

گزارش یک مورد مسمومیت شدید غیر شایع با ایزونیازید همراه با تشنج های عود کننده درمان شده با پیریدوکسین

احمد قربانی^{۱*}، محمد رضا وهابی انارکی^{۲*}، امیر دیبایی^{۳***}

چکیده

از عوارض غیر شایع در مسمومیت با ایزونیازید می توان به تشنج های مقاوم به درمان های ضد تشنجی معمول اشاره نمود. گزارش مورد: بیمار پسری ۱۷ ساله بود که به علت تشنج به اورژانس بیمارستان لقمان حکیم منتقل شده بود. وی در حین معاینه نیز دچار تشنج تونیک کلونیک شد که با تجویز دیازپام کنترل گردید. در بررسی بیشتر، مصرف ۱۵ قرص ۳۰۰ میلی گرمی ایزونیازید توسط بیمار تأیید شد. بیمار چندین بار دیگر نیز دچار تشنج های تونیک کلونیک متوالی شد. در انتها بیمار در بخش مراقبت های ویژه مسمومین بستری شد و تشنج های او با تجویز پیریدوکسین کنترل شد. بیمار پس از گذشت ۴ روز با حال عمومی مناسب مرخص گردید.

نتیجه گیری: پیریدوکسین در تشنجهای مقاوم به درمان در مسمومیت با ایزونیازید در ختم تشنج و درمان مورد استفاده قرار می گیرد. م ع پ ۱۳۸۱؛ ۱(۳): ۳۶۹-۳۷۳

کلید واژگان: ایزونیازید، مسمومیت، تشنج عود کننده

مقدمه

اولین نشانه ها و علائم مسمومیت با ایزونیازید در عرض نیم تا دو ساعت پس از مصرف خوراکی آن شروع می شود که این علائم شامل تهوع، استفراغ، لکنت زبان، سرگیجه، تاکیکاردی و احتباس ادراری می باشد (۳). تشنج های ایجاد شده بدنبال مسمومیت با ایزونیازید مقاوم به درمان های ضد تشنجی شایع می باشند (۲). به ازای هر یک گرم ایزونیازید خورده شده یک گرم ویتامین ب ۶ معمولا باعث مهار تشنج و اصلاح اسیدوز متابولیک می شود.

اغلب پزشکان به این موضوع آگاه هستند که در بیماران مبتلا به سل که تحت درمان با ایزونیازید قرار می گیرند آزمایشهای عملکرد کبدی را می باید انجام دهند. با این وجود بایستی توجه داشت که مصرف ۱/۵ گرم ایزونیازید می تواند سمی بوده و مصرف مقادیر بیش از ۳۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، ایزونیازید می تواند باعث تشنج گردد. مصرف دوزهای ۸۰ تا ۱۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن یا بیشتر توسط بیمار باعث تشنج های راجعه، اسیدوز متابولیک، کوما و حتی مرگ می شود (۱ و ۲).

* استادیار متخصص پزشکی قانونی و مسمومیتها، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**متخصص پزشکی قانونی و مسمومیتها، سازمان پزشکی قانونی کشور

*** دانشیار متخصص پزشکی قانونی و مسمومیتها، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۱- نویسنده مسول: Email: ahmadghorbanidr@yahoo.com

معه داده شد و سپس بیمار به بخش مراقبت های ویژه انتقال داده شد.

در حین انتقال بیمار مجدداً دچار ۴ بار تشنج ژنرالیزه شد که هر کدام حدود ۲۰ ثانیه طول کشیدند و با ۱۰ میلی گرم دیازپام وریدی کنترل شدند. در معاینه انجام شده در بخش مراقبت های ویژه، بیمار به تحریکات دردناک پاسخ نمی داد، ولی اندام ها حرکت خود به خودی داشتند. مردمک ها با اندازه ۴ میلی متر، قرینه بودند و نسبت به نور واکنش کندی داشتند. علائم پارزی عصب صورتی مشهود نبود. تون عضلات کاهش و رفلکس های وتری عمقی افزایش یافته بودند. در بررسی ته چشم انجام شده توسط متخصص مغز و اعصاب، پاپی برجسته تر از حد معمول گزارش شد.

با در نظر گرفتن یافته های بدست آمده و تشخیص مسمومیت با داروی ایزونیازید برای بیمار آمپول پیریدوکسین ۲۰۰ میلی گرم، چهار بار در روز برای ۳ روز تجویز شد و پس از تزریق، بیمار دیگر تشنج نکرد. یافته ها در انجام آزمایش مجدد گازهای خون شریانی و بیوشیمی خون و بررسی سلول های خونی به شرح ذیل بودند:

PH= 7.44, PO₂=201.7, PCO₂=37.2,
HCO₃=25, BS=248, Urea=20, Cr=0.6,
Na=138, K=3.1, WBC=9700,
RBC=4960000, Hb=14.8, Hct=45,
Plt=187000, MCV=91.3, MCH=30,
MCHC=32.9

آزمایشات ادراری و کبدی در محدوده طبیعی قرار داشتند و در ارزیابی الکتروکاردیوگرافی نیز بجز تاکیکاردی سینوسی، یافته غیر طبیعی دیگری وجود نداشت. همچنین یافته های سی تی اسکن مغزی و گرافی قفسه سینه نیز طبیعی گزارش شد.

بیمار در روز چهارم بستری اکستوبه شد و بررسی گازهای خون شریانی بعد از خارج کردن لوله تراشه به شرح ذیل بودند:

PH= 7.41, PO₂=128, PCO₂=42.2,
O₂sat = 98.5, BE = 2.2, HCO₃=26.2

شانون (Shannon) مطرح نمود که در هر بیمار مشکوک که با علائم تشنج های مقاوم به درمان و اسیدوز متابولیک مراجعه می نماید، بایستی نسبت به مصرف بیش از حد ایزونیازید مشکوک شویم (۱).

گزارش مورد

بیمار پسری ۱۷ ساله، لاغر اندام و با وزن تقریبی ۵۰ کیلوگرم بود که به دلیل تشنج به اورژانس ۱ بیمارستان لقمان حکیم منتقل شده بود. در بدو ورود، بیمار در وضعیت بعد از تشنج قرار داشت و فشارخون ۱۰۰/۶۰ میلیمتر جیوه، تعداد ضربان قلب ۱۱۰ در دقیقه، تعداد تنفس ۲۸ بار در دقیقه و درجه حرارت ۳۷/۷ درجه سانتی گراد برای وی ثبت گردید. مردمک های بیمار دارای اندازه و پاسخ نسبت به نور طبیعی بودند.

در حین معاینه، بیمار دچار تشنج تونیک کلونیک شد که با ۱۵ میلی گرم دیازپام و پس از ۳ دقیقه کنترل گردید. در این میان در جیب بیمار یک جعبه خالی قرص ایزونیازید پیدا شد که بررسی های بعدی نشان داد که وی تعداد ۱۵ عدد قرص ایزونیازید ۳۰۰ میلی گرم مصرف نموده است (حدود ۹۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن). برای بیمار اقدامات اولیه برخورد با بیمار مسموم از قبیل شستشوی معده انجام شد و بیمار به مرکز تخصصی مسمومیت های بیمارستان لقمان حکیم منتقل گردید.

در بدو پذیرش، بیمار دوباره تشنج نمود که با ۱۰ میلی گرم دیازپام وریدی کنترل شد. فشار خون ۱۱۰/۸۰ میلی متر جیوه، تعداد ضربان قلب ۱۰۰ بار در دقیقه و تعداد تنفس ۲۶ بار در دقیقه بود. مردمک ها قرینه بوده از اندازه و پاسخ به نور طبیعی برخوردار بودند. گازهای خون شریانی بیمار به شرح ذیل بود:

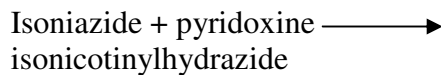
PH= 7.01, PO₂=110.2, PCO₂=42.7,
O₂sat=93.1, BE=-21, HCO₃=10.5

در این مرحله برای بیمار لوله داخل نای تعبیه شد و بیمار به دستگاه تهویه مکانیکی متصل شد و دو ویال بیکربنات سدیم به وی تزریق شد. در مرحله بعد، ۴۰ گرم شارکول با ۶۰ گرم سوربیتول محلول در آب از طریق لوله

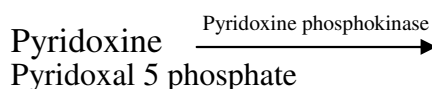
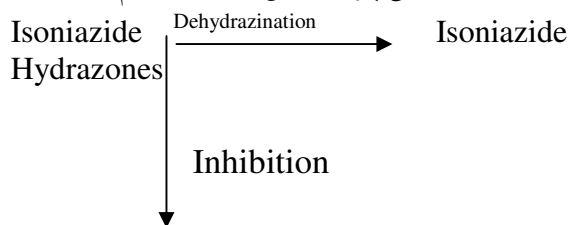
وجود، تنها ۱۸ درصد از مصری ها استیل کننده های سریع می باشند (۹).

یک بخش اصلی مسمومیت با ایزونیاژید بر اساس اثرات آن روی متابولیسم پیریدوکسین است. ایزونیاژید باعث کاهش فعالیت پیریدوکسین و نهایتاً کاهش سطح پیریدوکسین سیستمیک می شود (۱۰). دفع ادراری پیریدوکسین با مصرف مقادیر درمانی ایزونیاژید دو برابر و با مصرف ایزونیاژید به میزان 20 mg/kg تا ۴ برابر افزایش می یابد (۱۱). سه مکانیسم شناخته شده در فعالیت و ذخیره پیریدوکسین بدن دخالت می کنند (۱۲ و ۱۳):

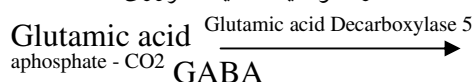
۱- ایزونیاژید به صورت مستقیم با پیریدوکسین باند و تشکیل ایزو نیکوتینیل هیدرازید را می دهد که در ادرار ترشح می شود.



۲- ایزونیاژید به دنبال دهیدرازیناسیون تبدیل به فرم ایزونیاژید هیدرازونز می شود که این عمل باعث مهار پیریدوکسین فسفو کیناز می شود. وجود پیریدوکسین فسفو کیناز برای تبدیل پیریدوکسین به فرم فعال بیولوژیک آن؛ یعنی پیریدوکسین ۵ فسفات لازم است.



۳- ایزونیاژید هیدرازیداز باعث غیر فعال شدن پیریدوکسین ۵ فسفات می شود که برای تشکیل GABA از گلوتامیک اسید ضروری است.



تصور می شود کاهش تبدیل GABA که مهار کننده اولیه نوروترانسمیتر می باشد و همین طور

در نهایت بیمار پس از انجام مشاوره و معاینه روانپزشکی و با حال عمومی خوب مرخص شد. در مشاوره روانپزشکی انجام شده وی علائم سایکوز مشاهده نشد و بیمار نسبت به مکان و زمان آگاهی داشت. در شرح حال بیمار سابقه افسردگی و پرخاشگری گزارش گردید، ولی سابقه ای از اقدام به خودکشی را عنوان نکرد. این بیمار با تشخیص اختلال افسردگی اساسی تحت درمان قرار گرفت.

بحث

بر اساس تحقیقات، مسمومیت با ایزونیاژید غیر شایع می باشد (۴ و ۵)؛ به طوری که در بررسی انجام شده روی ۳۵۷۰۰ بیمار بستری در بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم طی سال های ۱۳۷۷ و ۱۳۷۸ هیچ موردی از مسمومیت با آن گزارش نگردیده بود ایزونیاژید از سال ۱۹۵۲ به عنوان داروی خط اول در درمان و پروفیلاکسی سل استفاده شده است. این دارو به سرعت و تقریباً به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می شود و حداکثر غلظت سرمی آن حدود یک تا دو ساعت پس از مصرف می باشد. حجم توزیع نسجی ایزونیاژید، $0/6$ لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بوده و میزان باند شدن به پروتئین در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد می باشد و از نیمه عمر کوتاهی (۴-۷ ساعت بسته به سرعت استیلایسیون) برخوردار است. تقریباً ۹۵-۷۵ درصد از دارو متابولیزه شده و متابولیت آن از طریق ادرار و در عرض ۲۴ ساعت دفع می شود (۶ و ۷).

مسیر اصلی متابولیسم ایزونیاژید واکنش استیلایسیون است که وابسته به ژنتیک در هر نژاد متغیر می باشد. یک عده از افراد موسوم به استیل کننده های آهسته با مصرف مقادیر درمانی ایزونیاژید ممکن است دچار عوارض کبدی شوند (۸). تقریباً ۵۰ درصد از قفقازی ها و آفریقایی آمریکایی ها استیل کننده های سریع هستند، در حالی که ۹۵ درصد از اسکیموها و ۸۸ درصد از ژاپنی ها استیل کننده های سریع می باشند. با این

نتیجه گیری

قبل از این که برای بیماری داروی ایزونیاژید شروع شود بایستی بیمار از لحاظ روانپزشکی مورد بررسی قرار گیرد که اگر در این میان اختلالاتی از جمله افسردگی برای وی تشخیص داده شد بایستی بیمار را جزو گروهی قرار داد که امکان استفاده نادرست دارو توسط آنها وجود دارد. ایزونیاژید را حداکثر باید به مدت دو هفته به این بیماران داده شود و در سایر بیماران بایستی دارو را حداکثر به اندازه مصرف یک ماه تجویز نمود. همچنین مسمومیت با ایزونیاژید بایستی در هر بیماری که دچار تشنج های راجعه شده و اسیدوز متابولیک دارد مورد شک قرار گیرد.

تجمع گلوتامیک اسید علت اصلی تشنج می باشند که به طور شایع در مصرف بیش از اندازه ایزونیاژید مشاهده می شود (۱۴).

سه مکانیسم شرح داده شده فوق نشان دادند که چگونه ایزونیاژید باعث کاهش پیریدوکسین می شود و همین طور که گفته شد پیریدوکسین تریاق مصرف بیش از اندازه می باشد و در مسمومیت های حاد باعث جلوگیری و درمان تشنج و اسیدوز متابولیک و کوتاه شدن دوره کوما می شود (۱۴).

پیریدوکسین بایستی در تمام بیماران مصرف بیش از حد با ایزونیاژید به صورت یک گرم به ازای هر یک گرم ایزونیاژید خورده شده داده شود و در صورتی که میزان مصرف ایزونیاژید مشخص نباشد، بایستی به میزان اولیه ۵ گرم تجویز شود که این امر با توجه به علائم و نشانه های بیمار قابل تکرار می باشد (۱۵).

منابع

- 1- Shannon MW, Lovejoy FH JR. Isoniazid. In: Haddad LM, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning and drug overdose. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1990:970-5.
- 2- Brown CV. Acute isoniazid poisoning. Rev Respir Dis 1972;105:202-16.
- 3- Romero JA, Kuczler FJ. Isoniazid overdose: recognition and management. Am Fam Physician 1998;57:749-52.
- 4- Nolan CM, Elarth AM, Barr HW. Intentional isoniazid overdosage in young south east Asian women. Chest 1988;93:803-6.
- 5- Moulding TM, Redekar AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. Am Rev Respir Dis 1989;140:700-5.
- 6- Weber WW, Hein DW. Clinical Pharmacokinetics of isoniazid. Clin pharmacokinetics 1979;4(6):401-22.
- 7- Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Piridoxine in clinical toxicology; a review. Eur J Emerg Med. 2005 Apr;12(2):78-85.
- 8- Trimbll JA. Biotransformation of Xenobiotics. In: Ballanyne B, Marrs T, Turner P, eds. General Toxicology. New York: Stockton Press; 1993:114-5.
- 9- Levi PE. Thrapeutic drugs. In: Hodgson E, Levi PE, eds. A Textbook of Modern Toxicology. 2nd ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997:275-6.
- 10- Shannon MW, Lovejoy FH Jr. Isoniazid. In: Haddad LM, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1998:721-6.
- 11- Weber WW, Hein DW. Clinical Pharmacokinetics of Isoniazid. Clinical pharmacology 1979; 4: 401
- 12- Brent J, Vo N, Rumack B. Reversal of prolonged Isoniazid-induced coma by pyridoxine. Arch Intern Med 1990;150:1751-3.
- 13- Sievers M, Chin L. Treatment of Isoniazid overdose. JAMA 1982;247:583-4.
- 14- Wason S, Lacouture PG, Lovejoy FH Jr. Single high-dose pyridoxine treatment for isoniazid overdose. JAMA 1981;246:1102-4.
- 15- Yarbrough BE, Wood JP. Isoniazid overdose treated with high dose pyridoxine. Ann Emerg Med 1983;12:303-5.
- 16- Olson KR, Kearny TE, Syer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. Am J Emerg Med 1993;11:565-8.

A case of refractory seizure due to isoniazide poisoning controlled with pyridoxine

Ghorbani A^{*}, Vahabi M, Dibaii A

Razi Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz Iran

Abstract

Background and Objective: Refractory seizure is a rare manifestation of INH poisoning. We report a case INH poisoning with refractory seizure.

Case presentation: A 17-year old male referred to our emergency room with seizure. Antiepileptic treatment with diazepam was ordered and repeated doses were prescribed. His family reported that he ingested 4.5 gram INH about 2 hours ago. He was admitted to ICU. Despite frequent doses of diazepam, he went into status epilepticus. Pridoxine was administered intravenously 200 mg/qid for 3 days Status epilepticus was terminated after pyridoxine administration. He was discharged from hospital after 4 days without any neurological sequel.

Discussion: We reported here a case of INH poisoning with refractory seizure. In this setting pyridoxine helped to terminate status epilepticus.

Keywords: Isoniazid poisoning, Recurrent seizures, Pyridoxine

Received: 21/Jun/2008

Revised: 3/Feb/2009

Accepted: 28/Apr/2009

*Corresponding author email: ahmadghorbanidr@yahoo.com