

Meningoensafaliti Taklit Eden Akut İsoniazid Zehirlenmesi: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Acute Isoniazid Poisoning Mimicking Meningoencephalitis: Case Report and Review of Literature

Ataman Köse¹, Murat Zenginol², Beril Köse³, Nurullah Günay⁴, Cuma Yıldırım²

¹Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Van, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³Dr. İ. Şevki Atasagun Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Nevşehir, Türkiye

⁴Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Kayseri, Türkiye

Özet

Antitüberküloz ilaçlara bağlı zehirlenmeler günümüzde azalmış olmakla beraber nadir de olsa görülebilmektedir. İsoniazide bağlı nöbet, hepatotoksisite ve nörotoksisite bildirilmiş olup, genelde kronik yan etkiler olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmamızda şuuru kapalı, meningoensefalit nedeni ile sevk edilen ve uzun süre tanı çalışmalarından sonra intihar amaçlı yüksek dozda (300 mg İNH*50 tane tablet; 15 gr) isoniazid alınımına bağlı nörotoksisite, tekrarlayan nöbetler ve hepatotoksisite olduğunu tespit ettiğimiz bir vakayı sunmak istiyoruz. (*JAEM 2011; 10: 43-5*)

Anahtar kelimeler: Meningoensefalit, nöbet, hepatotoksisite, isoniazid

Alındığı Tarih: 24.04.2009

Kabul Tarihi: 29.05.2009

Abstract

Antituberculosis drug-induced intoxications, though at a diminished level, could still rarely occur in the present day. Isoniazid-induced seizures, hepatotoxicity, and neurotoxicity have been reported, usually as chronic side effects. In the present study, we report a case who was brought to our hospital unconscious with meningoencephalitis and who, following prolonged prognosis efforts, was determined to have developed neurotoxicity, recurring seizures, and hepatotoxicity due to attempted suicide by ingestion of a potentially lethal dose (300 mg INH*50 tablets; 15 gr) of isoniazid. (*JAEM 2011; 10: 43-5*)

Key words: Meningoencephalitis, seizures, hepatotoxicity, isoniazid

Received: 24.04.2009

Accepted: 29.05.2009

Giriş

Tüberküloz, özellikle ilaç dirençleri, tedavi sürecinin uzun olması, hasta uyumsuzluğu, HIV benzeri hastalıkların artması gibi nedenlerden dolayı zor tedavi edilen, tehlikeli bir hastalıktır. Ülkemizde dahil olmak bir çok ülke için hala sık görülen bir hastalıktır (1). Antitüberküloz ilaçlara bağlı zehirlenmeler özellikle akut zehirlenme vakaları oldukça nadir görülmektedir (2). İsoniazid (INH) 1952'den beri tüberküloz tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan antimikrobiyal bir ajandır. INH akut ve kronik kullanımda hepatotoksisiteye ve nörotoksisiteye neden olduğu bildirilmiştir. Aşırı dozda isoniazidin intihar amaçlı alınımında, akut zehirlenmeye bağlı dirençli konvülsiyon ve hepatotoksisite, özellikle günümüzde oldukça nadirdir (3, 4).

Bu vaka sunumunda meningoensefalit ön tanısı ile sevk edilen ve hastanın öyküsünde zehirlenme düşündürülecek bilgilere zor ulaşılmamasından dolayı tanısız sorun yaratan, ileri tanı çalışmalarından ve daha titiz sorgulama sonrası meningoensefaliti taklit eden intihar amaçlı yüksek dozda isoniazid alınımı tanısı koyulan bir vakayı sunmak istiyoruz.

Olgu Sunumu

On yedi yaşında bayan hasta meningoensefalit ön tanısı ile başka bir sağlık kurumundan hastanemize sevk edildi. Hasta diğer sağlık kuruluşundan nöroloji kliniği tarafından nöbet ve şuur bozukluğu nedeni ile acil servisimize ambulansla gönderildi. Hikayesinde hastanın evde şuuru kapalı halde bulunduğu, ağzından köpük ve salya geldiği, ek olarak bir defa kasılması ve idrar kaçırması olduğu bilgisine ulaşıldı. Hasta evde bulunduktan yaklaşık 8-10 saat sonra ilk değerlendirildiği sağlık kurumundan hastanemize ulaştı. Daha önce herhangi hastalığı ve kullandığı ilaç yoktu. İlk başvurduğu hastanede üç defa generalize tonik klonik nöbet geçirdiği ve toplam 15 mg diazem (diazepam) IV verildiği ve Hastanın nöbetlerin devam etmesi ve şuuru açılmaması nedeni ile meningoensefalit öntanısı ile hastanemize sevk edildiği öğrenildi.

Hastanemizdeki ilk değerlendirilmesinde; şuuru kapalı, oryantasyon ve kooperasyon yoktu. Spontan solunumu mevcuttu. Glaskow Koma Puanı 10 (M5,V3,E2), pupiller izokorik, ışık refleksi bilateral (+) olduğu tespit edildi. Bilateral babinski negatifti. Ense sertliği tam

olarak değerlendirilemedi. Vital bulguları (kan basıncı 100/70 mmHg, nabız 96 atım/dk, vücut ısısı 37.9°C ve solunum sayısı 32 soluk/dakika) şeklinde kayıt edildi.

Hastadan alınan arteriyel kan gazı ve yatak başı kan şekeri (kapiller glukoz: 118) normaldi. Benzodiazepin, barbitürat, metamfetamin, kokain, opioitler, fensiklidin, tetrahisrocannabin ve trisiklik antidepresanları içeren idrar numunesi ile bakılan toksik tarama testi negatif bulundu. Hastanın yapılan ilk (geliş) biyokimyasal tetkiklerinde glukoz: 144 mg/dL, üre: 25 mg/dL, kreatinin: 0.97 mg/dL, AST: 40 U/L, ALT: 17 U/L, Na: 142 mmol/L K: 4.16 mmol/L, beyaz küre sayısı: 26.000 / μ L, hemoglobin (Hb): 9.5 g/dL, trombosit sayısı (Plt):181.000 / μ L bulundu. Diğer biyokimyasal değerler (PT, PT INR vb.) normaldi.

Hastanın çekilen kranial tomografisinde herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. Hastanın subfebril ateşi olması, konvülsiyon, şuur bozukluğu ve lökositozu olması nedeni ile meningoensefalit başta olmak üzere santral patolojileri ekarte etmek için yapılan lomber ponksiyonunda hücre yoktu ve BOS biyokimyası normal bulundu.

Hastamızda ateş, nöbet ve şuur bozukluğu kaynağı bulunamaması üzerine hasta yakınları ilaç intoksikasyonu açısından tekrar sorgulandığında evde babasının kullandığı tüberküloz ilaçlar dışında başka ilaç olmadığı öğrenildi. Hasta yakınlarından ilaç kutusu istendiğinde ilacın INH olduğu ve yaklaşık 50 tane İNH 300mg tablet (Koçak A.Ş) eksik olduğu tespit edildi. Böylece hastanın kliniğinin INH'e bağlı nörotoksite olabileceği düşünüldü.

Hasta bize geldikten sonra bir defa daha nöbet atağı oldu. Hastaya bu nöbeti için diazem ampül 15 mg (diazepam ampül) IV ve İNH'a bağlı etkiler için günde pridoksin (Libavit B₆ fort ampul 300 mg, Liba A.Ş) ülkemizde intravenöz formu bulamadığımız için günde iki kez toplam 600 mg olmak üzere iki gün boyunca intramuskuler verildi.

Hastanın yatışının 12 saattinde diazepam, pridoksin ve semptomatik tedaviden sonra şuur açıldı. Şuuru açıldıktan sonra hastadan alınan öykü ile yaklaşık 50 tane İNH (total 15000 mg) aldığı doğrulandı. Başvurusunun 2. gününden sonra karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı derecede yükselmeler gözlemlendi (Tablo 1). Hasta yaklaşık beş gün uygun diyet ve mayi desteği ile ve güneşli karaciğer fonksiyon testlerin kontrolü ile takip edildi. İlaç alımından sonraki 11. günde karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlara yaklaştığı ve 24. gününde ise tamamen normale döndüğü görüldü (Tablo 1). Hastada ek bir patolojiye rastlanılmadı.

Tartışma

İzoniazid antitüberküloz ilaçlar içinde en yaygın olarak kullanılanıdır. Piyasada İNH 100-300 mg tabletler halinde bulunmakta ve erişkinlerde günlük doz 300 mg oral olarak kullanılmaktadır (2). İNH, hipersensitiviteye (hepatit, döküntü, ateş) yol açarak direkt veya pirdoksin (B₆ vitamini) ve niasin eksikliğine yol açarak indirek yoldan toksisiteye neden olur. Ayrıca toksisitenin oluşum mekanizmasında etkili bir diğer faktör GABA nörotransmitter eksikliğine yol açmasıdır. Bu mekanizma ise özellikle nörotoksik etkilerin oluşmasından sorumludur (3, 4).

Tablo 1. Başvurudan sonraki günlere göre karaciğer fonksiyon testleri

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	11. gün	24. gün
AST değeri	40	292	380	493	624	148	27
ALT değeri	17	86	128	178	254	216	34

İNH 1.5 gr kadar akut alımından sonra oluşan toksik etkileri belirgin olmayabilir. 30 mg/kg veya daha fazla dozlarda nöbet gelişebilmektedir. Daha yüksek dozlarda ilaç kasten veya yanlışlıkla alınırsa (80-150 mg/kg) tekrarlayan nöbetler, metabolik asidoz, koma ve ölüm görülebilmektedir (5, 6). İNH toksisitesinin ilk belirti ve bulguları alımdan sonra 30 dakika-2 saat içinde görülebilir. Güçsüzlük, baş ağrısı, bulantı, kusma, döküntü, ateş, ataksi, uykuya meyil, periferik nöropati, baş dönmesi ve stupor gibi semptomlar oluşabilir. Solunum sıkıntısı, hipotansiyon ve koma çok aşırı alımlarda görülebilir (7). Nöbetler generalize tonik klonik niteliğinde olup hızla gelişir ve status epileptikus şeklinde ortaya çıkabilir. Sürekli generalize motor nöbetler, ciddi laktik asidoz ve hiperglisemi gibi metabolik değişikliklere bağlı olarak uzayabilir. Yapılan çalışmalarda İNH'ın indüklediği nöbetlerde laktik asidoz genellikle nöbet boyunca çok artmıştır ve beklenildiğinden daha yavaş geriler (4, 8). İNH aşırı alımın tanısı açıklanmayan metabolik asidozis ve konvülsiyonlar ile başvuran hastalarda düşünülmelidir. Vakamızda metabolik asidoz saptanmamış olmasına rağmen diğer klinik bulguların büyük bir bölümü izlenmişti. Kronik İNH alımına bağlı hepatotoksite iyi bilinmesine rağmen akut İNH zehirlenmesini daha az görüldüğü için daha zor tanı koyulabilmektedir. Bizim hastamızda başta şuur bozukluğu ve nöbet olması nedeni ile meningoensefalit düşünülmüştü. Gerek ilk başvurduğu sağlık kuruluşunda gerekse bizim merkezimizde ilaç alımına yönelik anamnez eksikliği gerekse semptom ve bulguların santral patolojilere çok benzemesinden dolayı değerlendiren hekimler tarafından tanı zorluğu çekilmiştir. Şuuru kapalı olan hastalar için hasta yakınlarından alınan bilgilerin yetersizliği ve başka bir merkezden sevk edilen hastaların hatalı yönlendirilebilmeleri tüm acil servisler için ve özellikle son merkez olarak kabul edilen merkezler için potansiyel bir tehlikedir.

Tedavi edici dozlarda uzun dönem İNH alımlarda, hastaların %10-20'inde yükselmiş karaciğer enzimlerine ancak sadece %1'inde klinik yönden önemli ve hatta ölümcül olabilecek hepatik hasara sebep olabilir. Akut İNH toksisitesi için ise mortalite oranı %19 olabileceği öne sürülmüştür (4). Daha yeni olan literatür incelemesinde, antitüberküloz terapisi için uzun süreli İNH alan 1000 hastanın 9.2 inde hepatotoksite olduğu tahmin edilmektedir, %4.7'si vaka-ölüm oranına sahiptir (4).

Laboratuvar çalışmalarında artmış anyon gaplı metabolik asidoz, hiperglisemi, hipokalemi, glukozüri ve ketonüri gösterilmiştir (7). Çok aşırı alımlarda oligoüri ve anüri oluşabilir. İNH, beta-hidroksi bütirikasit metabolizmasını azaltarak da metabolik asidoza katkıda bulunur (5, 6). Asidozun düzeltilmesine pridoksinin verilmesini takiben acil diyaliz gerekebilir. Bizim hastamızda hafif kan şekeri yüksekliği olmasına rağmen ciddi hiperglisemi ve asidoz görülmemiştir.

Antidot olarak pridoksin kullanılmaktadır. Pridoksin her gram İNH alımına karşılık 1 gr olarak verilmelidir (5). Eğer İNH alımının miktarı bilinmiyorsa pridoksin 5 gram 3-5 dakikada verilmeli, tekrarlayan dozlar 5-20 dakika içinde nöbetler kontrol altına alınca kadar verilmelidir. Çalışmalar pridoksinin iyi tolere edildiğini göstermiştir. Erişkinler pridoksinin 5 g/kg üzerindeki dozlarını yan etkileri olmaksızın tolere edebilirler (5, 6). İntravenöz pridoksin, İNH aşırı alımlarına bağlı konvülsiyon ile başvuran hastalarda etkili antidot olmasına rağmen, bu ajanın çok az endikasyonu vardır ve yeteri kadar bulundurulması oldukça zordur (9, 10). Bu nedenle acil servislerde intravenöz pridoksin bulundurulmalıdır. Hastanemizde ve ülkemizde IV formu ve yüksek doz pridoksin içeren preparatlar bulunmamaktadır. Bu nedenle vakamızda mevcut ilaçlardan en yüksek pridoksin içeren

Libavit B6 300mg İ.M formu sabah akşam olmak üzere verildi. Ayrıca bu hastanemizde akut INH aşırı alımına bağlı nöbet, hepatoksisite ve pridoksin kullanımı olarak ilk tecrübemiz olmaktadır.

INH'in serum düzeyleri aşırı alımın tanısında ve tedavisinde faydalı değildir, çünkü sonuçlar için uzun süre gerekmektedir ve sistemik etkiler ile ilaç düzeyleri arasında zayıf korelasyon bulunmaktadır (5,10). Bu nedenlerle vakamızda serum INH miktarı ölçülmedi. Nöbet yönetiminde, INH toksitesi sonucunda oluşan metabolik asidoz kontrolü anahtar rol oynar. Nöbetin durması ile asidozun spontan düzelmesi 2 saat içinde olmaktadır. Sodyum bikarbonat ile asidozun tedavisi faydalı görülmesine rağmen rebound alkaloz riskinden dolayı tavsiye edilmemektedir. INH'a bağlı nöbetler fenebarbitol, fenitoin ve benzodiazepin verilmesine zayıf cevap vermektedir. Fenitoin INH ile birlikte alındığında hepatik metabolizmaya zarar verdiği için verilmesi zararlıdır ve bilinen hastalarda kullanımı kontrendikedir (5, 6, 11). Bizim vakamızda ilk müracaat ettiği sağlık kuruluşunda standart antiepileptikler (diazepam ampul) ile nöbet kontrol altına alınmamıştır. Hastanemizde yapılan diazepam ampul ile birlikte pridoksin uygulamasının düşük dozda olmasına rağmen hastada asidoz olmadığı için nöbetleri kontrol altına aldığı düşünülür.

Sonuç

Sonuç olarak akut isoniazid zehirlenmesinde menengoensefalit gibi santral patolojileri taklit edebilecek ciddi klinik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle bilinç kaybı, ateş, dirençli konvülsiyon, lökositoz ve hepatoksisite saptanan olguların ayırıcı tanısında akut isoniazid zehirlenmesi mutlaka akla getirilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Kılıçarslan Z. Dünyada ve Türkiyede Tüberküloz. ANKEM derg 2007; 21: 76-80.
2. Maw G, Aitken P. Isoniazid overdose: a case series, literature review and survey of antidote availability. Clin Drug Investig 2003; 23: 479-85. [CrossRef]
3. Osborn H. Antituberculous agents. In: Goldfrank LR, et al. eds. Goldfrank's toxicologic emergencies. 6th ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 2004: 627-35.
4. Mechem CC. Toxicity, Isoniazid. e-Medicine Journal (serial online) web site. Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/topic287.htm>. Accessed: 06.03. 2009 [CrossRef]
5. Romero J, Kuczler F. Isoniazid overdose: recognition and management. Am Fam Physician 1998; 57: 749-52.
6. Knapp JF. Seizures in a 13 year old girl. Paediatr Emerg Care Company 2003; 19: 38-40.
7. Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature. Intensive Care Med 1995; 21: 641.
8. Sullivan EA, Geoffroy P, Weisman R, Hoffman R, Frieden TR. Isoniazid poisonings in New York City. J Emerg Med 1998; 16: 57-9.
9. Morrow LE, Wear RE, Schuller D, Malesker M. Acute isoniazid toxicity and the need for adequate pyridoxine supplies. Pharmacotherapy 2006; 26: 1529-32.
10. Steinmann RA, Rickel MK. A 23-year-old with refractory seizures following an isoniazid overdose. J Emerg Nurs 2002; 28: 7-10.
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: 518-20.