



İsoniazide Bağlı Değişen Psikosomatik Değişiklik: Olgu Sunumu

Psychosomatic Change Due to Isoniazide : Case Report

Evrım Kılıçlı¹(ID), Gülsüm Alkan²(ID), Melike Emiroğlu²(ID)

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale atfı: Kılıçlı E, Alkan G, Emiroğlu M. İsoniazide bağlı değişen psikosomatik değişiklik: Olgu sunumu J Pediatr Inf 2023;17(4):267-269.

Öz

Latent tüberküloz enfeksiyonu klinik olarak belirgin aktif tüberküloz (TB) kanıtı olmadan *Mycobacterium tuberculosis* antijen uyarısına karşı devam eden immün yanıt durumudur. Aktif TB hastalığına dair hiçbir bulgu olmamasına rağmen aktif hastalığa dönüşme riski olduğu için koruyucu tedavi önerilir. Latent tüberküloz profilaksisinde ilk tedavi seçeneği izoniazid (INH)'tir. Kliniğimizde latent tüberküloz nedeniyle INH profilaksisi alırken uykuya eğilim, halsizlik, saldırgan ruh hali gelişen bir çocuk hastayı sunduk. INH'nin merkezi sinir sistemi dahil ciddi yan etkilerinin olabileceği klinisyen tarafından bilinmelidir. Hastalar takiplerde ilaç yan etkileri için değerlendirilmeli ve hastaya bilgi verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Latent tüberküloz enfeksiyonu, izoniazid, yan etki, merkezi sinir sistemi

Abstract

Latent tuberculosis infection is a state of sustained immune response to *Mycobacterium tuberculosis* antigen stimulation without evidence of clinically evident active tuberculosis (TB). Although there is no symptom of active TB, preventive treatment is recommended because there is a risk of conversion to active disease. The first treatment option in latent tuberculosis prophylaxis is isoniazid (INH). We presented a child who developed sleepiness, weakness and aggressive mood while taking isoniazid (INH) prophylaxis for latent TB in our clinic. The clinician should be aware that there may be serious side effects of INH, including the central nervous system. Patients should be evaluated for drug side effects during follow-up and the patient should be informed.

Keywords: Latent tuberculosis infection, isoniazid, side effect, central nervous system

Giriş

Tüberküloz (TB) hastalığı, hastalık ve sekel oranı yüksek olması sebebiyle tüm dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kesin oran bilinmese de dünya nüfusunun üçte birinin *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI), klinik olarak belirgin aktif TB kanıtı olmaksızın *M. tuberculosis* antijenleri tarafından bağışıklık sisteminde kalıcı bir tepki oluşturulması durumudur (1).

LTBI olan insanlarda aktif TB hastalığına dair hiçbir şikayet, fizik muayene veya laboratuvar bulgusu yoktur. LTBI bulaşıcı değildir. *M. tuberculosis* ile enfekte olan tüm bireylerde aktif TB gelişmez. Enfekte insanlarda, genellikle ilk enfeksiyondan sonraki ilk beş yıl içinde olmak üzere, yaşamları boyunca ortalama %5-10 oranında aktif TB hastalığı gelişebilir (2). Enfeksiyondan sonra aktif TB hastalığı riski, en önemlisi immünolojik durum olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Aktif hastalık gelişme riski yüksek olan LTBI hastalarına koruyucu tedavi önerilmektedir. Koruyucu tedavide INH, rifampisin (RIF), rifa-

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Evrım Kılıçlı

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye

E-mail: drevrimkili@ gmail.com

Geliş Tarihi: 07.09.2022

Kabul Tarihi: 22.02.2023

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.12.2023

pentin (RPT) gibi antitüberküloz (anti-TB) ilaçlar kullanılmaktadır (3). Anti-TB ilaçların yan etkileri nadir bildirilmektedir. INH, TB tedavisinde 1950'lerin başından beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bildirilen toksisiteleri arasında en sık karaciğer enzim yükselmesi, deri bulguları; nadir olarak da sinir sistemi bulguları yer almaktadır. Bu makalede, LTBI profilaksisinde INH kullanımına bağlı uykuya eğilim, halsizlik, saldırgan ruh hali gelişimi sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yedi yaşında erkek hasta iki yıldır var olan gece terlemesi ve subfebril ateş şikayetleriyle başvurdu. Babasının 12 yıl önce akciğer TB'si tanısıyla tedavi aldığı, o dönemde ev halkına profilaksi verildiği öğrenildi. Halihazırda babası yoğun balgamlı öksürük sebebiyle, aktif TB ön tanısıyla göğüs hastalıkları tarafından tetkik edilmekteydi. Öz ve soy geçmişinde anlamlı başka bulgu yoktu. Fizik muayenesi tonsillofarenjit dışında doğaldı. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşı skarı mevcuttu. Tüberkülin deri testi (TDT) 20 mm ölçüldü. İki yönlü akciğer grafisi ve kontrastlı toraks tomografisi normaldi. Hastanın balgam verememesi sebebiyle üç gün üst üste bakılan mide açlık suyunda (MAS) aside rezistan basil (ARB) gözlenmedi. MAS TB kültürü ve PCR testi istendi. Transaminazlar dahil diğer laboratuvar testleri normaldi. Babada aktif TB saptanmadı. Poliklinik kontrolünde aktif TB hastalığı bulgusu olmayan; MAS TB kültürü, ARB ve PCR tetkikleri negatif gelen hastanın TDT'si 20 mm ölçüldüğü için LTBI olarak değerlendirilip INH profilaksisi 10 mg/kg/gün dozunda başlandı. Aylık kontrollerine gelen hasta profilaksi alırken dördüncü ayında halsizlik, yorgunluk, artmış uyku hali, kişiliğiyle uyumsuz saldırgan tavırlar, haftada 1-2 kez yediklerini içerir tarzda kusma ve ara ara baş ağrısı şikayetleri olduğunu ifade etti. Malnütre olmayan, göz dibi ve nörolojik sistem dahil muayenesi normal olan hastanın sözel veya taktik uyaran verilmediği zamanlarda hemen uykuya daldığı gözlemlendi. Rutin kan tahlilleri normal olan hastanın INH profilaksisine bir hafta ara verildi. Şikayetleri tamamen geçen hastaya tekrar INH başlandı. On gün sonraki kontrolde, başta uykuya meyil ve aşırı sinirlilik olmak üzere hastanın şikayetlerinin tekrarladığı öğrenildi. Kliniğinin INH'ye bağlı olduğu düşünüldü. Tedavisi RIF ile değiştirildi. Kontrollerine düzenli gelen hastada ek şikayet gelişmedi ve RIF'e bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Tartışma

LTBI tanısında altın standart bir test olmamasına rağmen, pratik uygulamada immün sistemin *M. tuberculosis* antijenleri ile uyarıldığını gösteren TDT ve/veya interferon gama salınım testleri (İGST), özellikle de T-SPOT.TB (ELISPOT) veya QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (ELISA) kullanılmaktadır. Beş yaşından küçük çocuklarda tercih TDT olmalıdır. Beş yaşından büyük BCG aşısı olan çocuklarda ve TDT okutmak için sağlık merkezine başvurması zor olan hastalarda İGST tercih edilir. TDT veya İGST yapılmış hastanın ilk yapılan testinin sonucun-

da belirsizlik varsa veya negatifse fakat klinik olarak aktif TB hastalığı şüphesi varsa diğer test de yapılmalıdır (4).

LTBI tedavisinde amaç aktif TB hastalığına dönüşün engellenmesidir. Sağlık Bakanlığı 2019 Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre de bulaştırıcı hastalık ile yakın teması olan 34 yaş altına; teması olmayan grupta da 0-4 yaş TDT'si pozitif olanlara ve 5-14 yaşta da TDT'si pozitif veya İGST pozitif çocuklara LTBI tedavisi verilmesi önerilmektedir (3). LTBI tedavisi günlük INH 6-9 ay, günlük RIF 3-4 ay, günlük INH + RIF 3-4 ay, haftalık RPT + INH üç ay rejimlerini içerir. Dünya Sağlık Örgütü, TB hastalık oranının yüksek olduğu ülkelerde de düşük olduğu ülkelerde de hem çocuklarda hem yetişkinlerde öncelikli olarak altı aylık INH monoterapisini önerir (1). 2017 yılında yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada LTBI tedavisinde altı ay INH profilaksisi verilenlere plasebo verilenlere göre TB insidansında önemli ölçüde daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir (5).

Yedi yaşında BCG aşı skarı olan hastamızda TDT pozitif gelmiş olup, akciğer görüntülemeleri, MAS TB kültürü, ARB ve PCR tetkikleri negatif sonuçlanmıştır. Aktif TB hastalığına dair hiçbir bulgusu olmayan hastamıza LTBI tanısı koyup 10 mg/kg/gün dozunda INH profilaksisi başlandı.

INH, 1950'lerin başından beri yaygın olarak kullanılan bir anti-TB ilaçtır. INH'nin bildirilen yan etkileri arasında yaygın olarak deri reaksiyonları, karaciğer toksisitesi bulunmaktadır. Hem periferik hem de merkezi sinir sistemleri (MSS), INH'nin etkilerine karşı hassastır. Bu sinir sistemi etkileri arasında huzursuzluk, uykusuzluk, baş ağrıları, psikiyatrik belirtiler, nöbetler, periferik nöropati, optik nöropati sayılabilir. INH'nin nörolojik sistem üzerindeki etkilerinin karaciğer yetmezliği, diyabetes mellitus, yavaş asetilasyon durumu gibi genetik nedenler, alkolizm, kişide veya ailesinde psikoz öyküsü olması gibi yatkınlık oluşturduğu düşünülen faktörlerin varlığında daha çok görüldüğü gözlenmiştir.

INH ile ilişkili nörolojik yan etkiler içinde sık bildirilen bir yan etki olan periferik nöropati, piridoksinin (vitamin B6) INH ile ilişkili antagonizmasının bir sonucu olarak gelişir. INH piridoksin aşırı atılımına neden olarak kanda piridoksin düzeyinin düşmesine sebep olur. Bu antagonizma, hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir liflerini etkileyen aksonal dejenerasyona neden olur. INH'nin neden olduğu periferik nöropatisi olan hastalar, alt ekstremitede yanma ve uyuşma belirtileri gösterirler. Üst ekstremitede tutulumu ve kas güçsüzlüğü nadiren gözlenir. Muayenede bu tür hastalar ağrı, sıcaklık ve hafif dokunma duyusunda bozulma ve aşil reflekslerinde zayıflık ve/veya yokluk gösterirler (6). Farmakokinetik çalışmalar, çocukların INH alırken piridoksin eksikliği yaşayabileceğini, ancak INH'nin piridoksinine bağlı toksisitelerine karşı yetişkinlere göre daha az savunmasız olduklarını göstermektedir. Bu nedenle, çocuklar için özellikle yüksek dozlarda INH almadıkça, yetersiz beslenmedikçe, piridoksin eksikliğine yatkınlık yapan başka

hastalıklar göstermedikçe veya INH tedavisi alan anne tarafından emzirilmedikçe rutin takviye önerilmez (7). Hastanemizde piridoksin düzeyi ölçülememektedir. Piridoksinin transaminazların kofaktörü olması ve hastanın transaminaz seviyelerinin normal düzeylerde olması, hastada piridoksin eksikliği ile uyumlu klinik bulguların (stomatit, glossit, depresyon, seborik dermatit, anemi, nöbet) saptanmaması nedeniyle hastada piridoksin eksikliği düşünülmemiştir (8).

Psikoz, INH tedavisinin seyrek görülmeyle birlikte çok dramatik bir yan etkisidir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Piridoksil fosfat üretimindeki azalma dopamin, noradrenalin ve serotonin düzeylerinin düşmesine neden olabilir. Piridoksil fosfat, nörotransmitter yapı blokları olan triptofan ve tirozin metabolizmasında önemli bir koenzimdir. Bununla birlikte, bu nörotransmitterlerdeki azalmaların geleneksel olarak psikoza neden olduğu düşünülmemektedir. Başka bir varsayılan etki mekanizması, INH'nin bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) olarak işlev görme, serotonin ve katekolaminlerin yıkımını bozma ve böylece psikoza tetikleyebilmektedir (9). Weirdorn ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, beş olguda INH'ye bağlı akut psikoz geliştiğini bildirmişlerdir (10). Bir başka çalışmada ön belirtileri de olan INH'ye bağlı 38 psikoz olgusu bildirilmiştir (11).

INH, ilaca bağlı nöbetlerin yaygın bir nedenidir. INH'nin neden olduğu nöbetlerin tipik olarak hem yetişkinlerde hem de çocuklarda INH doz aşımına bağlı meydana geldiği rapor edilmiştir, ancak tedavi edici dozların üzerinde uzun süreli alımı ile ortaya çıkabilirler (12). Kaliforniya Zehirli Maddeler Kontrol Merkezinin 2003 yılındaki deneyimini değerlendiren bir çalışma, bir yıl içinde bu merkeze getirilen ilaca bağlı nöbet olgularının %5.9'undan INH'nin sorumlu olduğunu göstermiştir (13).

Bildirilen diğer nörolojik yan etkiler arasında prospektif bir çalışmada INH'ye bağlı gelişen özel hafıza testleriyle değerlendirilen hafıza bozukluğu tanımlanmıştır. Tedavi kesildikten birkaç ay sonra belirtilerin kaybolduğu bildirilmiştir (14). Peter ve arkadaşları bildirdikleri bir olguda INH'ye bağlı olduğu tespit edilen konvülsiyon, ensefalopati, ekstremitelerde spastisite geliştiği gözlenmiştir. İlacın kesilmesinden bir yıl sonra kliniğinde büyük ölçüde düzelme olsa bile yürümesinin normale dönmediği bildirilmiştir (15).

Hastamızın belirtilerinin laboratuvar olarak değerlendirilmesi yapılamayan INH'nin MAOI olarak işlev görme etkisine bağlı olduğu veya hastamızın yavaş asetilleyici olması sebebiyle ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

Bütün ilaç tedavilerinde gelişebilecek yan etkilerin bilinmesi ve yakından izlenmesi, hastalara uygun yaklaşım sağlanması açısından önemlidir. INH kullananlarda karaciğer toksisitesi ve periferik nöropati en bilinen yan etkiler olmakla birlikte, ciddi MSS yan etkileri olabileceği akıldan tutulmalı ve hastalar yakın takip edilmelidir.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Tüm yazarlar; Tasarım - Tüm yazarlar; Denetleme - Tüm yazarlar; Kaynaklar - Tüm yazarlar; Veri toplanması ve/veya işleme - Tüm yazarlar; Analiz ve/veya yorum - Tüm yazarlar; Literatür taraması - Tüm yazarlar; Yazıyı yazan - Tüm yazarlar; Eleştirel inceleme - Tüm yazarlar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>
2. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99(2):131-8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121593>
3. TC. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı Rehberi, Bölüm 4 Latent Tüberküloz Tedavisi, Bölüm 9 Çocukluk Çağı Tüberkülozu. 2. Baskı. Ankara, 2019.
4. Starke JR; Committee On Infectious Diseases. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134(6):e1763-73. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2983>
5. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;167(4):248-55. <https://doi.org/10.7326/M17-0609>
6. Thompson JE. How safe is isoniazid? *Med J Aust* 1978;1(3):165-9. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1978.tb107815.x>
7. Pellock JM, Howell J, Kendig EL, Jr., Baker H. Pyridoxine deficiency in children treated with isoniazid. *Chest* 1985;87(5):658-61. <https://doi.org/10.1378/chest.87.5.658>
8. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014;16(1):25-31. <https://doi.org/10.1097/CND.000000000000049>
9. Alao AO, Yolles JC. Isoniazid-induced psychosis. *Ann Pharmacother* 1998;32:889-91. <https://doi.org/10.1345/aph.17377>
10. Wiedorn WS, Ervin F. Schizophrenic-like psychotic reactions with administration of isoniazid. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1954;72(3):321-4. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1954.02330030055005>
11. Duncan H, Kerr D. Toxic psychosis due to isoniazid. *Br J Dis Chest* 1962;56:131-8. [https://doi.org/10.1016/S0007-0971\(62\)80045-X](https://doi.org/10.1016/S0007-0971(62)80045-X)
12. Temmerman W, Dhondt A, Vandewoude K. Acute isoniazid intoxication: Seizures, acidosis and coma. *Acta Clin Belg* 1999;54(4):211-6. <https://doi.org/10.1080/17843286.1999.11754234>
13. Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. *J Med Toxicol* 2007;3(1):15-9. <https://doi.org/10.1007/BF03161033>
14. Olsen PZ, Torning K. Isoniazid and loss of memory. *Scand J Respir Dis* 1968;49(1):1-8.
15. Adams P, White C. Isoniazid-induced encephalopathy. *Lancet* 1965;1(7387):680-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)91833-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)91833-7)