinden, hastaya fenitoin infüzyonuna devam edilmemiştir. Acil tıp kliniği ile irtibata geçilerek piridoksin replasmanı planlanmıştır.

INH aşırı alımından şüphelenen vakalarda INH serum seviyesinin ölçülmesi tanı ve tedavide maalesef fayda sağlamamaktadır çünkü sonuçlar için uzun süre beklemek gerekmektedir. Ayrıca, sistemik etkiler ile ilaç düzeyleri arasında zayıf korelasyon bulunmaktadır. Dolayısı ile nöbet yönetiminde, INH toksisitesi sonucunda oluşan metabolik asidoz kontrolü anahtar rolü oynar (3).

Piridoksin, INH için standart antidottur. Zehirlenmelerde verilmesi gereken piridoksin miktarı, hastanın aldığı INH dozu kadardır. Alınan INH dozu bilinmeyen olgularda 5 gram piridoksin intravenöz olarak uygulanabilir (4,5). Dirençli nöbetlerde doz 20 dakikada bir tekrarlanabilir. INH'e bağlı gelişmiş epileptik nöbetler standart antikonvulsanlara her ne kadar dirençli olsa da, piridoksin ile benzodiazepinlerin dönüşümlü kullanılması sinerjistik etki de yaratmaktadır. Dolayısıyla, devam eden nöbetlerde piridoksinle beraber diazepam da dönüşümlü olarak kullanılabilir. Piridoksinin komanın geri dönüşümünde de rolü bulunmaktadır. Sadece izoniazid ile tetiklenmiş nöbetleri tedavi etmekte etkili olmakla kalmaz, aynı zamanda ilacın yüksek dozuna bağlı gelişmiş mental durumu da düzeltir. Nöbetleri kontrol altına alan dozdan daha yüksek dozlar, bilincin düzelmesinde gerekli olabilmektedir (6). İntravenöz piridoksin, INH aşırı alımlarına bağlı konvülsiyon ile başvuran hastalarda etkili antidot olmasına rağmen, bu ajanın çok az endikasyonu vardır ve yeteri kadar bulundurulması oldukça zordur. Bu nedenle, acil servislerde intravenöz piridoksin bulundurulmalıdır (3).

Hastanın takibi süresince, kreatin kinaz yüksekliğine ek olarak, karaciğer ve laktat dehidrojenaz enzimlerinde yükseklik gelişmesi rabdomiyoliz gelişmesinin habercisidir. Rabdomiyoliz, INH zehirlenmesinde sık görülmeyen, ancak ölümcül olabilen bir komplikasyondur. Oluşum mekanizması net olarak bilinmese de, ilacın ve/veya

metabolitlerinin direkt toksik etkisi ya da nöbetlere bağlı gelişen ağır kas yıkımı bu komplikasyondan sorumlu tutulmaktadır (7). Bizim hastamızda da yoğun bakım izlemi sırasında enzim yükseklikleri meydana gelmiş ve takip eden günler içinde spontan olarak normal değerlerine dönmüştür.

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ve tüberküloz ile halen mücadeleyi sürdüren ülkelerde tüberküloz tedavisinde

INH yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürdekine benzer biçimde, ülkemizde genç erişkinlerde INH alımına bağlı zehirlenmeler yaygınlaşmıştır (8). Durdurulamayan nöbetlerle başvurmuş hastalarda, metabolik asidoz ve koma birlikteliğinde izoniazid zehirlenmesi mutlaka akla gelmelidir. INH zehirlenmesi öyküde kesinlik kazanmasa da, antidot olarak piridoksin replasmanı yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wood J, Peesker S. A correlation between changes in GABA metabolism and isonicotinic acid hydrazide-induced seizures. *Brain Res* 1972; 45:489.
2. Harwood-Nuss AL. *The Clinical Practice of Emergency Medicine*. Second ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1996:1450-1454.
3. Köse A, Zenginol M, Köse B, Günay N. Meningoensafaliti taklit eden akut izoniazid zehirlenmesi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Journal of Academic Emergency Medicine* 2011; 10:43-45.
4. Wason S, Lacouture P, Lovejoy F. Single high dose pyridoxine treatment for isoniazide overdose. *JAMA* 1981; 246:1102.
5. Cameron W. Isoniazide overdose. *Can Med Assoc J* 1978; 118:1413.
6. 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.
7. Panganiban LR, Makalinao IR, Corte-Maramba NP. Rhabdomyolysis in isoniazide poisoning. *J Toxicol* 2001; 39:143-151.
8. Sullivan EA, Geoffroy P, Weisman R, Hoffman R, Frieden TR. Isoniazid poisonings in New York City. *J Emerg Med* 1998; 16:57-59.