

T. C.
DİYARBAKIR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ KÜRSÜSÜ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

İZONİYAZİD TEDAVİSİ SİRASINDA SAPTANAN ELEKTROENSEFALOGRAFİK
DEĞİŞİKLİKLER

YASLANDI

UZMANLIK TEZİ

1970 — 1974

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0051530
Tasnif No.	615.92
	840
	1974

Dr. Gazi ÖZDEMİR

ÖNSÖZ

Zamanımızda halen önemli bir sorun olma özelliğini muhafaza eden Tüberkülozun teşhisi, tedavisi ve kullanılan antitüberkülo ilaçların etki ve yan etkileri için uğraşmalar sayısız olmasına rağmen halen hızla ilerlemektedir.

Bu çalışmada en etkili ana antitüberkülo ilaç olan Isoniyazid (INH) ile tedavi edilmekte olan bir kısım hastada muayyen fasılalarla elektroensefalografik inceleme yapıp, Isoniyazid ile olabilecek abnormalitelerin saptanmasına çalışıldı.

Çalışmalarında bana ışık tutan, her türlü maddî, manevî yardımlarıyla elektroensefalografik neticelerin saptanmasında emeklerini esirgemiyen, asistanlık görevine başladığım günden beri beni yetiştiren, gerek bilimsel ve gerekse insanî yönleriyle örnek olan muhterem hocam Prof. Dr. Fikret Ünsal'a, hastaların temininde büyük yardımları olan eşim Dr. M. Neclâ Özdemir'e saygı ve şükran duygularımı, tezimin yazılmasındaki yardımlarından dolayı da arkadaşım Dr. Nejat Koş'a teşekkürlerimi sunmayı zevkli bir ödev sayarım.

Dr. Gazi Özdemir

İÇİNDEKİLER

Önsöz	II
Giriş ve Amaç	1-3
Genel Bilgiler	4-29
Materyel ve Metod	30-32
Bulgular	33-50
Tartışma	51-56
Sonuç	57-58
Özet	59-60
Literatür	61-65

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya'da insanlık tarihi kadar eski ve yaygın bir hastalık olan tüberküloz, teşhis ve tedavi yöntemlerinin gelişme göstermesine ve etkili antitüberküloz ilâçların bulunmasına rağmen birey, aile ve toplum için önemli durumunu dünyanın birçok yerinde olduğu gibi ülkemizde de hâlâ korumaktadır.

Son yıllarda bazı gelişmiş ülkelerde sosyo-ekonomik durumun düzelmesi, hastalığa karşı geniş bir savaş kampanyasının uygulanması, aşılama ve yeni antitüberküloz ilâçların geniş çapta kullanılmasıyla hastalık kontrol altına alınabilmiştir. Fakat ekonomik yönden gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz halen büyük bir sorun olarak devam etmektedir. Son yıllarda ulaşımın kolaylaşması ve geniş nüfus hareketleri, hastalığın daha da yayılmasına yol açmıştır. Keza ulaşımın ve devletler, hatta kıtalar arası ilişkilerin kolaylaşıp sıklaşma olanağını bulması, hastalığın ülkeler arasında da yayılmasına olanak hazırlamaktadır. Bu nedenledir ki gelişmiş, tüberkülozu kontrol altına alabilmiş ülkelerde de daima yeni enfeksiyonlar husule gelebilmekte ve hastalık kolay yayılabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütünün istatistiklerine göre bugün

dünyada en az 20 milyon aktif Tüberküloz'lu vardır ve yılda 1-2 milyon insan Tüberküloz'dan ölmektedir. Bu hastaların da en az 3/4 ü gelişmekte olan ülkelerdedir

Tüberküloz, şehirsel yörelerde, kışla ve okul gibi kalabalık yerlerde, تنها yaşanan yerlerden daha yaygın olmaktadır. Görülüş sıklığı, şehirsel yörelerde % 1,7, köy- sel yörede ise % 1,5 tur.

Dünya Tüberküloz mortalitesi 1969 yılında % 20,83, Türkiye Tüberküloz mortalitesi ise % 23,23 tür.

Ülkemiz, morbiditede yüzbinde 186,6 oranı ile dünyada dördüncü sırada yer almaktadır (2,17).

Diyarbakır Tüberküloz morbidite hızı 1969 yılında 545,3 olup, bu rakam Türkiye morbidite hızı olan 1200 ün çok altındadır.

Diyarbakır mortalite hızı 1969 yılında yüzbinde 7,9, Türkiye 1969 mortalite hızı ise yüzbinde 13,23 tür. Bu oranlar, Diyarbakır'da önemli oranda teşhis edilmemiş vak'a bulunduğu kanısını uyandırmaktadır.

Güneydoğu yöresinin sosyo-ekonomik olanaklarının ülkemizin diğer yörelerine göre geri kalmışlığı, yaşama koşullarının ilkeliliğinin ve beslenme probleminin halen süregelmesi, Tüberkülozun güneydoğu yöresindeki özel önemi belirlemektedir.

Tüberküloz'un spesifik antitüberkülo ilaçlarla tedavisinin sağlanması konusunda halen istenilen teorik ve pratik tolerans ve etkiye sahip bir ajan olarak ancak İzoniya- zid'in bulunduğu görülmektedir. Her Tüberküloz vak'a- sında ilk uygulanacak antitüberkülo ilâcın İzoniya- zid olduğunda tüm müellifler hemfikirdir.

Tüberküloz tedavisinde ilk başvuru ilacın Izoniyazid olması, Tüberkülozun bilhassa bulunduğumuz Güneydoğu yöresinde önemini halen koruması ve mutad Isoniazid tedavisi sırasında durdurulamayan Status Epileptikus sonucu bir vakanın vefat etmesi, dikkatimi ve çalışmamı izoniyazidin Santral Sinir Sistemine olan etkilerinin incelenmesine yöneltmiştir.

Nörolojik diagnozda ve gerek fokal, gerek diffüz beyin lezyonlarının saptanmasında, kolay uygulanabilir oluşu yanında yüksek yardımcı diagnostik değere de sahip olması nedeniyle Elektroensefalografi (EEG) yönteminden yoğun olarak yararlanılmaktadır.

Izoniyazid ile tedavide husule gelen elektroensefalografik değişikliklerin sistematik araştırılması konusunda yeterli bilgiler henüz mevcut değildir. Yaptığım literatür taramasında ancak 2 literatürde 4 sistematik çalışma saptayabildim (12,31). Yapılan diğer elektroensefalografik çalışmaların çoğu ise akut intoksikasyonları veya sadece klinik semptomlar gösteren hastaları kapsamaktadır.

Bu nedenlerle Tüberkülozluların Izoniyazid ile tedavisi sırasında, ilacın beyin üzerindeki etkilerini elektroensefalografik bulgulara dayanarak saptayabilmek, bu bulguların klinik semptomatoloji, lezyon durumu, yaş ve cins ile olan ilişkilerini araştırmak konusunu NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ olarak seçmeyi uygun buldum.

GENEL BİLGİLER

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar tüberkülostatik ilaçlardır. Bu ilaçlar, Mikobakterium Tuberkulozis'lerin üremesini durdurmakta, fakat onları yok edememektedirler.

Antitüberkülo ilaçlar adı da verilen tüberkülostatik ilaçlarla ilgili bilgilere geçmeden önce tüberkülozun radyolojik bakımdan yapılan gruplandırılmasından bahsetmek uygun olur.

Tüberküloz, radyolojik yaygınlığına göre üç guruba ayrılmaktadır:

1-Az Gelişmiş veya Minimal:

Bu tip vakalarda, bir veya iki akciğerde dağınık bulunan lezyonların toplam sahası yaklaşık olarak bir akciğer alanının $1/5$ i kadardır. Lezyon, hafif veya orta dansiteli olup kavite bulunmaz.

2-Orta derecede ilerlemiş:

Bu tip vakalarda bir veya iki akciğerde bulunan lezyonların toplam genişliği bir akciğer alanının $1/3$ ünü geçmez. Bütün kavitelerin toplam çapı da 4 santimetreyi geçmez.

3-Çok ilerlemiş veya Ağır:

Orta dereceli lezyonlardan daha fazla yaygınlık

gösteren vakalar bu guruba girerler(2).

Tüberküloz ilaçları son görüşe göre şu şekilde guruplandırılmıştır:

A-Major Antitüberkülo İlaçlar:

Bu guruba başlıca;Izoniyazid,Streptomisin,Etambutol ve Rifampisin girer.

B-Minor Antitüberkülo İlaçlar:

Bu guruba başlıca;Para-Amino-Salisilik-Asit(PAS), Sikloserin,Etionamid,Pirazinamid,Kapreomisin,Viomisin, Kanamisin ve Tiosemikarbazon girer(7).

İdeal bir antitüberkülo ilaç ucuz, alınması kolay, yeterli etkiye sahip ve toksik etkileri az olmalıdır. Bu niteliklere, eski guruplandırmaya göre major antitüberkülo ilaçlar olarak adlandırılan Izoniyazid, Streptomisin, kısmen PAS, pahalı olmasına rağmen toksik etkisi az olan Etambutol da uymaktadır(7).

FIRATLI ve arkadaşları, 1967-1970 yılları arasında Atatürk Senatoryumuna yatmış tüberkülozlu 924 hastada yan etki husule geliş oranını şöyle saptamışlardır:

Sikloserin	% 39,23
Protionamid	% 36,3
Etionamid	% 35,5
Rifampisin	% 17
Streptomisin	% 15,3
PAS	% 9,3
Tiosemikarbazon	% 7
Kanamisin	% 5,7
Pirazinamid	% 3,7

Izoniyazid % 3,2

Etambutol % 2,6

Görüldüğü gibi cetvelin alt sıralarını işgal eden Izoniyazid ve Etambutol en iyi tahammül edilen ilaçlardır(13).

Tüberküloz kemoterapisindeki genel prensipler şöyle özetlenmektedir:

1-Her aktif tüberküloz vakası kemoterapiye tabi tutulmalıdır.

2-Antitüberkülo ilaçlar,kombine olarak uygulanmalı,yani tüberküloz basilinin hassas olduğu en az iki ilaç beraberce verilmelidir.Standart ilaç kombinasyonunun temel ilacı Izoniyazid'dir(2,7).

Major antitüberkülo ilaçlar yalnız başlarına uygulandıkları taktirde,bunlara karşı erken rezistans teşekkül etmekte,fakat bunların ikili veya üçlü kombinasyonlar halinde uygulanışında,aylarca hatta bazen bir yıldan çok uzun bir süre rezistans teşekkül etmemektedir.

İlaç kombinasyonlarının seçiminde genellikle aşağıdaki yöntemlere uyulmaktadır:

a)Yeni saptanmış ve hiç tedavi görmemiş orta veya ağır derecede ilerlemiş akciğer tüberkülozu vakalarında "Izoniyazid-Rifampisin-Etambutol ve Streptomisin" ile bir aylık bir hücum tedavisi kısa sürede lezyonların gerilemesi ve basillerin kaybı olanağını sağlar.Sonra bu kombinasyondan Rifampisin çıkarılarak tedaviye "Izoniyazid-Etambutol ve Streptomisin" ile devam edilir.Vakasına göre Streptomisin de birkaç ay sonra kesilerek uzun süreli idame tedavisi uygulanır.

b)Yeni saptanmış minimal tüberkülozda tedaviye "Izoniyazid-Etambutol ve Streptomisin" ile başlanıp sonra Streptomisin çıkarılarak idame tedavisi uygulanır.

c)Çok ilerlemiş ve kaviteli vakalarda ve miliyer tüberkülozda şu üçlü kombinasyon uygulanmaktadır:

Izoniyazid-Streptomisin-PAS

Izoniyazid-Streptomisin-Etambutol

Izoniyazid-PAS-Etambutol

Bu kombinasyonlardan herhangi birinde PAS'ın yerine Tiosemikarbazon veya daha sıklıkla Etambutol da kullanılabilir(2,7).

3-İlaçlar,uygun dozda ve kesintisiz alınmalıdır.

4-Tedavi uzun süreli olmalıdır.En kısa kemoterapi süresi 1,5 yıl olmalıdır.

5-Tedavinin başlangıcında ve tedavi süresince,basilin antitüberkülo ilaçlara karşı rezistans durumu araştırılmalıdır.

6-Eşit toksisiteli ilaçlar beraber kullanılmamalıdır.Örneğin Streptomisin,Kanamisin ve Viomisin eşit toksisiteli ilaçlardır.

7-İlaçların yan etkileri dikkatle izlenmeli ve bunları erken saptayabilmek için gerekli incelemeler yapılmalıdır(2,3,7).

Burada,bütün antitüberkülo ilaçların teker teker etraflıca anlatılması yerine çalışmamda incelediğim vakalarda kullanılması uygun görülen Izoniyazid,Streptomisin, Etambutol,PAS ve Tiosemikarbazon hakkında bilgi vermekle yetineceğim.

ETAMBUTOL;

Sentetik bir ilaç olan Etambutolun günlük ortalama dozu kilogram başına 25 miligram'dır. İntermittent olarak kilogram başına 50 miligramlık dozun çekinmeden uygulanabileceği belirtilmiştir. Verilen ilacın % 20-22 si rezorbe olmayıp feçes ile atılır. % 73'ü idrarla ve değişmeksizin çıkar. % 8-15 kısmı ise parçalanmış halde itrah olunur. İlaç, yutulduktan sonra hızla rezorbe olur ve 1-2 saat içinde en yüksek kan seviyesine erişir. Dokulara difüzyonu çok yüksektir.

Etambutol, mutad tedavi dozlarında bakteriostatik, yüksek dozlarda ise bakterisid'dir.

Hastaların Etambutol'ü iyi tolere etmeleri nedeniyle bu preparat standart tedavide PAS'ın yerini almaktadır. Pek az vakada paresteziler bildirilmiş ise de esas yan etkisi görme bozuklukları şeklindedir. Hasta, kirli pencereden bakıyormuş gibidir. Renkleri ve bilhassa yeşilli ayıramaz. Görme alanında daralma, santral skotom olabilir. Görme bozuklukları şeklindeki bu yan etkilerinin mekanizması henüz izah edilememiştir. İlacın yan etki insidansı mutad dozda % 2, intermitten uygulamada ise % 3,2 olarak bildirilmiştir. Diğer yan etkiler olarak periferik nevrit, baş ağrısı, ateş yükselmesi ve deride döküntüler de görülebilmektedir. Etambutol'e bağlı bu yan etkiler reverzibl olup ilacın bırakılması ile gerileyip kaybolurlar.

Katarakt, tekrarlayan göz iltihapları, optik nevrit, diabetik retinopati ve hamilelerde Etambutol kontrendikedir. Hamilelerde, teratojenik etkileri olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır (2,3,7,29,32).

STREPTOMİSİN (SM):

Streptomisin, tüberküloz tedavisinde uygulanan ilk ilaçtır(1944). Bugün uygulanan bileşiği Streptomisin Sülfat'tır. Streptomisine karşı kolaylıkla rezistans oluştuktan tüberküloz tedavisinde asla tek olarak uygulanmamalıdır. Muhakkak kombine olarak uygulanması gerekir.

Günde 0,5-1 gram dozda olmak üzere intramuskuler yoldan uygulanır.

Uygulanışı sırasında yan etki olarak Statoakustik sinir lezyonu, ağız etrafında parestezi, deride döküntüler, ateş yükselmesi ve lenfadenopati bildirilmiştir(2,7).

PARA AMİNO SALİSİLİK ASİT (PAS):

1946 yılında tedavi alanına giren PAS, yerini Etambutol veya Tiosemikarbazon'a bırakmış yardımcı bir ilaçtır. Bu nedenle, Isoniyazid ve Streptomisin yanında veya ikisi ile kombine olarak uygulanmaktadır.

Kolay absorpsiyonu için PAS'ın sodyum, potasyum ve kalsiyum tuzları kullanılmaktadır.

Ortalama yetişkin dozu günde 12 gram'dır(2,7).

TİOSEMİKARBAZON:

Alınması kolay ve aşırı toksik etkisi görülmediğinden halen tüberküloz savaşında PAS'ın yerine Isoniyazid ile kombine olarak uygulanmaktadır.

Yan etkileri, gastro-intestinal sistem belirtileri ve deride döküntüler şeklindedir.

Ortalama günlük tedavi dozu 150 miligram'dır(2,7).

Görüldüğü gibi, yukarıda özellikleri kısaca açıklanan antitüberkülo ilaçların, Santral Sinir Sistemi ve bilhassa beyini etkilemelerine bağlı yan etki semptomları saptanamamıştır.

IZONİYAZİD (Izonikotinik Asid Hidrazid:INH):

Izoniyazid, suda kolayca eriyen renksiz bir maddedir. İlk defa 1921 yılında Almanya'da NEYER ve J.MALLEY tarafından doktora tezi için sentez olarak elde edilmiştir. İnsan tüberkülozunun tedavisinde ise 1951 yılında NEW-YORK CORNELL TIP FAKÜLTESİ'nde ve SEAWIEV hastanesinde SELIKOF-ROBITZER ve ORNSTEIN tarafından uygulanmış ve 1952 yılından itibaren de yaygın bir şekilde uygulanma alanına sokulmuştur(12,18,35,37).

Izoniyazid, gayet etken ve toksisitesi az bir ilaç olması nedeniyle tüberküloz tedavisinin temel ilaçlarından biridir. In vitro 0,05-0,1 mikrogram/cc lik konsantrasyonlarda Koch Basilleri üzerine bakteriostatik, yüksek konsantrasyonlarda ise bakterisid etki gösterir. Günlük 3 mikrogram/cc.lik maksimum konsantrasyon iyi bir tedavi için gereklidir(3,37).

Izoniyazid, basillerin katalaz ve diğer bazı fermentlerini inhibe eder. Basilin bünyesindeki bir ko-enzim olan Piridoksal Fosfat üzerine bir antimetabolit olarak etki ettiği, yani ko-enzimlerin yapısında bulunan Nikotinamid'in yerine girerek metabolizmayı durdurduğu bildirilmektedir(22,37).

Izoniyazid'in erişkinlerde ortalama dozu kilogram başına 5-10 miligram'dır. Barsaktan çok iyi absorbe edildiğinden enjeksiyon halinde sadece komadaki hastalarda uygulanır. Kilogram başına 15 miligramlık dozda çok toksik, 20 miligramlık dozda ise tehlikelidir. Erişkinlerin % 10'unda ortalama kilogram başına 10 miligramlık doz

tahammülsüzlük husule getirmektedir.Çocuklar ve bebekler Isoniyazidin yüksek dozlarına çok dayanıklıdırlar.Bu nedenle çocuk doktorları,kilogram başına 20-30 miligram'lık dozları tavsiye etmektedirler(1,2,3,7,10,18,35,37).Çocuklardaki bu kullanım özelliğinin nedeni ve açıklaması ile-riki bilgilerde yapılacaktır.

Isoniyazid ile tedavide hastaya verilen düşük doz-
la yüksek doz arasındaki etki farkı çok tartışılmıştır.
BRITISH MEDICAL RESEARCH CONCİL'in Madras'taki antitü-
berküle şimiyoterapi merkezinin ve VETERANS ADMINISATION'
ın yaptıkları kıyaslamalı incelemelere göre yüksek doz
ve düşük dozla tedavi edilen guruplar arasında,radyolojik
salah ve bakteriyolojik menfileşme yönünden büyük bir
fark olmamaktadır.Ancak kaviteli vakalarda yüksek doz
lehine bir fark kabul edilmektedir.Keza iki ve üçlü kom-
binasyonlarla tedavide yüksek dozla düşük doz arasında
da bir fark saptanmamıştır.

J.CROFTON(1963),Isoniyazidin yüksek dozda kulla-
nılmasına bağlı üstünlüğünün yalnız başına kullanıldığı
vakalarda görüldüğünü,kombine tedavide yüksek dozun hafif
bir üstünlükten başka birşey sağlamadığını belirtmişler-
dir.

Bazı müelliflere göre ise yüksek ve normal doz
farkı 6 ay sonra kalkmakta ve salah derecesi aynı kalmak-
tadır(1,2,3,4,37).

KREIS,MARCH ve MITCHISON(1963),kilogram başına
dozun 8,7 miligram'a kadar arttırılmasında tedavi etkisi-
ninde arttığını,daha yüksek dozlarda ise tedavi etkisinin

artık artmadığını bildirmişlerdir. Bu müelliflere göre Izoniyazidin kandaki konsantrasyonunun muayyen bir seviyeye yükseltilmesine kadar bakteriyolojik salah artmakta, bu seviyeden sonra konsantrasyondaki yükselme artık bakteriyolojik salah derecesinde bir değişiklik sağlamamaktadır(3,4).

Ağızdan alınan ilaç, sindirim sisteminde kolayca absorbe olur. Absorbe olan ilacın % 50-75'i 24 saatte böbreklerden itrah olunarak vücudu terkeder. Ağızdan alındıktan 1-3 saat sonra kanda en yüksek seviyesine erişir. Muhtelif vücut sıvılarına(Beyin omurilik sıvısı, plevra periton, tükrük) eşit olarak dağılır. Kan-beyin-omurilik bariyerini kolayca geçer.

E. TRABUCHİ'ye göre Izoniyazid, karaciğerde asetilasyonla inaktive olur ve birtakım biyolojik şekillere dönüşür. Bunların başlıcası Asetil Izoniyazid'dir. Bu kimyasal olay bireyden bireye değişkenlik gösterir. İnsanların % 46'sında inaktivasyon süratlidir ki bunlara "Süratli inaktivatörler" adı verilir. Bu guruba giren insanlarda kandaki aktif izoniyazid seviyesi süratle düşer ve kilogram başına 5 miligramdan düşük doz izoniyazid ile yeterli bir kan seviyesi sağlanamaz. İnsanların % 50'si ise "Yavaş İnaktivatör" dür. Bunların kanlarında aktif Izoniyazid seviyesi uzun bir süre düşmeksizin kalır. İnsanların arta kalanı ise orta guruptadırlar.

O halde Izoniyazid'in aynı dozdaki etkisi her insanda eşit olmamaktadır. Bu etki, insanların bulundukları guruba göre ve kanlarındaki aktif Izoniyazid miktarına

parelel olarak değişmektedir. Bu nedenle tedavide en iyi sonuçlar yavaş inaktivatörlerde görülecektir(1,4,7,18,35).

Bioassay Teknik adı verilen bir test ile kanın Izoniyazid seviyesi tayin edilebilmektedir(1).

IZONİYAZİD'İN YAN ETKİLERİ:

Genellikle kilogram başına 8-10 miligram ve daha yüksek Izoniyazid dozları ile bazı yan etkilerin husule gelebileceği kabul edilmektedir.

SELİKOF ve arkadaşları(1952), kilogram başına 4-8 miligramlık dozlarla öfori, uykusuzluk, hiperaktivite gibi stimulan belirtilerin ve periferik nöropatilerin ortaya çıktığını bildirmişler, 15 miligramdan daha yüksek dozlar da ise konvülziyonların veya tersine bir somnolans halinin hatta komanın husule gelebileceğine dikkati çekmişlerdir(14).

ÇİNTAN(1957), kilogram başına 4-10 miligramlık dozlar ile vertigo, huzursuzluk, konstipasyon, fibrilasyon, diüri, baş ağrısı, hiperrefleksi, heyecanlanma, agranulositoz, akut pellegra, psikotik değişiklikler ve hiperestezi gibi yan etkiler saptadığını bildirmiştir(10).

SEENKEN ve arkadaşlarının çalışmaları, insanlarda kilogram başına 3-5 miligramlık dozlarda geçici bir eozinofiliden başka toksik belirtinin görülmediğini, karaciğer ve böbreklerde herhangi bir bozukluk olmadığını belirlemiştir. Aynı müellifler, bu dozlarla tedavi edilen hastalarda 4-6 haftalık tedavi süresinde toksik belirti görülmediğini, fakat uzun süren tedavide ve bilhassa yüksek dozlarda toksik belirtilere dikkat etmek gerektiğini belirtmişlerdir. Daha yüksek dozlarda ise toksik belirtilerin

genellikle tedavinin 4-5'inci haftasında husule geldiği ve tedaviye son verilmekle bu belirtilerin birkaç hafta içinde kaybolduğu bildirilmiştir. Ancak daha sonra da meydana gelen yan etkiler de olabilmektedir(35).

FIRATLI ve arkadaşlarının 924 tüberkülozlu hastada 11 antitüberkülo ilaç uygulayarak yaptıkları çalışmada, Isoniyazide bağlı toksik belirti 30 hastada(% 3,2) saptanmıştır. Bu toksik belirtiler 28 hastada(% 73,3) tedavinin ilk iki ayında yani erken safhada görülmüş, diğer iki hastada(% 6,7) ise ikinci aydan sonra yani tedavinin geç safhasında ortaya çıkmıştır(14).

Orta şiddetteki reaksiyonlarda ilacı kesmeye gerek olmayabilir. Bazen de Isoniyazid'i kesmeden kortikosteroidler veya desensitizasyon tedavisi de kullanılabilir(2,15,35). Adrenerjik ve antihistaminiklerin bu gibi toksik belirtileri agrave ettiği saptanmıştır(10).

Isoniyazide karşı toksik etkilerin görülmesinde epilepsi veya psikoz antedana gibi bünyevi faktörlerin önemi daha ilk uygulanmasından itibaren dikkati çekmiştir(15).

IZONİYAZİD TOKSİSİTESİNİN FİZYOPATOLOJİK ESASLARI:

Isoniyazid tedavisi sırasında görülen yan etkilerin nedenleri genellikle şöyle açıklanmaktadır:

1-Genel olarak Hidrazid'ler özelliğinde bir etkiye sahip olan Isoniyazid, nörostimülan bir drog olarak kabul edilebilir.

Bir görüşe göre Isoniyazid'in beyine etkisi, damar duvarlarında değişiklik yapıp beynin metabolizmasına

zarar vermesi sonucu olmaktadır. Diğer bir görüşe göre de Isoniyazid'in etkisiyle serebral damarlarda spazm husule gelmekte ve bu spazm sonucu serebral belirtiler oluşmaktadır(22).

2-Isoniyazid, B6 vitamini (Piridoksin) ve Nikotinamid (PP Vitamini) 'in vitaminik faaliyetlerini olumsuz yönde etkilemektedir.

IZONİYAZİD ve B6 VİTAMİNİ:

B6 vitamini, sinir ve kasların tabii faaliyetleri için gerekli olup bilhassa protein ve yağ metabolizmasında rolü olan oksidoredüksiyon fermentinin ko-fermentidir. Normal bir insanın günlük B6 vitamini ihtiyacı kilogram başına 2-4 miligramdır.

Isoniyazid, bir anti B6 vitamini gibi etki gösterir. B6 vitamini karansı, bebekte ve hayvanlarda epileptojendir. İlk olarak 1940 yılında CHICK, B6 vitamininden fakir beslenen sıçan ve domuzlarda konvülziyonlar gördüğünü bildirmiştir. İnsanlarda ise B6 vitamini yetmezliğine bağlı konvülziyonların ortaya çıkışını ilk olarak 1950 yılında SYNDERMAN sepmiştir(9,27).

Isoniyazid tedavisi sırasında görülen nöropatik belirtiler bir B6 vitamini karansı sonucudur. Ancak tüberkülozlularda rastlanan B6 vitamini karansını yalnız Isoniyazide bağlamak doğru değildir. Diğer yetersiz beslenme halleri, alkolizm gibi faktörler de karansa sebep olur ve Isoniyazidin etkisinin eklenmesiyle yan etkiler daha sık görülür.

Eksperimental olarak civcivlerde Izoniyazid injeksiyonundan 16 saat sonra Glutamik Asid Dekarboksilaz (GAD) gibi piridoksine bağımlı enzimlerin Hidrazinler tarafından inhibe edildiği ve bazı konvülsif aksidanların husule geldiği gösterilmiştir(26,36,38).

CARLTON ve arkadaşları,Pekin ördeklerine kilogram başına 1000 miligram gibi çok yüksek doz Izoniyazid vermekle B6 vitamini ile önlenemeyen Serebral ak madde degenerasyonu saptadıklarını bildirmişlerdir(8).

BIEHL ve WILTER,yüksek doz Izoniyazid uyguladıkları vakalarda rastladıkları periferik nöropatinin B6 vitamininin antagonisti olan Dezoksipiridoksin ile husule gelen nervite benzer olduğunu bildirmişlerdir(10,35).

Bir görüşe göre Izoniyazid,organizmada B6 vitamini ile birleşerek Hidrazon husule getirerek idrarla itrah edilmekte ve böylece B6 avitaminozunu husule getirmektedir(3,10,18,37).Diğer bir görüşe göre Izoniyazid,B6 vitamininin ko-enzimatik şekli olan Piridoksal Fosfat'ı inaktive etmektedir(36).Üçüncü bir görüşe göre ise Izoniyazid,Triptofan metabolizmasına etki ederek ondan Nikotinamid teşekkülüne engel olmaktadır(15).

Çocuklarda B6 vitamini,muhtemelen fazla gerekli olmadığından yüksek dozları ile dahi toksik belirtiler ortaya çıkmamaktadır.Bir kısım müelliflere göre Izoniyazid,çocuklarda B6 vitamini eksikliği yapmamaktadır(1,10,38).Ancak likid SMA gibi çocuk mamaları ile beslenen çocuklarda toksik belirtilere daha çok rastlanmaktadır. Çünkü kesif çocuk mamalarının sterilize edilmesi için

gereken ısı, sütte bulunan B6 vitamininin çoğunluğunu harap etmektedir. Toz SMA ve insan sütünde ise B6 vitamini yüksek seviyede bulunmaktadır(9,27,35).

MOLONY ve arkadaşları, suni olarak likid SMA ile beslenen 6 çocukta epileptik konvülsiyonlar ve hatta dördünde elektroensefalografik abnormaliteler saptadıklarını bildirmişlerdir(27).

KIRSHNER, daha önce Isoniyazid'i de kapsayan kombine tedavi görmüş 34 kronik kaviteli tüberküloz vakasında, kilogram başına 20 miligram Isoniyazid ile kilogram başına 1 miligram B6 vitaminin beraber kullanarak ilacın toksisite ve yüksek dozdaki terapötik etkisini araştırmıştır. Vakaların çoğunda geçici paresteziler, beş yaşlı hastada ağır toksik belirtiler, kilogram başına 40 miligram Isoniyazid alan bir hastada da periferik nöropati saptamıştır. Kemik iliği, böbrekler ve karaciğer üzerine toksik etkisi olmamıştır. Tüberküloz üzerine olan etkisine gelince, hastalığın seyri değişmediği gibi radyolojik ve bakteriyolojik salah sağlanmamıştır. Müellif bu çalışmasına dayanarak mutad doz Isoniyazid dahil diğer kemo-terapödiklere cevap vermeyen vakalarda yüksek doz Isoniyazidin etkisinin şüpheli olduğu sonucuna varmıştır(1).

ÇINTAN, 57 hastada günde 50 miligram B6 vitamini ve kilogram başına 15 miligram Isoniyazid uygulamakla hiç bir toksik belirtiyeye rastlamadığını, B6 vitamini verilmeyen 40 hastanın 6'sında(%15) periferik nöropati saptadığını ve bu belirtinin B6 vitamini kullanılıncaya kaybolduğunu bildirmiştir(10).

Tedavi sırasında bilhassa yüksek dozlar kullanıldığında Izoniyazidin her 100 miligramı için 10 miligram B6 vitamini kullanılması, toksik belirtileri önleme yönünden faydalıdır. Bu taktirde ilacın tüberkülostatik etkisinde herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Keza intihar kasdı ile fazla Izoniyazid alanlarda görülen konvülsiyonlar B6 vitamini ile iyileştirilebilmektedir (1,10,18,36,37).

IZONİYAZİD ve NİKOTİNAMİD:

Izoniyazidin yan etkilerinin, Nikotinamid (PP Vitamini) azlığı sonucu husule gelen Pellegra'nın klinik tablosuna benzediğine dair makaleler yayınlanmıştır. Diğer taraftan, daha önce nikotinamid injeksiyonu yapılmış farelere yüksek doz Izoniyazid uygulandığında konvülzif aksidanların husule gelmediği bildirilmiştir.

İlk defa Mc CONNEL ve CHEETNAM 1952 yılında Izoniyazid tedavisi sırasında akut bir Pellagra vakası müşahade etmişlerdir. Daha sonraları diğer bazı müelliflerce de Izoniyazide bağlı pellegroid sendromlar tarif edilmiş ve bu sendromlarda Nikotinamid'in terapodik etkenliği gösterilmiştir. Bu müşahedeler, Izoniyazid ile B6 vitamini arasındaki enterferansı reddetmekle beraber, Izoniyazid toksisitesinin asıl biyosimik sonucunun bir "Anikotinaz" olduğu izlenimini vermektedir. Izoniyazid alan hastalarda yapılan araştırmalar, bu hastalarda tedavinin 6'cı haftasından itibaren Nikotinamid seviyesinde % 20 oranında bir düşme husule geldiğini göstermişlerdir (14).

YAN ETKİLERİN OLUŞUNU KOLAYLAŞTIRAN FAKTÖRLER:

Yan etkilerin oluşunu kolaylaştıran faktörler şu şekilde sıralanabilir(14):

1-Doz:

Yan etkilerin ortaya çıkışı doz ile çok yakından ilgilidir.Kritik INH dozu kilogram başına 15 miligram olarak kabul edilmektedir.

2-Bireysel Metabolizma:

Izoniyazi'i süratle inaktive edenlerde yan etkiler daha az görülmektedir.Geç inaktivatörlerde ise bu etkiler daha sıktır.

3-Mevcut Diğer Faktörler:

a)Tüberküloz lezyonunun ağırlığı

b)Yetersiz beslenme

c)Bilhassa gastrektomi olmak üzere gastro-intestinal bozukluklar

d)Alkolizm

e)Nöro-psişik antesedan

f)Böbrek yetmezliği

g)Diyabet v.s.

Özetlenecek olursa;Izoniyazid tedavisi sırasında görülebilen başlıca yan etkiler şu şekilde sıralanabilir:

I-TOKSİK REAKSİYONLAR:

A-Santral Sinir Sistemine ait olanlar

1-Psiko-nörotik değişiklikler

2-Nörolojik değişiklikler

a)Periferik nöropatiler

b)Optik nevrit

c)Konvülzif aksidanlar ve elektroensefalo-
grafik değişiklikler

d)Otonom Sinir Sistemi değişiklikleri

B-Hormonal Sisteme ait olanlar

C-Mukoza ve Deri değişiklikleri

II-İDYOSENKRATİK REAKSİYONLAR:

A-Hematolojik Değişiklikler

B-Lupus Eritematozus'a benzer sendrom

C-Romatik Sendrom

III-ALLERJİK REAKSİYONLAR:

A-Dermatolojik Değişiklikler

B-Gastro-İntestinal Değişiklikler

C-Hepato-sellüler ikter

D-Kardiyo-vasküler sistem değişiklikleri

E-Diğer Allerjik Değişiklikler

IV-KANSEROJEN ETKİ:

Izoniyazide bağlı bu yan etkileri řu şekilde açık-
lamak mümkündür:

I-TOKSİK REAKSİYONLAR:

A-SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE AİT OLANLAR:

1-Psiko-nörotik Değişiklikler:

Izoniyazide bağlı psiko-nörotik değişiklik o-
larak başlıca;baş ağrısı,vertigo,libido artması,konfüz-
yon mental,geçici depresyonlar,Şizofrenik reaksiyonlar,
uykusuzluk veya uyku artışı,öfori,intihar teşebbüsleri
ve uyurgezerlik gibi değişiklikler görülebildięi bildi-
rilmiştir(14,15,18,26,39).

Nikotinamid azlığından dolayı husule gelen tabloya benzer Pellegroid tipte demans ve Deliran Melankoli gibi psikozlara da rastlanmaktadır(3,14,26).

Aşırı öfori, logore ve taşkınlık hali, genellikle ajitasyon ve entellektüel eksitasyonlar akut bir Mani tablosunun ön belirtilerini teşkil ederler. Bu belirtiler yavaş veya aniden ortaya çıkabilir. Bazen delir ve hallüsinasyonlar da görülür. İlacın kesilmesi veya dozunun azaltılması, genellikle bu mani tablosunun kaybolmasını sağlar. Antecedanında psikişik şikayetleri olan hastalarda düşük dozlarda bile bu psikişik komplikasyonlar husule gelebilir. (3,13,14,15,18,19,22,35,39).

JACKSON(1957), 3 vakası B kompleks ile düzelmiş ve mutad Isoniyazid dozları ile husule gelmiş 5 psikoz vakası bildirmiştir. Bunlar psikişik semptom olarak konversiyon reaksiyonu, manik eksitasyon, paranoid semptomlu anksiyete, şizoid reaksiyon ve depresyon göstermişlerdir(19).

2-Nörolojik Değişiklikler:

a) Periferik Nöropatiler:

Isoniyazide ilişkin polinevrit vakası ilk defa GAMMO ve arkadaşları tarafından 1953 yılında saptanmıştır.

Standart tedavi dozunda % 3 oranında bildirilen periferik nöropatilerde paresteziler daima ön plandadır ve genellikle distal bir topografi gösterirler.

Tedaviye başladıktan 6-8 hafta sonra paresteziler başlayabilir. Oldukça uzun bir süre devam eden parestezileri ağrılar izler. Bu ağrılı sendrom, bazen aniden

ortaya çıkar ve genellikle geceleri artan bir sıkışma, ezilme ve yanma hissiyle karakterize bir tablo oluşur.

Husule gelen nöropatinin diğer bir özelliği, motor fonksiyon bozukluğunun çok hafif olmasıdır. Buna karşılık vazomotor bozukluklar daha sık görülür ve bazen o kadar şiddetli olur ki tipik bir Akrodinik tablo oluşur. Ekstremitelerde eritem ve hafif bir şişlik vardır ve tablo bazen şiddetli ağrılarla psödo romatizmal bir hastalığı andırarak hatalı teşhislere yol açabilir. Yüksek dozlarda bu belirtiler daha da belirginleşir.

Kaslarla ilişkin zaman zaman gelen kramplar, fibrilasyonlar ve devamlı olabilen miyaljilere de rastlanabilir(1,2,10,14,15,18,27,36).

b)Optik Nevrit:

Izoniyazide ilişkin optik nevrit ilk defa SUTTON ve BEATTIE tarafından 1955 yılında bildirilmiştir(34).

DIXON ve arkadaşları, günde 400 miligram Izoniya-
zid alan ve bir ay sonunda vefat eden 42 yaşında bir has-
tada, yapılan otopside optik traktus'ta demiyelinizasyon
husule gelmiş olduğunu saptamışlardır(22).

c)Konvülzif Aksidanlar ve Elektroensefalografik Değişiklikler:

Konvülzif aksidan, mutad Izoniya-
zid tedavisinin klasik, fakat ender rastlanan ve tedavinin kesilmesine
yol açmayacak kadar az şiddette olan bir komplikasyonu
olarak kabul edilmektedir. Genellikle yüksek doz uygula-
nanlarda ve akut intoksikasyonlarda görülürse de, ender
olarak kilogram başına 2-10 miligramlık mutad dozlarda da

rastlanabilmektedir. Bu durumda ya bir epilepsi veya bir alkolizm antededanı veya başka predispozan bir faktör saptanabilir(13,15,18,32).

GÜVENER ve CAFEROĞLU(1962), günde 300 miligram Izoniyazid ve 12 gram PAS alan 45 yaşında bir hastada tedavinin sekizinci ayında Grand Mal Epilepsi nöbeti görmüş ve yayınlamışlardır. İki nöbet geçiren hasta, Izoniyazid kesildikten sonra hiç nöbet geçirmemiştir(18).

Epileptiklerde Izoniyazid tedavisi ile nöbetlerin sıklaştığı, değişken ve reverzibl özellikte bazı elektroensefalografik değişikliklerin de saptanabileceği yapılan birkaç çalışma ile gösterilmiştir(12,22,31,37).

Mutad tedavi dozları dışında intihar gayesiyle veya kazaen alınan 3-20 gram gibi çok yüksek doz Izoniyazid ile daima konvülsif krizler, devamlı kontraktürler ve koma oluşur. Böyle akut intoksikasyonların tedavisinde günde 5 gram'a kadar uygulanan yüksek doz B6 vitamini kullanılmaktadır. Ayrıca asidoz da olduğundan tedaviye bikarbonat solüsyonlarını da eklemek gerekir. Bazı müellifler, 10 gram'ın üstündeki dozlara bağlı akut intoksikasyonlarda komadan çıkma şansının az olduğunu belirtmişlerdir(14,20).

SHEİBE(1953), bir defada 15 gram Izoniyazid alan ve tonik-klonik konvülsiyonları takiben 16 saat sonra vefat eden 19 yaşında bir hastada yaptığı otopside; beyin ödemi, belirgin serebral perivasküler hemoraji saptadığını bildirmiştir(22).

Son zamanlarda da bu tip akut intoksikasyon vakaları artmaya başlamıştır.

KRAMER, Eritema Nodosum ve her iki akciğerde tüberküloz orijinli hafif infiltrasyonları olan 16 yaşında bir kız çocuğunda günde 300 miligram Isoniyazid ve 12 gram PAS ile tedavinin onuncu haftasında Grand Mal Epilepsi krizi saptadığını bildirmiştir. Elektroensefalografi ise 1,5-2,5 cps, 400-600 mikrovolt yavaş dalgalar (slow waves) ile karakterize görülmüştür (22).

ADDINGTON ve arkadaşları (1954), Isoniyazidin mutad tedavi dozları uygulanan 52 hastada, tedaviden önce normal iken, tedavi sırasında abnormal olan 2 elektroensefalografi trasesi (%4) saptadıklarını bildirmişlerdir (12).

SCHALLEK ve WALZ, tedavi dozlarında Izoneyazid verilen köpeklerde, tedaviden 108 gün sonra bir köpekte, tedavinin kesilmesi ile, birinde de spontan olarak kaybolan diken aktivitesi elde etmişlerdir (%2) (12).

FABRE ve arkadaşları (1967), günde 600 miligram Isoniyazid ve 750 miligram Protionamid uygulanan akciğer tüberkülozlu 35'i erkek, 15'i kadın 50 hastada sistematik elektroensefalografik inceleme yapmışlardır. İncelenen bu hastaların en küçüğü 20, en büyüğü 73 yaşında olup 21 hasta 20-40, 20 hasta 40-60 ve 9 hasta 60'tan yukarı yaştadır. 16 hastada ağır lezyon, 28 hastada minimal lezyon, 5 hastada plevra lezyonu ve 1 hastada gangliyoner lezyon vardır. 36 hastada balgamda asido-rezistan bakteri müsbet 11 hasta alkolik, 4 hastanın da antesedanında epilepsi veya izah edilemeyen bayılmalar vardır. 50 hastanın 35'inde (%70) tedaviden önce ve sonra herhangi bir elektroensefalografik değişiklik saptanmamıştır. 10 hastada elektroensefalografi, tedaviden önce de abnormal bulunmuş ve

bunların 6 sinda bu abnormalite tedavi sırasında ağırlaşmıştır(% 12).4 hastadaki mevcut abnormalite ise tedavi sırasında normalleşmiştir.Onuncu hasta tedavinin otuzbeşinci gününde Grand Mal Epilepsi krizi geçirmiş,durumu ağırlaşmış ve sonunda vefat etmiştir.

5 hastanın elektroensefalogramı tedaviden önce normal iken,tedavi sırasında abnormal değişiklikler göstermiştir(% 10).

Bu durumda tedavi sırasında abnormal elektroensefalografik değişiklik saptanan hasta sayısı 11 olmuştur (% 22).Bunlarda saptanan abnormalite,bilhassa ya Teta veya Delta olmak üzere yavaş dalga odaklarının bulunuşu şeklindedir.İrregüler ve biraz da sivri olabilen bu dalgalara genellikle sol Temporal Hemisferde rastlanmaktadır. Beş vakada dalgalar bitemporal,bir vakada posterior,bazan da Frontale diffüze bitemporal özelliktedir.Bu 11 vakanın 7 sinde ayrıca genel bir Alfa ritmi yavaşlaması da vardır. Saptanan elektroensefalografik abnormal dalgalar,karakteristik olarak bir haftalık sık incelemelerde bile değişken bulunmuştur.Örneğin;önce hipervantilyasyonda belirginleşen yavaş dalgalar,sonra Temporal'de lokalize olmakta, sonra da diffüz bir özellik kazanmaktadır.Bu dalgalardan hiçbirisi bir aydan fazla devam etmemiş ve biri hariç diğer abnormalleşen elektroensefalogramlar normale dönmüştür. Ancak temel ritmin belirsiz yavaşlaması ve hipervantilyasyonda hafif bir sensibilitate devam etmiştir.Tedaviden önce abnormal olup ağırlaşan bir elektroensefalogram tedaviden önceki halini almıştır.Tamamen dezorganize trase saptanmamıştır(12).

LAFONTAIN ve BLANC, İzoniyazid ve Etionamid uygulanan 21 hastanın 6 aylık bir tedaviye tabi tutulan 16 sinde normal, 2 sinde abnormal elektroensefalogram tesbit etmişler, 3 aylık bir tedaviye tabi tutulan diğer 3 hastada ise hiçbir elektroensefalografik abnormaliteye rastlamadıklarını bildirmişlerdir(12).

FABRE ve arkadaşları, İzoniyazid'e bağlı ve elektroensefalografik olarak saptanan geçici odaklar özelliğindeki değişikliklere Diabet Asidozu ve üremi tablolarında da görülen değişikliklere benzediklerinden dolayı "Metabolik Değişiklikler" adını vermişlerdir. Bunlara benzer değişikliklere ayrıca trankilizan ve psikotrop ilaçların uygulanması sırasında da rastlandığı ileri sürülmüştür(12)

d) Otonom Sinir Sistemi Değişiklikleri:

Otonom Sinir Sistemi değişiklikleri, İzoniyazid'e karşı tahammülsüzlüğün ilk belirtileridir. Bilhassa sempatikotoni şeklinde rastlanırlar; ağız kuruluğu, dizüri, konstipasyon, taşikardi, uykusuzluk ve vazomotor bozukluklar gibi. Bu belirtilerin İzoniyazid'in, Adrenalin'i tahrip eden fermentler üzerindeki inhibitör etkisinden dolayı ortaya çıktığı ileri sürülmekte ise de, aslında daha kompleks bir mekanizmanın rol oynadığı söylenebilir. Yapılan otopsi-lerde, vazo-paralitik hemorajik diyatez belirtileri saptanmış, Raynaud Fenomeni ve Dupuytren kontraktürü görülen vakalar yayınlanmıştır(15,18).

B - HORMONAL SİSTEME AİT OLANLAR:

En sık görülen amenoredir. Bazan hipermenore de tarif edilmiştir. Bu belirtiler, frijidite ile birlikte olabilir. Yüksek doz İzoniyazid alanlarda seksüel empotans da

bildirilmiştir(14).

Erkeklerde daha belirgin olmak üzere ginekomasti ve galaktore görülebilir. Burada muhtemelen östrojenlerin karaciğerdeki inaktivasyonu söz konusudur(3,23,26).

Cushing hastalığını hatırlatan hiperkortisizm sendromları, bazı müelliflere göre Izoniyazid tedavisi sırasında sık görülmektedir. Bir kısım müellifler bu sendromun doğrudan doğruya Izoniyazid ile ilgili olmadığını sürrealimasyon, tam istirahat ve bireysel faktörlere bağlı olduğunu iddia ederken, bir kısmı da Izoniyazidin B6 vitamini eksikliği husule getirerek karaciğerde Adrenokortikal hormonların yıkımını güçleştirmesi yanında, Izoniyazidin Diensefalon'u stimüle etmesiyle oluştuğunu ileri sürmektedirler(14,18).

Izoniyazid hormonal sisteme ait diğer bir belirtisi hiperglisemi ve glikozüridir. Bu etkisinden dolayı diabetik ve prediabetiklerde dikkatli olunmalıdır(3,26).

C-MUKOZA VE DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ:

Sebore, akne, Riehl melanozu, daha ender olarak da fotosensibilizasyon eritemi, stomatit ve glossit görülebilir(14).

II-İDYOSENKRATİK REAKSİYONLAR:

A-HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER:

Izoniyazide bağlı hematolojik değişiklik olarak agranulositoz, sideroakrestik anemi, lökopeni, trombositopeni ve hemoglobin azalması görülebilir(14-15-26).

B-LUPUS ERİTEMATOZUS'A BENZER SENDROM:

Uzun süreli Izoniyazid tedavisinden sonra böyle

bir sendrom bildirilmiş ve burada, husule gelen antinuklear faktörlerin rolü olduğu ileri sürülmüştür(15,26).

C-ROMATİK SENDROM:

Böyle bir sendrom genellikle tedavinin dördüncü haftasında görülebilir. Belirti olarak bilhassa el ve omuzlarda ağrı ve kontraktür görülür, serolojik reaksiyonlar negatiftir(15,26).

III-ALLERJİK REAKSIYONLAR:

A-ALLERJİK DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ:

Ürtiker, kızıla benzer döküntüler, ekzema, Henoch Schönlein tipinde purpura gibi belirtiler saptanabilir (1,3,14,15,26).

B-GASTRO-İNTESTİNAL DEĞİŞİKLİKLER:

Izoniyazide bağlı olarak % 0,1 oranında gastro-intestinal sistem değişikliklerine rastlanabilir. Başlıca kusma, bulantı ve diare görülür(13,14,26).

C-HEPATO-SELLÜLER İKTER:

Izoniyazide bağlı olarak % 0,5 oranında rastlanabilen bu tabloda ürobilinojenüri, transaminaz ve serum bilirubin seviyeleriyle, alkalen fosfatazda artma olur (2,13,15,26).

D-KARDİYO-VASKÜLER SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ:

Elektroensefalografide repolarizasyon değişiklikleri ve anjiitis'e rastlanabilir(15,26).

E-DİĞER ALLERJİK DEĞİŞİKLİKLER:

Başlıca eozinofili, hemolitik anemi, dalak ve lenf bezlerinde şişmelere rastlanabilir(2,15,26).

IV-KANSEROJEN ETKİ:

Izoniyazide bağılı meme adenokarsinoması ve akciğer adenomu husule gelişi beyaz farelerde saptanmıştır. Bu etkinin Izoniyazidin metabolik ürünlerinden biri olan Dialkilnitroz amin nedeniyle olduğu belirtilmiştir. Keza Izoniyazid alan tüberkülozlularda akciğer kanserine bağılı mortalitenin arttığı bildirilmiştir(5,40).

MATERİYEL VE METOD

Bu çalışmada Diyarbakır Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Hastanesine başvuran ve antitüberkülo tedaviye alınan hastalardan herhangi bir seçme yapılmaksızın 20'si kadın, 30'u erkek olmak üzere toplam 50 hasta incelenmiştir.

Hastalar iki guruba (Grup A ve Grup B) ayrılmış olup Grup A'daki 25 hastadan 24'ünde tedaviye başlamadan önce, tedaviden birbuçuk ay ve üç ay sonra olmak üzere üçer defa elektroensefalografik çekim yapılmıştır. Son 25'inci hasta, ikinci elektroensefalogramdan bir gün sonra Status Epileptikus'u takiben vefat ettiğinden ancak iki defa elektroensefalografi çekilebilmiştir. Grup B'de bir ve daha uzun süreden beri devamlı antitüberkülo tedavi uygulanmakta olan 25 hasta incelenmiştir. Bu hastalarda birer defa elektroensefalografik çekim yapılmıştır. Toplam çekilen elektroensefalografi sayısı 99'dur.

Elektroensefalografi çekiminde her hasta için gözler kapalı, gösler açık, fotik stimülasyon, sonik stimülasyon ve hiperventilasyon sırasına dikkat edilmiştir.

Her iki gruptaki hastalardan 47 yetişkinde günde 600 miligram, 3 çocukta ise günde 300 miligram Isoniyazid

kullanılmıştır. 49 hastada İzoniyazid ile birlikte Etambutol kullanılmış, bunlardan 3'ünde günde 12 gram PAS, 19'unda Streptomisin, 19'unda Tiosemikarbazon ve 4'ünde Streptomisin ile PAS kombinasyonları 1 hastada da İzoniyazid tek olarak kullanılmıştır.

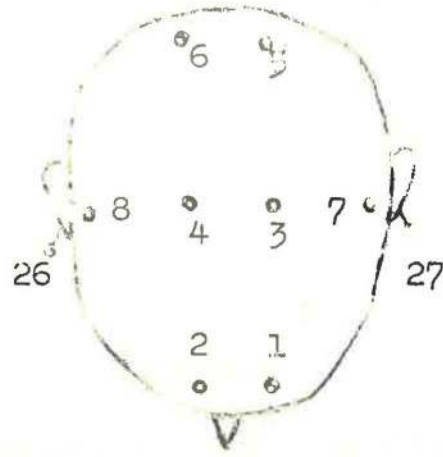
Vakaların hepsinde miligram B6 vitamini ihtiva eden Bemiks drajelerinden günde ikişer tane kullanılmıştır.

Vakalar yaş, cins, teşhis, lezyon derecesi, alkol kullanımı ve balgamda asido-rezistan bakteri oluş özelliklerine göre ve elektroensefalografik abnormaliteleri yönünden incelenmiş ve saptanan bulgular değerlendirilip tablolar halinde belirtilmiş ve her tablonun da açıklaması yapılmıştır.

Elektroensefalografik kayıtlar için SCHWARZER marka, 12 kanallı elektroensefalografi apareyi kullanılmıştır. Her hasta için 8 kanaldan faydalanılmış ve 8'i saçlı deri, 2'si nötral kulak elektrodu olmak üzere 10 elektrod tatbik edilmiştir.

Kullanılan elektrodlar gümüşten yapılmış olup horizontal çizgisi aşağıda olan ters T harfi şeklindedir. Geçirgenliği arttırmak için bu elektrodlara birer parça gazlı bez sarılmış ve tuzlu su ile ıslatılmış olarak kullanılmışlardır.

Elektrod plasmanında klâsik 10-20 sistemin basit şekli uygulanmıştır. Buna göre simetrik olmak üzere Frontal, Pariyetal, Oksipital ve Temporal bölgelere saçlı deri elektrodu, her iki kulağa da birer kulak elektrodu yerleştirilmiştir (Şekil-1).



Elektrodlar arasındaki bağlantı aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- 1.Kanal : Sol Fronto-Pariyetal (1-3)
- 2.Kanal : Sol Pariyeto-Oksipital(3-5)
- 3.Kanal : Sol Fronto-Temporal (1-7)
- 4.Kanal : Sol Temporo-Oksipital (5-7)
- 5.Kanal : Sağ Fronto-Pariyetal (2-4)
- 6.Kanal : Sağ Pariyeto-Oksipital(4-6)
- 7.Kanal : Sağ Fronto-Temporal (2-8)
- 8.Kanal : Sağ Temporo-Oksipital (6-8)

Nötral elektrodlar ise toprak hattına bağlıdırlar.

Tüm elektroensefalogramlarda tedaviden önce ve sonra kalibrasyon voltajı 50 mikrovolt, zaman konstantı 0,03, muscle filter 15 c/s, individual reduction bazı hastalarda 1, bazılarında 2 olarak, kayıt kâğıdının hızı ise 3 santimetre olacak şekilde ayarlanmıştır.

BULGULAR

Saptanan bulguların değerlendirilmesinde hem tüm vakalara, hem de grup A ve grup B'deki 25 şer vaka sayısına göre oranlar ayrı ayrı olarak tablolarda belirtilmiştir.

1 - Isoniyazid tedavisi gören ve elektroensefalografik incelemeleri yapılan 50 tüberkülozlu hastanın 20 si kadın (% 40), 30 u ise erkektir (% 60). Kadın hastaların 8'i grup A'da, 12 si grup B'de bulunmaktadır. Erkek hastaların ise 17'si grup A'da, 13'ü grup B'de bulunmaktadır. Böylece grup A'nın % 32 si kadın, % 68 zi erkek, grup B'nin ise % 48 zi kadın, % 52 si erkek olmaktadır (Tablo-1).

2 - Onar yıllık yaş dönemlerine göre dağılımda tüm vakaların 2 si 0-10 yaş döneminde (% 4), 12 si 11-20 (% 24), 24 ü 21-30 (% 48), 7 si 31-40 (% 14), 5 i 40 yaş sonrası (% 10) yaş dönemlerindedir (Tablo-1).

Gurup A'daki kadın hastaların en yaşlısı 30, en genci 7 yaşında, grup B'deki kadın hastaların en yaşlısı 55, en genci 18 yaşındadır. Gurup A'daki erkek hastaların en yaşlısı 44, en genci 11 yaşında, grup B'deki erkek hastaların en yaşlısı 44, en genci ise 24 yaşındadır.

Gurup A'da yaş ortalaması 21,8, grup B'de 30,5, tüm hastalarda ise 26,2 dir.

CİNS		0-10		11-20		21-30		31-40		41		TOPLAM	
		V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%
Kadın	Gurup A	2	8	5	20	1	4	-	-	-	-	8	32
	Gurup B	-	-	2	8	7	28	2	8	1	4	12	48
TOPLAM		2	4	7	14	8	16	2	4	1	2	20	40
Erkek	Gurup A	-	-	5	20	9	36	2	8	1	4	17	68
	Gurup B	-	-	-	-	7	28	3	12	3	12	13	52
TOPLAM		-	-	5	10	16	32	5	10	4	8	30	60
TOTAL		2	4	12	24	24	48	7	14	5	10	50	100

TABLO-1: Vakaların yaş dönemleri ve cinse göre dağılımı

3 - Teşhislerine göre tüm vakaların 33'ü kaviteli infiltrasyonlu (% 66), 10'u infiltrasyonlu (% 20), 4'ü adenopatili (% 8) ve 3'ü tüberküloz plörezilidir (% 6).

Gurup A'da 12 vaka kaviteli infiltrasyonlu (% 48), 6 vaka infiltrasyonlu (% 24), 4 vaka adenopatili (% 16), 3 vaka da tüberküloz plörezilidir (% 12)(Tablo-2).

	KAVİTELİ INF		INFILTRASYON		ADENOPATİ		Tüberküloz Plörezisi	
	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%
GURUP A	12	48	6	24	4	16	3	12
GURUP B	21	84	4	16	-	-	-	-
TOPLAM	33	66	10	20	4	8	3	6

TABLO 2-Vakaların teşhise göre dağılımı

4 - Lezyon derecesine göre tüm vakaların 3'ü minimal derecededir(% 6) ve hepsi de gurup A'da bulunmaktadır. Gurup B'de minimal lezyonlu vaka bulunmamaktadır.

Vakaların 30'u orta derecede lezyonludur (% 60) ve bunların 19'u gurup A'da (% 76), 11'i ise gurup B'dedir (% 44).

17 vakanın (% 34) lezyon derecesi ağırdır ve bunların 3'ü (% 12) gurup A'da, 14'ü (% 56) ise gurup B'dedir (Tablo-3).

		GURUP A		GURUP B		TOPLAM	
		V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%
LEZYON DURUMU	MINİMAL	3	12	-	-	3	6
	ORTA	19	76	11	44	30	60
	AĞIR	3	12	14	56	17	34
ALKOL KULLANIMI	KULLANMAYAN	21	84	25	100	46	92
	ARADA BİR KULLANAN	3	12	-	-	3	6
	ALKOLİK	1	4	-	-	1	2
BALGAMDA A.R.B	MÜSBET	13	52	16	64	29	58
	MENFİ	12	48	9	36	21	42

TABLO-3: Vakaların lezyon durumu, alkol kullanımı ve balgamda asido-rezistan bakteri oluşuna göre dağılımı

5-Alkol kullanımına göre tüm vakaların 46'sı (% 92) alkol kullanmamakta, 3'ü (% 6) arada bir alkol almakta, 1'i (% 2) ise alkolik derecede alkol kullanmaktadır.

Gurup A'da 1 vaka (% 4) alkolik derecede, 3 vaka (% 12) arada bir kullanmakta, diğer 21 vaka (% 84) ise alkol kullanmamaktadır.

Gurup B'de alkol kullanan vaka yoktur (Tablo-3).

6 - Balganda asido-rezistan bakteri müsbet olan vaka sayısı 29 (% 58),menfi olan vaka sayısı ise 21 (% 42) dir.Müsbet olan vakaların 13 ü (% 52) gurup A'da 16 sı (% 64) gurup B'dedir.Menfi olanların ise 12 si (% 48) gurup A'da,9 u (% 36) gurup B'de bulunmaktadır (Tablo-3).

7 - Tüm vakalarda temel ilâç olarak Isoniyazid uygulanmıştır.1 vakada (% 2) Isoniyazid tek başına,14 vakada (% 28) Etambutol ile ikili kombinasyon,9 vakada (% 18) Etambutol ve Tiosemikarbazon ile,19 vakada (% 38) Etambutol ve Streptomisin ile,3 vakada (% 6) ise Etambutol ve PAS ile olmak üzere üçlü kombinasyon,4 vakada (% 8) Etambutol,Streptomisin ve PAS ile olmak üzere dörtlü kombinasyon şeklinde uygulanmıştır(Tablo-4)..

T E D A V İ Ş E K L İ	Gurup A		Gurup B		TOPLAM	
	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%
INH	3	%	-	-	1	2
INH + ETAMBUTOL	3	12	11	44	14	28
INH + ETAMBUTOL + TIOSEM	-	-	9	36	9	18
INH + ETAMBUTOL +STREPTOMİSİN	17	68	2	8	19	38
INH + ETAMBUTOL + PAS + SM	4	16	-	-	4	8
INH + ETAMBUTOL + PAS	-	-	3	12	3	6

TABLO-4:Vakaların uygulanan tedaviye göre dağılımı

Gurup A'daki 1 vakada (%4) Isoniyazid tek başına, 3 vakada (% 12) Isoniyazid,Etambutol ile,17 vakada (% 68) Etambutol ve Streptomisin ile,4 vakada (% 16) Etambutol, Streptomisin ve PAS ile kombine olarak uygulanmıştır.

Gurup B'deki 11 vakada (% 44) Izoniyazid, Etambutol ile, 9 vakada (% 36) Etambutol ve Tiosemikarbazon ile, 2 vakada (% 8) Etambutol ve Streptomisin ile, 3 vakada (% 12) ise Etambutol ve PAS ile kombine olarak uygulanmıştır.

ELEKTROENSEFALOGRAFİK ABNORMALİTE BULGULARI:

1- Tüm vakaların 19'unda (% 38) elektroensefalografik abnormalite saptanmış, 31 vakada (% 62) ise herhangi bir abnormalite olmamıştır.

Abnormalite saptanan vakaların 5'i (% 26,3) gurup A'da, 14'ü (% 73,7) ise gurup B'de bulunmaktadır. Buna göre gurup A'da elektroensefalografik abnormalite rastlanma oranı % 20, gurup B'de ise % 56 olmaktadır (Tablo-5).

CİNS	GURUP A		GURUP B		TOPLAM	
	V.S	%	V.S	%	V.S	%
KADIN	2	10,5	8	42,1	10	52,6
ERKEK	3	15,8	6	31,6	9	47,4
TOPLAM	5	26,3	14	73,7	19	100
TOTAL	5	20	14	56	19	38

TABLO-5: Abnormal elektroensefalogramların cinse göre dağılımı

Elektroensefalografik abnormalite saptanan vakaların 10'nu (% 52,6) kadın, 9'u (% 47,4) ise erkektir. Buna göre tüm kadın hastaların % 50'sinde, erkek hastaların ise % 30'unda abnormalite saptanmaktadır (Tablo-1,5).

Gurup A'daki 8 kadın hastanın 2 sinde (% 25), gurup

B'deki 12 kadın hastanın ise 8 zinde (% 66,6), grup A'daki 17 erkek hastanın 3 ünde (% 17,6), grup B'deki 13 erkek hastanın 6 sında (% 46,2) abnormalite saptanmaktadır.

2 - Abnormal elektroensefalogramların yaş dönemlerine göre dağılımında 1 vaka (% 5,2) 0-10,5 vaka (% 26,3) 11-20,7 vaka (% 36,8) 21-30,3 vaka (% 15,8) 31-40,3 vaka da (% 15,8) 41 yaş sonrası dönemlerdedir (Tablo-6).

YAŞ DÖNEMLERİ	GRUP A		GRUP B		TOPLAM	
	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%
0-10	1	5,2	-	-	1	5,2
11-20	3	15,8	2	10,5	5	26,3
21-30	1	5,2	6	31,6	7	36,8
31-40	-	-	3	15,8	3	15,8
41 den yukarı	-	-	3	15,8	3	15,8

TABLO-6: Abnormal elektroensefalogramların yaş dönemlerine göre dağılımı

Her yaş dönemindeki tüm hasta sayısına göre bu dağılımı oranlıyacak olursak; abnormal elektroensefalogram saptanma oranı 0-10 yaş dönemindeki hastalarda % 50, 11-20 yaş döneminde % 41,6, 21-30 yaş döneminde % 29, 31-40 yaş döneminde % 42,8 ve 41 yaştan sonraki dönemde % 60 olduğu görülür (Tablo-1,6).

3 - Abnormal elektroensefalogramlı vakaların teşhise göre dağılımında 14 vaka (% 73,7) kaviteli infiltrasyonlu, 2 vaka (% 10,5) infiltrasyonlu, 2 vaka (% 10,5) adenopatili ve 1 vaka (% 5,2) tüberküloz plörezilidir (Tablo-7).

TEŞHİS	GURUP A		GURUP B		TOPLAM	
	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%
Kaviteli İnf.	2	10,5	12	63,2	14	73,7
İnfiltrasyon	-	-	2	10,5	2	10,5
Adenopati	2	10,5	-	-	2	10,5
Tüberküloz Plö.	1	5,2	-	-	1	5,2

TABLO-7: Abnormal elektroensefalogramların teşhise göre dağılımı

Tüm hastalardan kaviteli infiltrasyonlu 33 vakanın 14 ünde (% 42,4), infiltrasyonlu 10 vakanın 2 sinde (% 20), adenopatili 4 hastanın 2 sinde (% 50) abnormal elektroensefalografik değişiklik saptanmıştır.

Gurup A'daki kaviteli infiltrasyonlu 12 vakanın 2 sinde (% 16,6), adenopatili 4 vakanın 2 sinde (% 50) ve tüberküloz plörezili 3 vakanın 1 inde (% 33,3) elektroensefalografik abnormalite saptanmış, infiltrasyonlu vakalarda ise abnormalite görülmemiştir.

Gurup B'deki kaviteli infiltrasyonlu 21 vakanın 12 sinde (% 57,1), infiltrasyonlu 4 vakanın 2 sinde (% 50) elektroensefalografik abnormalite saptanmıştır. Bilindiği gibi gurup B'de adenopati ve tüberküloz plörezili vaka yoktur.

4 - Lezyon derecesine göre abnormalitelerin dağılımında minimal lezyon dereceli 3 vakanın hiçbirinde abnormal elektroensefalogram saptanmamıştır.

Abnormal elektroensefalogramlı vakaların 10 unda (% 52,6) lezyon orta derecede, 9 unda (% 47,3) ise ağırdır.

Tüm vakaların lezyon derecesi orta olan 30 unun 10 unda(% 33,3),ağır olan 17 sinin 9 unda (% 52,9) abnormal elektroensefalogram saptanmıştır(Tablo-8).

		Gurup A		Gurup B		TOPLAM	
		V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%
LEZYON DERECESİ	Minimal	—	—	—	—	—	—
	Orta	4	21	6	31,6	10	52,6
	Ağır	1	5,2	8	42,1	9	47,3
ALKOL KULLANIMI	Yok	5	26,3	14	73,7	19	100
	Arada	—	—	—	—	—	—
	Alkolik	—	—	—	—	—	—
BALGAMDA	Müsbet	2	10,5	10	52,6	12	63,2
A.R.B.	Menfi	3	15,8	4	21	7	36,8

TABLO-8:Abnormal elektroensefalogramların lezyon durumu,alkol kullanımı ve balgamda asido-rezistan bakteri oluşuna göre dağılımı

Gurup A'daki orta derece lezyonlu 19 vakanın 4'ünde (% 21),ağır derece lezyonlu 3 vakanın 1'inde (% 33,3), gurup B'deki orta derece lezyonlu 11 vakanın 6'sında (% 54,5),ağır derece lezyonlu 14 vakanın 8'inde (% 57,1) abnormal elektroensefalogram saptanmıştır(Tablo-3,8).

5-Alkol kullanımı ile elektroensefalografik abnormalite arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır(Tablo 8).

6-Balgamda asido-rezistan bakteri bulunuşuna göre abnormal elektroensefalogramlı vakaların 12'sinde (%63,2) bakteri müsbet,7'sinde (% 36,8) ise menfi saptanmıştır.

Tüm vakaların balgamda asido-rezistan bakteri müsbet olan 29'unun 12'sinde (% 41,3),menfi olan 21'inin 7'sinde (% 33,3) abnormal elektroensefalogram saptanmıştır(Tablo-8).

Gurup A'daki balgamda asido-rezistan bakteri müsbet olan 13 vakanın 2'sinde (% 15,3),menfi olan 12 vakanın 3'ünde (% 25),gurup B'deki müsbet 16 vakanın 10'unda (% 62,5),menfi olan 9 vakanın 4'ünde (% 44,4) abnormal elektroensefalogram saptanmıştır (Tablo-3,8).

7-Abnormal elektroensefalogramların uygulanan tedaviye göre dağılımında 1 vakada (% 5,2) tek başına Izoniyazid,3 vakada (% 15,8) Izoniyazid ve Etambutol kombinasyonu,7 vakada (% 36,8) Izoniyazid,Etambutol ve Tiosemikarbazon kombinasyonu,6 vakada (% 31,6) Izoniyazid, Etambutol ve Streptomisin kombinasyonu,2 vakada (% 10,5) ise Izoniyazid,Etambutol ve PAS kombinasyonu kullanılmıştır.Izoniyazid,Etambutol,Streptomisin ve PAS kombinasyonu uygulanan vakalarda ise herhangi bir elektroensefalografik değişiklik olmamıştır.

Tüm vakalara göre tek başına Izoniyazid uygulanan 1 vakada (% 100),Izoniyazid ve Etambutol kombinasyonu uygulanan 14 vakanın 3'ünde (% 21,4),Izoniyazid,Etambutol ve Tiosemikarbazon kombinasyonu uygulanan 9 vakanın 7'sinde (% 77,7),Izoniyazid,Etambutol ve Streptomisin kombinasyonu uygulanan 19 vakanın 6'sında (% 31,6) ve

İzoniyaazid, Etambutol ve PAS kombinasyonu uygulanan 3 vakanın 2 sinde (% 66,6) elektroensefalografik abnormalite saptanmıştır (Tablo-9).

UYGULANAN TEDAVİ	GURUP A		GURUP B		TOFLAM	
	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%
INH	1	5,2	-	-	1	5,2
INH+Etambutol	-	-	3	15,8	3	15,8
INH+Etamb.+Tioseml.	-	-	7	36,8	7	36,8
INH+Etamb.+SM	4	21	2	10,5	6	31,6
INH+Etamb.+PAS+SM.	-	-	-	-	-	-
INH+Etamb.+PAS	-	-	2	10,5	2	10,5

TABLO-9: Abnormal elektroensefalogramların uygulanan tedaviye göre dağılımı

Gurup A'da İzoniyaazid'in tek başına uygulandığı 1 vakada, İzoniyaazid, Etambutol ve Streptomisin uygulanan 17 vakanın 4'ünde (% 23,1) elektroensefalografik abnormalite saptanmış, İzoniyaazid, Etambutol uygulanan 3 vakada ve İzoniyaazid, Etambutol, Streptomisin ve PAS uygulanan 4 vakada herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Gurup B'deki İzoniyaazid ve Etambutol kombinasyonu uygulanan 11 vakanın 3'ünde (% 27,2), İzoniyaazid, Etambutol ve Tiosemikanbazon kombinasyonu uygulanan 9 vakanın 7'sinde (% 77,7), İzoniyaazid, Etambutol ve Streptomisin kombinasyonu uygulanan 2 vakanın 2'sinde (% 100), İzoniyaazid, Etambutol ve PAS kombinasyonu uygulanan 3 vakanın 2'sinde (% 66,6) elektroensefalografik abnormalite saptanmıştır (Tablo-4, 9).

8-Abnormal elektroensefalogramların zemin aktivite ritmi 13 vakada (% 68,4) regüler, 6 vakada (% 31,6) irregülerdir(Tablo-10).

	Zemin Aktivite Ritmi				Zemin Aktivite Dalga Tipi					
	Regüler		İrregüler		Alfa		Beta		Alfa-Beta	
	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%	V.S.	%
GURUP A	3	15,8	2	10,5	3	15,8	-	-	2	10,5
GURUP B	10	52,6	4	21	11	57,9	2	10,5	1	5,2
TOPLAM	13	68,4	6	31,6	14	73,7	2	10,5	3	15,8

TABLO-10:Abnormal elektroensefalogramların zemin aktivitesi özelliklerine göre dağılımı

Tüm vakalara göre zemin aktivitesi regüler olanların oranı % 26,irregüler olanların ise % 12'dir.

Gurup A'daki 5 abnormal elektroensefalogramın 3'ü (% 60) regüler,2'si (% 40) irregüler zemin aktivite ritimlidir.

Gurup B'deki 14 abnormal elektroensefalogramın 10'u (% 71,4) regüler,4'ü (% 28,5) irregüler,zemin aktivite ritimlidir(Tablo-10).

Zemin aktivitesinin dalga tipi 14 vakada (% 73,7) Alfa,2 vakada (% 10,5) Beta ve 3 vakada (% 15,8) Alfa ve Beta karışımı tarzındadır.

Tüm vakalara göre zemin aktivitesi dalga tipi % 28 oranında Alfa,% 4 oranında Beta,% 6 oranında da Alfa ve Beta karışımıdır.

Gurup A'daki 5 abnormal elektroensefalogramın 3'ünün (% 60) zemin aktivitesi dalga tipi. Alfa,2 sinin (% 40) Alfa ve Beta karışımı,gurup B'deki 14 abnormal elektroensefalogramın 11'inin (% 78,5) Alfa,2 sinin (% 13,5) Beta ve 1 inin (% 7,1) Alfa ve Beta karışımıdır.

9 - Abnormal elektroensefalogramların lokalizasyonlarına göre dağılımında 4 vaka (% 21) diffüz,5 vaka (% 26,3) Bifrontal,2 vaka (% 10,5) Bilateral Pariyetal, 2 vaka (% 10,5) Bilateral Pariyeto-Oksipital,1 vaka (% 5,2) sol Frontal,1 vaka (% 5,2) sağ Pariyetal,1 vaka (% 5,2) sağ Fronto-Pariyetal ve 3 vaka (% 15,8) Sporadik Burst dağılımı göstermektedir.

Tüm vakalarda diffüz yaygınlık oranı % 8,Bifrontal lokalizasyon oranı % 10,Bilateral Pariyetal % 2,Bilateral Pariyeto-Oksipital % 4,sol Frontal % 2,sağ Pariyetal %4,sağ Fronto-Pariyetal % 2 ve Sporadik Burst oranı % 6 olarak saptanmıştır(Tablo-11).

LOKALİZASYON	GURUP A		GURUP B		TOPLAM	
	V.S	%	V.S	%	V.S	%
Diffüz	2	10,5	2	10,5	4	21
Bifrontal	1	5,2	4	21	5	26,3
Bilateral Pariyetal	-	-	2	10,5	2	10,5
Bilateral Par.-Oksipital	-	-	2	10,5	2	10,5
Sol frontal	-	-	1	5,2	1	5,2
Sağ Pariyetal	-	-	1	5,2	1	5,2
Sağ Fronto-Pariyetal	-	-	1	5,2	1	5,2
Sporadik Burst	2	10,5	1	5,2	3	15,8

TABLO-11:Elektroensefalografik abnormalitelerin lokalizasyonlarına göre dağılımı.

Gurup A'daki abnormal elektroensefalogramların 2 sinde (% 40) diffüz, 1 inde (% 29) Bifrontal, diğer 2 sinde (% 40) ise Sporadik Burst lokalizasyonları saptanmıştır.

Gurup b'deki abnormal elektroensefalogramların 2 sinde (% 13,5) diffüz, 4'ünde (% 28,5) Bifrontal, 1 inde (% 7,1) Bilateral Pariyetal, 2 sinde (% 13,5) Bilateral Pariyeto-Oksipital, 1 inde (% 7,1) sol Frontal, 2 sinde (% 13,5) sağ Pariyetal, 1 inde (% 7,1) sağ Fronto-Pariyetal ve 1 inde (% 7,1) Sporadik Burst lokalizasyon dağılımı saptanmıştır.

10 - Elektroensefalografik dalga tiplerinin dağılımında 4 vakada (% 21) yavaş dalga, 4 vakada (% 21) keskin dalga, 4 vakada (% 21) yavaş ve keskin dalga, 1 vakada (% 5,2) multiple diken, 1 vakada (% 5,2) yavaş dalga ve multiple diken, 3 vakada (% 15,8) keskin dalga ve diken dalga, 1 vakada (% 5,2) keskin dalga ve multiple diken, 1 vakada (% 5,2) da diken dalga ve multiple diken dalga tipleri saptanmıştır (Tablo-12).

Tüm vakalara göre yavaş dalga oranı % 8, keskin dalga oranı % 8, yavaş ve keskin dalga oranı % 8, multiple diken oranı % 2, yavaş dalga ve multiple diken oranı % 2, keskin dalga ve diken dalga oranı % 6, keskin dalga ve multiple diken oranı % 2, diken dalga ve multiple diken dalga oranı ise % 2 dir.

Gurup A'daki abnormal elektroensefalogramların 1 inde (% 20) yavaş dalga, 1 inde (% 20) keskin dalga, 2 sinde (% 40) yavaş ve keskin dalga, 1 inde (% 20) de di-

ken dalga ve multiple diken dalga tipleri saptanmış,diğer dalga tipleri ise görülmemiştir.

Gurup B'deki abnormal elektroensefalogramların 3 ünde (% 21,4) yavaş dalga,3 ünde (% 21,4) keskin dalga, 2 sinde (% 14,2) yavaş ve keskin dalga,1 inde (% 7,1) multiple diken,1 inde (% 7,1) yavaş dalga ve multiple diken,3 ünde (% 21,4) keskin dalga ve diken dalga,1 inde de (% 7,1) keskin dalga ve multiple diken dalga tipleri saptanmış,diğer dalga tipleri ise görülmemiştir (Tablo-12).

DALGA TİPİ	GURUP A		GURUP B		TOPLAM	
	V.S	%	V.S	%	V.S	%
Yavaş Dalga	1	5,2	3	15,8	4	21
Keskin Dalga	1	5,2	3	15,8	4	21
Yavaş ve Keskid Dalga	2	10,5	2	10,5	4	21
Multiple Diken	-	-	1	5,2	1	5,2
Yavaş Dalga ve Multiple Dik.	-	-	1	5,2	1	5,2
Keskin Dalga ve Diken Dalga	-	-	3	15,8	3	15,8
Keskin Dalga ve Multiple Di.	-	-	1	5,2	1	5,2
Diken Dalga ve Multiple Dik.	1	5,2	-	-	1	5,2

TABLO-12:Elektroensefalografik abnormal dalga tiplerinin dağılımı

11 - Gurup A'da olup abnormal elektroensefalogram gösteren 5 hasta özellik gösterdiklerinden ayrı ayrı açıklanacaktır (Tablo-13).

VAKA-1:

18 yaşında erkek hasta, sol orta zonda kaviteli infiltrasyon teşhisi ile tedaviye alındı ve Isoniyazid, Etambutol, Streptomisin kombinasyonu uygulandı. Lezyon derecesi ağır, balgamda asido-rezistan bakteri müsbettir.

Hastanın tedaviden önce çekilen Elektroensefalogram'ı abnormal idi (Tablo-14). Elektroensefalografi'de zemin aktivitesi irregüler, abnormal dalga tipi ise diffüz, yavaş ve keskin dalga tipindedir. TEDAVİDEN ÖNCE hastada epilepsi antededanı ve diğer Nörolojik belirtiler yönünden herhangi bir özellik saptanmadı. Tedavinin yirminci gününe doğru hastada Petit Mal ve Psikomotor Eki-valanlar başladı. Tekrarlanan ikinci elektroensefalografide zemin aktivitesi yine irregüler fakat abnormal dalga tipi diffüz, yavaş dalga ve multiple diken tipine değişti. Bunun üzerine hastaya uygulanan 600 miligram Isoniyazid, 300 miligram'a indirildi ve B6 vitamininin günlük dozu 8 miligram'a çıkarıldı. Tedaviye günde 2 adet Epdantoin Simple ilave edildi. Hastanın nöbetleri azaldı fakat tamamen kaybolmadı. 3 ay sonraki üçüncü elektroensefalografide zemin aktivitesi regüler oldu, abnormal dalga tipi ise bilateral temporal keskin dalga burst'u özelliğini aldı.

VAKA-2:

22 yaşında erkek hasta, her iki üst zonda kaviteli infiltrasyon teşhisi ile tedaviye alındı ve Isoniyazid, Etambutol, Streptomisin kombinasyonu uygulandı. Lezyon derecesi orta, balgamda asido-rezistan bakteri müsbettir.

VAKA-3:

11 yaşında erkek hasta,hiler adenopati teşhisi ile tedaviye alındı ve Bemiks draje ile beraber tek başına Isoniyazid uygulandı.Lezyon derecesi orta,balgamda asido-rezistan bakteri menfidir.

Vaka 2 ve Vaka 3 ün elektroensefalogramları tedaviden önce normaldi ve tedavi sırasında her ikisinde de Sporadik Burst tarzında abnormalite husule gelmiştir.Üçüncü ayda çekilen üçüncü elektroensefalogramlar tekrar normal bulunmuştur.

VAKA-4:

7 yaşında kız çocuğu,Hiler Adenopati teşhisi ile tedaviye alındı ve Isoniyazid,Etambutol,Streptomisin kombinasyonu uygulandı.Lezyon derecesi orta,balgamda asido-rezistan bakteri menfidir.

Tedaviden önce normal olan elektroensefalografide, tedavi sırasında Bifrontal yavaş dalga tipinde abnormalite husule gelmiştir.Üçüncü ayda çekilenelektroensefalogramda abnormalite kaybolmamış,fakat regresyon göstermiştir.

VAKA-5:

15 yaşında kız çocuğu,Tüberküloz Plörezisi teşhisi ile tedaviye alındı ve Isoniyazid,Etambutol,Streptomisin kombinasyonu uygulandı.Lezyon derecesi orta,balgamda asido-rezistan bakteri menfidir.

Tedaviden önceki elektroensefalogramı normal olan hastada tedavinin 20 inci günü aniden Grand Mal Konvülsiyonlar başladı.Hemen ikinci elektroensefalogram çekildi ve diffüz diken ve multiple diken dalga tipinde abnormalite

lite saptandı. Ertesi gün hasta Status Epileptikus'a girdi ve tedaviye rağmen kurtarılamayarak vefat etti.

Bu durumda gurup A'daki abnormal elektroensefalogramlı 5 vakanın 1 inde (% 20) tedaviden önce abnormal elektroensefalografik değişiklik vardı ve tedavi sırasında bu abnormalite ağırlaştı, üçüncü ayda da hafif regresyon gösterdi. 4 vakada (% 80) elektroensefalografi, tedaviden önce normaldi ve tedavi sırasında husule gelen elektroensefalografik abnormalite, 3 vakada tedavinin üçüncü ayında düzelme gösterdi. Beşinci vaka vefat etti. Bu nedenle tedavinin üçüncü ayında elektroensefalografik düzelme saptanma oranı % 80 olmaktadır (Tablo-13).

VAKA	TEDAVİDEN ÖNCE	TEDAVİDEN 1,5 AY SONRA	TEDAVİDEN 3 AY SONRA
1	Zemin aktivitesi irregüler. Diffüz yavaş keskin dalga	Zemin aktivitesi irregüler. Diffüz yavaş dalga ve multiple diken	Zemin aktivitesi regüler. Bifrontal Temporal keskin dalga
2	Normal	Sporadik Burst	Normal
3	Normal	Sporadik keskin dalga burst'u	Normal
4	Normal	Bifrontal yavaş dalga	Bifrontal dalga da regresyon
5	Normal	Diffüz diken ve multiple diken deşarjları	Vefat

TABLO-13: Gurup A'daki abnormal elektroensefalogramların seyri.

Elektroensefalografik abnormalite saptanan 19 vakanın 2 sinde (% 10,5) epileptik nörolojik belirtiler görülmüş olup bu oran, tüm vakalara göre % 4, gurup A'daki va-

kalara göre ise % 8 olarak saptanmıştır. Gurup B'de herhangi bir epilepsi belirtisi görülmemiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışma Izoniyazid tedavisi sırasında abnormal elektroensefalografik değişikliklerin husule geldiğine ilişkin çalışmaları desteklemektedir. Ancak saptanan bazı bulgular, diğer çalışmalarda saptanan bulgulardan çok farklı özellikler göstermiştir.

1-Birbuçuk ay aralarla elektroensefalografik çekimleri yapılan Gurup A'daki 25 hastanın 5'inde (% 20) elektroensefalografik abnormalite saptanmıştır. Bunlardan birinde (% 4) tedaviden önce de elektroensefalogram abnormaldi ve tedavi sırasında abnormalite arttı. Diğer 4 vakanın (% 16) 2'sinde abnormalite tedaviden önceki normal haline döndü, 1 vakada normal haline dönmekle beraber regresyon gösterdi. 1 vaka ise ikinci elektroensefalografi çekiminden bir gün sonra Status Epileptikus sonucu vefat etti.

Izoniyazid tedavisi sırasında saptanılan % 20 elektroensefalografik abnormalite oranı FABRE ve arkadaşlarının çalışmalarında saptadıkları % 22'lik oran ile, PIERON ve arkadaşlarının saptadıkları % 26,3'lük orana yakınlık, fakat ADDINGTON ve arkadaşlarının % 4 olan oranlarına göre büyük bir farklılık göstermektedir(12,31).

ADDINGTON ve arkadaşlarının saptadıkları bu düşük oranda çalışmanın eski tarihli (1954) oluşu yanında elektroensefalografik değerlendirmelerin gelişmesinin de etkisi olsa gerek.

Bir yıl ve daha uzun süre Izoniyazid tedavisi uygulanan Gurup B'deki 25 hastanın 14'ünde (% 56) elektroensefalografik abnormalite saptanmıştır.

Daha önce yapılan 4 sistemik çalışmanın üçü tedavinin ilk 1-3 ayına inhisar etmiş, ancak bir çalışma 6 ay tedavi gören hastalarda yapılmıştır. LAFONTAIN ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada elektroensefalografik abnormalite saptanma oranı % 11,1 olarak bildirilmiştir (12).

Bir yıl ve daha uzun süre Izoniyazid tedavisi uygulanan bir çalışmanın bu güne kadar yapılmamış olması nedeniyle bu çalışmada saptanılan % 56'lık oranı başka çalışmalarla kıyaslamak mümkün olmamıştır.

19 abnormal elektroensefalogramın 5'ine gurup A'da yani tedavinin ilk üç ayı sırasında, 14'üne (% 73,7) ise gurup B'de yani tedavinin bir yıl ve sonrasında rastlanmıştır.

Saptanan bu % 56'lık abnormalite oranı şu kanıyı belirtmektedir; Izoniyazid'e bağlı yan etkilerin çoğu genellikle tedavinin 4-6'ıncı haftasında husule geldiği halde elektroensefalografik abnormaliteler 3, hatta 6 aydan sonra husule gelmektedir.

2- Elektroensefalografik abnormalitelerin 10'u kadın hastalarda, 9'u (% 47,4) ise erkek hastalarda saptanmıştır.

Tüm kadın hastaların % 50'sinde, tüm erkek hastaların ise % 39'unda bu abnormalitelere rastlanmıştır.

Elektroensefalografik abnormalitelerin kadınlarda daha sık rastlanması sonucunu diğer sistematik çalışmalarda bu özellik belirlenmemiş olduğundan kıyaslamak mümkün olmamıştır.

3-Yaş dönemlerine göre elektroensefalografik abnormalitelerin 12'si (% 63,3) 11-30 yaşları arasında saptanmıştır.

Her yaş dönemindeki hasta sayısına göre yapılan oranlamada sıklık 0-10 ve 41 yaş sonrası yaş dönemlerinde bulunmuşsa da 0-10 yaş döneminde sadece 2 hastanın olması ve bunlardan birinde elektroensefalografik abnormalite saptanması çocuklardaki abnormalite sıklığına ilişkin kesin sonuca varılamamasına neden olmuştur. İki vakalık bir sayı ile müelliflerin çoğunluğunca benimsenen çocukların Isoniyazid'e dayanıklılık girişüne ilişkin kanaat belirtmekten kaçınmak uygun görülmüştür.

Yaş dönemlerinde elektroensefalografik abnormalite husule gelişmişliğine ilişkin literatür bilgisi olmadığından, saptanılan bulguları kıyaslamak mümkün olmamakla beraber varılan sonuç, elektroensefalografik abnormalitelerin 41 yaş sonraki yaş dönemlerinde daha sık rastlandığı şeklinde olmuştur.

4-Teshislerine göre dağılımda, elektroensefalografik abnormalitelerin çoğunluğunun (% 73,7) kaviteli infiltrasyonlu olduğu saptanmıştır. Bu sonucu da diğer çalışmalarda bulunmadığından kıyaslamak mümkün olmamıştır.

5-Lezyon derecesine göre dağılımda elektroensefalografik abnormalitelerin lezyon derecesi ağır olan hastalarda daha sık rastlandığı saptanmıştır. Diğer sistematik çalışmalarda bu özellik araştırılmamıştır.

6-Balgamda asido-rezistan bakteri bulunuşuna göre dağılımda elektroensefalografik abnormalitelerin çoğunluğunda bakteri müsbet olarak saptanmıştır. Diğer sistematik çalışmalarda bu özellik araştırılmamıştır.

7-Abnormal elektroensefalogramların uygulanan tedaviye göre dağılımında çoğunluk Izoniyazid-Etambutol-Tiosemikarbazon (% 77,7) ve az farkla Izoniyazid, Etambutol, PAS (% 66,6) üçlü kombinasyonlarında görülmüştür. Buna karşılık Izoniyazid-Etambutol (% 21,4) ve Izoniyazid, Etambutol, Streptomisin (% 31,6) kombinasyonlarında rastlanma sıklığı çok daha az bulunmuştur.

PIERON ve arkadaşlarına göre Izoniyazid-Etambutol ve Rifampisin kullananlarda elektroensefalografik abnormalite rastlanma oranı % 33,3, Izoniyazid, Streptomisin ve PAS kullananlarda ise % 18,5'dir(31).

FABRE ve arkadaşlarına göre Izoniyazid ve Protionamid kullananlarda elektroensefalografik abnormalite rastlanma oranı % 22'dir(12)

LAFONTAIN ve arkadaşlarına göre ise Etambutol ve Etionamid kullananlarda bu oran % 10'dur(12).

Bu çalışmada gerek PAS ve gerekse Tiosemikarbazon'un bulunduğu üçlü kombine tedavilerde elektroensefalografik abnormalite rastlanma oranının yüksek bulunması manidar olsa gerek.

Bilindiği gibi PAS ve Tiosemikarbazon gastro-intestinal sisteme toksik etkili ilaçlardır. Bunların kullanılışı sırasında muhtemelen B6 vitamini yetmezliği veya mevcut yetmezliği şiddetlendirme etkisi oluşmakta ve Izo-niyazid'e bağlı elektroensefalografik abnormaliteler daha sık husule gelmektedir. Şüphesiz bu görüşün ayrı bir çalışma konusu olarak araştırılması faydalı olacaktır.

8 - Abnormal elektroensefalogramlarda irregüler zemin aktivitesi % 31,6 oranında saptanmıştır.

FABRE ve arkadaşlarının çalışmalarında ise irregüler trase saptanmadığı bildirilmiştir (12).

9 - Abnormal elektroensefalogramlarda bilateral rejiyonal yaygınlık % 47,3, diffüz yaygınlık % 21 ve fokal lokalizasyon ise % 31,7 olarak bulunmuştur. Bilateral rejiyonal yaygınlık gösteren abnormalitelerden çoğunluk % 26,3 oranla Bifrontal lokalizasyonda saptanmıştır.

FABRE ve arkadaşları, fokal yaygınlığı ve sol Temporal lokalizasyonu daha sık bulduklarını, ancak bir vakada Frontal'e diffüz Bitemporal yaygınlık saptadıklarını bildirmişlerdir (12).

PIERON ve arkadaşları ise Bitemporal lokalizasyonu daha sık saptadıklarını bildirmişlerdir (31).

Bu çalışmada ancak grup A'daki bir vakada diffüz abnormaliteli, birinci ve ikinci elektroensefalogramlardan sonra üçüncü ayda çekilen ve regresyon gösteren üçüncü elektroensefalogramda Bilateral Temporal lokalizasyon saptanmıştır.

Bifrontal lokalizasyondan sonra diffüz abnormalite (% 21) sık olarak rastlanmıştır.

10 - Elektroensefalografik abnormal dalga tipine göre yavaş dalga, keskin dalga , yavaş ve keskin dalga tiplerine % 21 er oranda olmak üzere eşit miktarlarda rastlanmıştır (Tablo-12).

Daha önce yapılan sistemik 4 çalışmada ise yavaş dalga tipine çok sık rastlandığı bildirilmiştir (12,31).

11 - Elektroensefalografik abnormaliteler ile Epileptik klinik belirtiler arasında paralel bir ilişki saptanmamıştır. Elektroensefalografik abnormalite saptanan 19 hastanın 2 sinde (% 10,5) Epileptik belirtiler görülmüştür. Tüm hasta sayısına göre bu oran % 4 tür.

FABRE ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran % 9,9 olup, bu çalışmada saptanan orana yakınlık göstermektedir.

12 - Bu sistemik çalışmada elektroensefalografik abnormalitelerin sıklık oranlarının daha önce yapılan çalışmalardaki oranlardan yüksek bulunma nedenleri olarak şu ihtimaller ileri sürülebilir:

a) Güneydoğu yöresi halkında beslenme koşulları yetersizdir.

b) Konutsal yaşama koşulları genellikle halen iptidaidir.

c) Belki de Güneydoğu yöresi halkında Isoniyazid inaktivasyonu yönünden yavaş inaktivatör olanlar çoğunluktadır. Bu hususun da ayrı bir çalışma ile araştırılması gerekmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada belli başlı şu sonuçlara varılmıştır:

1 - Tüberkülozlu hastalarda antitüberkülo tedaviye başlamadan önce antesedanda Epilepsi olup olmadığı araştırılmalıdır. Anamnez yanında hastada bir Epilepsi pozisyonu olup olmadığı da saptanmalıdır. Bu hususta en büyük yardımcı elektroensefalografidir.

2 - Nörolojik klinik belirtilerle elektroensefalografik abnormalitelerin görülmesi arasında bir paralellik yoktur ve elektroensefalografik abnormaliteler, literatürdeki 4 sistematik çalışmanın aksine tedavinin ilk 3 ayından ziyade daha geç olarak husule gelmektedir. Bu nedenle muhtemel komplikasyonları önleme bakımından Izo-niyazid tedavisi uygulanan hastalarda tedavinin ilk 3 ayında, birbuçuk ayda bir defa, daha sonraları ise 3 ayda bir defa elektroensefalografik çekim uygulanmalıdır. Eğer elektroensefalogramda herhangi bir abnormalite husule gelir ve tedaviden önceki mevcut abnormalite ağırlaşırorsa muhtemel konvülziyonlara karşı antiepileptikler tedaviye eklenmelidir. Çünkü elektroensefalografik abnormalite gösterenlerin istikbaldeki nörolojik belirti yönünden riskleri, elektroensefalografik abnormalite göstermeyenlere göre çok daha yüksektir.

3 - Isoniyazid ile tedavi uygulanan hastalar her an Epilepsi riskine maruz kalabileceklerinden, Epilepsililer için tehlikeli olabilecek işlerden geçici bir süre için de olsa uzaklaştırılmalı veya gerekli tedbirlerin alınması için tavsiyelerde bulunulmalıdır.

4 - Verilen B 6 vitamini dozu hiç olmazsa 100 miligram Isoniyazid için 10 miligram olacak şekilde hatta daha fazla dozda ayarlanmalıdır.

5 - Aşağıdaki özelliklere haiz bulunan hastalarda elektroensefalografik abnormaliteler daha sık rastlandığından bu özellikteki hastalarda erken toksik etkinin saptanması için gerekli incelemelere daha çok önem verilmelidir:

- a) 41 yaştan sonraki yaş dönemlerinde olanlarda,
- b) Kadın hastalarda,
- c) Isoniyazid, Etambutol, Tiosemikarbazon veya Isoniyazid, Etambutol ve PAS kombinasyonları uygulananlarda,
- d) Lezyon derecesi ağır olanlarda,
- e) Teşhisleri kaviteli infiltrasyonlu olanlarda,
- f) Balgamda asido-rezistan bakteri müsbet olanlarda ve
- g) Konut ve beslenme olanakları yetersiz olanlarda.

ÖZET

Tüberküloz tedavisinde ilk başvurulmuş ilaç olan Isoniyazid'in beyin üzerindeki etkilerini elektroensefalografik bulgulara dayanarak saptıyabilmek amacıyla yapılan bu çalışmada antitüberküloz tedavi uygulanan 20 si kadın, 30 u erkek olmak üzere 50 hasta incelenmiştir.

Hastalar 2 guruba ayrılmış olup gurup A'daki 25 hastadan 24 ünde tedaviye başlamadan önce, tedaviden 1,5 ay ve 3 ay sonra olmak üzere üçer defa elektroensefalografik çekim yapılmıştır. Son 25 inci hasta, ikinci çekimden bir gün sonra Status Epileptikus tablosunu takiben vefat ettiğinden ancak 2 defa elektroensefalografi çekilebilmiştir.

Gurup B'de bir yıl ve daha uzun süredenberi devamlı antitüberküloz tedavi uygulanmakta olan 25 hasta incelenmiştir. Bu hastalarda birer defa elektroensefalografik çekim yapılmıştır.

Her iki guruptaki hastalarda temel ilaç olarak Isoniyazid kullanılmış ve 47 yetişkinde günde 600 miligram, 3 çocukta ise günde 300 miligramlık dozlar uygulanmıştır. Bir vakada Isoniyazid tek başına, 14 vakada Etambutol ile, 9 vakada Etambutol ve Tiosemikarbazon ile, 19 vakada Etambutol ve Streptomisin ile, 3 vakada Etambutol

ve PAS ile ve 4 vakada Etambutol, Streptomisin ve PAS ile kombine olarak uygulanmıştır.

Elektroensefalografik abnormalite saptanma oranı grup A'da % 20, grup B'de % 56, tüm vakalarda ise % 38 olarak bulunmuştur.

Elektroensefalografik abnormaliteler 41 yaştan sonrakilerde, kadınlarda, lezyon derecesi ağır, teşhisleri kaviteli infiltrasyonlu, balganda asido-rezistan makteri müsbet, Isoniyazid, Etambutol, Tiosemikarbazon veya Isoniyazid, Etambutol, PAS üçlü kombinasyon tedavisi uygulanan, konut ve beslenme olanakları yetersiz olanlarda daha sıklıkla rastlanmıştır.

LİTERATÜR

- 1 - AKKAYNAK, S.: Akciğer Tüberkülozunda Antibakteriyel Tedavi. Tüb. ve Tor., 7:5-6, 131-145, 1959.
- 2 - AKKAYNAK, S.: Tüberküloz. Ders notları, Ankara, 1973-1974
- 3 - AKSUĞUR, H., BAYGIN, R.: Tüberküloz Tedavisinde son durum. 8 inci Türk Tüb. Kong., 1967-1968.
- 4 - AKSUĞUR, H.: Tüberküloz tedavisinde major antibiyotiklerin durumu. 7 inci Türk Tüb. Kong., 430-454, 1965.
- 5 - ALASTAIR, H.C. and GUILFOYLE, P.: Pulmonary tuberculosis, isoniazid and cancer. Brit. J. Dis. Chest. LXIV:3, 141-149, 1970.
- 6 - AXT, F. et al.: Vitamin B metabolism and polyneuritis in INH therapy. Fortschr. Neurol., 24:369, 1956.
- 7 - BALCI, K.: Tüberkülozun ilâçla tedavisi. Diyar. Tıp Fak. Der. 1:3-4, 641-652, 1972.
- 8 - CARLTON, W. et al.: Isonicotinic acid hydrazide-induced spongy degeneration of the white matter in the brains of Pekin ducks. Amer. J. Path., 48: 91, 1966.
- 9 - COURSIGN, D.B.: Convulsive seizures in infants with pyridoxine-deficient diet. J. Amer. Ass., 154:406, 1954

- 10 - ÇINTAN, B.: Tüberküloz tedavisinde yüksek doz isoniazid ve bu hususta pyridoxine'in ehemmiyeti. Üçüncü Türk Tüb. Kong., 799-804, 1957.
- 11 - DUNCAN, J. T.: Nonthrombopenic purpura resulting from sensitivity to isoniazid. Am. Rev. Resp. Dis., 89:103-104, 1964.
- 12 - FABRE, CH., RULLIÈRE, R., MILOCHEVITCH, R., GEIER, S. et LETONTURIER, PH.: Surveillance électroencéphalographique de malades tuberculeux pulmonaires soumis a un traitement associant isoniazide et prothionamide (A propos de 50 malads) Rev. de Tub. et de Pneum., 6:829-842, 1967.
- 13 - FIRATLI, T., SAATÇI, H., UĞUR, P., DİNÇDOĞAN, K.: Antitüberkülo ilâçların tali tesirleri hakkında retrospektif bir etüd. Tüb. ve Tor., 20:4, 281-285, 1972
- 14 - FIRATLI, T., SAATÇI, A. H., UĞUR, P., ERSEVİM, P., ŞEN, M. N.: Isoniazid Allerjisi. Tüb. ve Tor., 13:3, 172-186, 1965.
- 15 - GOLDMAN, A. L. et al.: Isoniazid a review with emphasis on adverse effects. Chest, 62:71-77, 1972.
- 16 - GOOD, E. et al.: Rheumatic symptoms during tuberculosis therapy. Ann. Intern. Med., 63:5, 800, 1965.
- 17 - GÜLESEN, Ö.: Epidemiyoloji. Ayyıldız Matbaası, Ankara, 1973, 308-322.
- 18 - GÜVENER, A., CAFEROĞLU, M.: Isoniazid'e bağlı nörolojik komplikasyonlar. Tü. ve Tor., 10:1-2, 73-81, 1962.

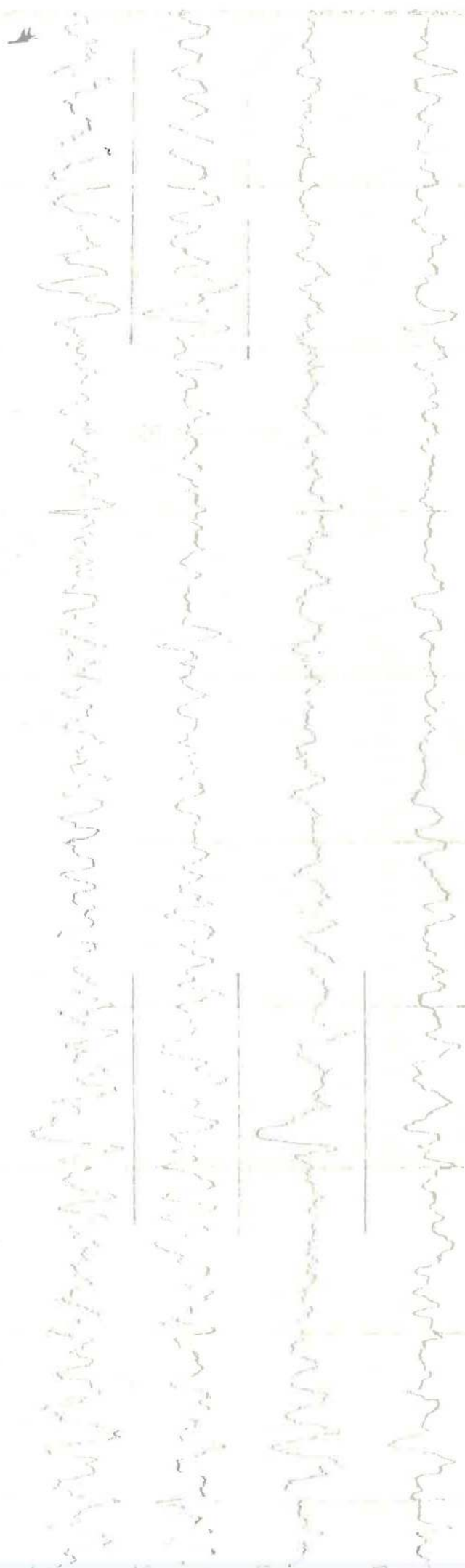
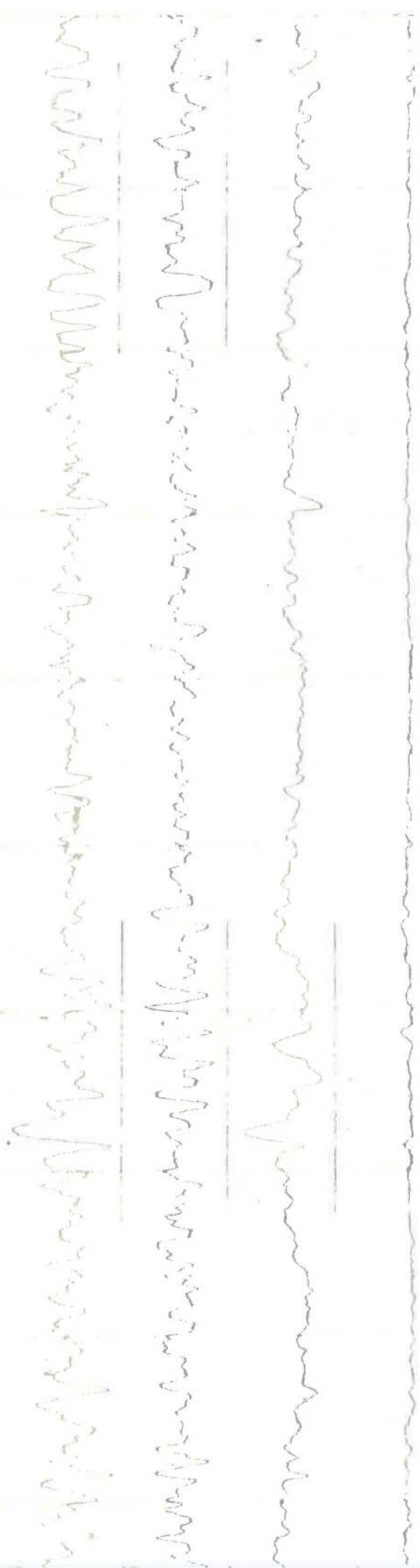
- 19 - JACKSON, S.L.O.: Psychosis due to isoniazid. Brit. Med. J., 2:743, 1957.
- 20 - JEANNE, C.: Intoxication aiguë par l'isoniazide. Presse méd., 73:51, 2933, 1965.
- 21 - KALBIAN, V.V.: Isonicotinic acid hydrazid hypersensitivity with prexial reaction: Report of a case. Tubercle, 35:221, 1954.
- 22 - KRAMER, W.: Cerebral complications following isoniazid administration. Acta. Tuberc. Scand., 38:51, 1960.
- 23 - LABRAM, C.L.: Gynecomasties et galactorrhées d'origine medicamenteuse. Concours méd., 87:6639, 1965.
- 24 - LEIBOLD, J.E.: The ocular toxicity of Ethambutol and its relation to dose. Ann. N.Y. Acad. Sci., 135:904, 1966.
- 25 - Mc CONNEL and CHEETMAM.: Polyneuritis due to isoniazid. Lancet, 263:959, 1952.
- 26 - MEYLER, L., HERXHEIMER, A.: Side effects of drugs. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1968, 243-245.
- 27 - MOMOMY, C.J. and PARMELEE, A.H.: Convulsions in young infants as a result of pyridoxine deficiency. J. Amer. Med. Ass. 154:405, 1954.
- 28 - MORALES, S.M., LINCOLN, E.M.: The effect of isoniazid therapy on pyridoxin metabolism in children. Am. Rev. Tuberc., 75:594, 1957.
- 29 - ÖZGEN, Z.S. ve ark.: Yeni tüberküloz ilâçları. Onuncu Türk Tüb. Kong., Ankara, 183-208, 1971

- 30 - PERREAU, P. et al.: Infiltrat pulmonaire avec éosinophilie au cours du traitement par l'isoniazide. Press. Méd., 63:1454, 1955.
- 31 - PIERON, R., GAUTIER, H., DUHURT, J. and KAUFFMANN, J. P.: EEG changes and antituberculosis treatment. Serv. Pneumol., Hop. Saint Antoine, Paris, 48:40, 2585-2591, 1972.
- 32 - SAATÇI, A. H., UĞUR, P., ÜLGENALP, İ.: Ethambutol tedavisiyle alınan ilk sonuçlar. 16:4, 237-242, 1968.
- 33 - SCHIRREN and BANDMANN.: Veber eine bernflich verursachte epidermale sensebilisierung durch isonikotinsanre hydrazide. Münch. Med. Wschr., 5:195, 1956.
- 34 - SUTTON, P. H. and BEATTIE, P. H.: Optic atrophy after administration of isoniazid. Lancet, 1:650, 1955.
- 35 - UZALP, M. A.: İsonicotinic Acid Hydrazid tedavisi esnasında husule gelen poliradikülo-nevrit vakaları (4 vaka). İzmir Devlet Hast. Mec. 2:2, 483-490, 1964.
- 36 - VARVAR, B. K.: Yeni görüşlerin ışığı altında epilepsi ve tedavisi. Tıp dünyası, 42:12, 583-611, 1969.
- 37 - VIDİNEL, İ.: Göğüs Hastalıkları. Ege Ü. Matb., İzmir, 1968, 206-207.
- 38 - WOOD, J. D. and PEESKER, S. J.: A correlation between changes in GABA metabolism and isonicotinic acid hydrazide induced seizures. Dept. Biochem., Univ. Saskatchewan, Saskatoon. Brain Res. (Amst.) 1972, 45:2, 489-498.

- 39 - WOOD, M.N.: Central nervous system complications during isoniazid treatment of pulmonary tuberculosis. T.B. Brit. J. Tuberc., 49:20, 1955.
- 40 - YERUSHALAMY, J.: Isoniazid, how much a carcinogen? Lancet, I:393, 1967.

ABNORMAL ELEKTROENSEFALOGRAFİK TRASELER

GRUP A



TRASE-1: M.A., yaş 18. Teşaviden önce. Zemin aktivitesi irregüler yüksek voltajlı
Alfa-Beta karışımı tarzında. Diffüz 4-6 cps yüksek voltajlı yavaş dalga
ve 1/2 sn. süreli keskin dalga Burst'u.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-1/b:Zemla aktiviteisi irregüler yüksek voltajla Alfa-Beta korrigim.
Düğümler 5-7-ene yavaş dalga aktivitelesi ve multiple elektrik.
Tedarikden 1,5 ay sonra.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-5

2-8

6-8

TRASE-1/c: Tedaviden 3 ay sonra. Zemin aktivitesi regüler 8-9 cps Alfa
tarzında. Bilateral Temporal 1/2 ve 1 sn. süreli 4-6 cps yüksek
voltage ile keskin dalga burst'u

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-2:H.O., yay 22. Zemin aktivitesi regüler Alfa-Beta karışımı, Yavaş ve
Kestir. Balga Sporadik Burst'u.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-3/a: G. 3. vas 7. Zemin aktivitoes regulier 8-9 cps Alfa. BiFrontel
3-4 cps yavas delga. aktivitoes. Redaktor 1,5 cps. 10000

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-3

6-8

TRASS-3/b: Bir evvelki treseye kiyasla bilateral frontal aktivasyonlardaki
yavaş dalga aktivitesinde regresyon. Tedviden 3 ay sonra.

1-3

44.

203
la aak

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-3

6-8

TRA32-4:K.B. Jceg 11. Zemin aktivitesini regullen 2-10 ops ALPa terzunda.
Keskiri dalga Bunst'u.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-5

2-3

6-3

REASON-512 A. 1. yes 15. Denim activities irregular 112a-Dote 112a-Dote
Generalized dikes to middle of 112a-Dote 112a-Dote.

GRUP B'DEKİ ABNORMAL TRASELER

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-5

2-3

5-5

TRABE-71-D, MAY 22, 1961, activated regular ball type 1150 barometer,
Sol Frontal lobular activity, 1150 barometer.

21

10

11

158

61

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-9:E.i.yaş 44.Zemin aktivitesi regüler 8-9 ops Alfa tarzında.
Bilateral Pariyeto-Oksipital keskin dalga faalliyeti.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-10:Z.G.,yaş 42.Zemin aktivitesi regüler 8-10 cps Alfa tarzında.
Bilateral Pariyetal keskin dalga.



TRASE-11:M.U.,yaş 24.Zemin aktivitesi irregüler 18-9 cps Alfa tarzında.
Bifrontal yavaş dalga faaliyeti.

1-3

3-5

1-7

5-7

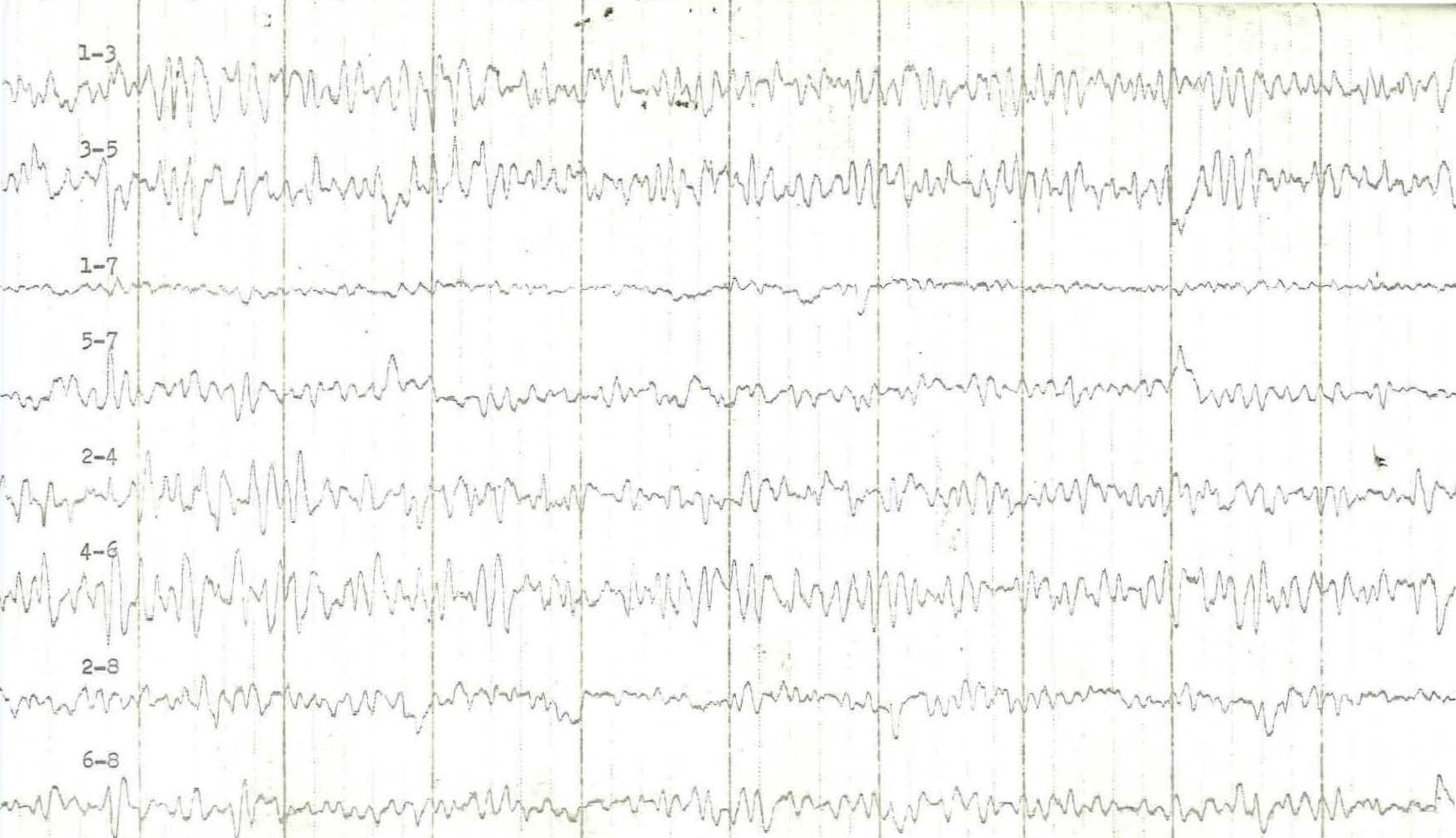
2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-12: S.A., yaşı 18. Zemin aktivitesi regüler 12-16 cps Alfa-Beta karışımı.
Diffüz 1/4-1/2 sn. süreli diken ve keskin dalga aktivitesi.



TRASE-13:F.B.,yaş 55.Zemin aktivitesi regüler 8-10 cps Alfa tarzında.
Diffüz keskin dalga deęarjları.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-14:M.B.,yaş 37.Zemin aktivitesi regüler 9-11 cps Alfa tarzında.
Sağ Fronto-Pariyetal diken ve keskin dalga.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-15:S.G.,yaş 26.Zemin aktivitesi irregüler düşük voltajlı Alfa tarzında.
Sağ Parietal diken ve keskin dalga.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-16:S.S.,yaş 24.Zemin aktivitesi irregüler 8-10 cps Alfa tarzında.
Bilateral Pariyetal 4-5 sn.sürekli multiple diken ve keskin dalga.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-17:N.Ö., yaş 20. Zemin aktivitesi irregüler 8-9 cps Alfa bandında.
Bifrontal yavaş dalga faaliyeti.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-18: N.Y., yaş 25. Zemin aktivitesi regüler 14-16 öps Beta tarzında.
Sporadik 1 sn. süreli multiple diken değeri.

1-3

3-5

1-7

5-7

2-4

4-6

2-8

6-8

TRASE-19: N.B., yaş 30. Zemin aktivitesi regüler 11-13 cps Alfa tarzında.
Bifrontal yavaş ve diken dalga faaliyeti.