

ZEHİRLENMELERDE ELİMİNASYON TEDAVİLERİ

ELIMINATION THERAPIES IN INTOXICATIONS

T.Rıfka EVRENKAYA, Enes Murat ATASOYU, Suat ÜNVER

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nefroloji Servisi, İstanbul

Zehirler, maruz kalındığında organizmaya zararlı olan, morbidite ya da mortalite oluşmasına yol açan maddelerdir. Burada , zehirlenmelerde ekstrakorporal tedavi yöntemlerinden yararlanma koşulları ve tedavi sonuçlarından bahsedilmiştir.

ALKALİ VE ASİD DİÜREZİN SAĞLANMASI

Alkali diürez ile salisilat, fenobarbital ve fenoksiasetat içeren herbisidlerin böbrek klirensleri artırılırken, bir yandan da eliminasyon yarı ömürleri azaltılır. Bu tedavinin en önemli komplikasyonları sıvı yüklenmesi, nonkardiyojenik akciğer ödemi (salisilatlarla), beyin ödemi ve elektrolit-asid-baz bozukluklarıdır. Bu nedenle hastaların plazma ilaç konsantrasyonları, idrar pH'ları, sıvı dengeleri, santral ven basınçları, elektrolitleri ve arteriyel kan gazları yakından monitorize edilmelidir. Ancak, günümüzde erken aktif kömür uygulamaları ile bu tür diürez tedavilerinin kullanımı hakkında şüpheler oluşmaya başlamıştır (1).

EKSTRAKORPORAL YÖNTEMLER

Yoğun bakım ünitelerinde yapılan destek tedavileriyle, zehirlenmelerin % 98'inde spontan iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, ekstrakorporal yöntemlerin kullanımı salisilat, metanol, etilen glikol, lityum , teofilin doz aşımalarında ve sedatif-hipnotik ilaç, endüstriyel ürün zehirlenmeleri ile sınırlı kalmıştır. Bu durumlarda, gerektiğinde hemodiyaliz, hemoperfüzyon tekniklerinden birisi seçilebilir. 1980 'lerde hemodiyaliz işlemi özellikle etilen glikol, lityum, metil alkol ve aspirin zehirlenmelerinde ; hemoperfüzyon işlemi teofilin, siklik antidepressan ve barbitürat zehirlenmelerinde kullanılmaktaydı. 1990'larda hemodiyaliz, sıklık sırasına göre lityum, teofilin, etilen glikol, aspirin , etanol ve metanol zehirlenmelerinde kullanılırken ; hemoperfüzyon sıklık sırasına göre teofilin, uzun etkili barbitüratlar, benzodiazepinler ve karbamezapin

zehirlenmeleri için kullanılmıştır. Her iki dekada bakıldığında, zehirlenmelerin tedavisinde ekstrakorporal tekniklerin artan bir sıklıkta kullanıldığı saptanmıştır (2,3)

UYGULAMA KRİTERLERİ

Zehirlenmelerde aşağıda belirtilen koşullarda hemodiyaliz veya hemoperfüzyon tedavisi düşünülmelidir (4,5,6):

1. Destek tedavisine karşın, hastanın genel durumunun kötüleşmesi,
2. Serebral (mid-brain) işlevlerin baskılandığını düşündüren hipotermi, hipotansiyon, hipoventilasyon belirtilerinin ortaya çıkması,
3. İlacın normal metabolizma yolunun bozuk olması (karaciğer, böbrek hastalığı gibi),
4. Toksik etkisini geç gösteren metanol, etilen glikol, paraquat gibi maddelerle zehirlenme oluşmuş ise,
5. Eğer ekstrakorporal tedavi yöntemleri zehirlenmeye neden olan ilacı endojen mekanizmalardan daha **hızlı** uzaklaştırılabiliyor ise,
6. Koma komplikasyonları (septisemi, pnömoni vb) oluşmaya başlamış ise,
7. Zehirlenmeye neden olan ilacın dağılım hacmi düşükse ve serum düzeyleri ile toksik belirtilerin şiddeti arasında pozitif korelasyon varsa,
8. Zehirlenmeye neden olan ilacın metabolitleri kendisinden daha toksik ise.

HEMODİYALİZ

Bir ilacın serbest fraksiyonuna ait konsantrasyonu ne kadar yüksek ve vücutta dağılım **hacmi ne** kadar düşük ise, o ilacın hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilmesi olasılığı o kadar yüksektir. Suda çözünen, hemodiyaliz membranlarından hızla geçebilen, **düşük** molekül ağırlıklı ilaçlarla oluşan zehirlenme .valiz

ilk tedavi seçeneğidir. Bu maddelere en uygun örnekler salisilatlar, lityum, etanol ve metanol'dür. Suda çözünen, ancak yüksek molekül ağırlıklı ajanlar diyaliz membranından daha zor geçtiklerinden, dolaşımdan daha zor uzaklaştırılırlar (7).

HEMOPERFÜZYON

Hemoperfüzyon kanın karbon, aktif kömür veya reçine içeren bir kartuştan geçirilme işlemidir. Proteine yüksek oranda bağlanan ve yağda çözünen ilaçlar kartuştaki kömür veya reçinede adhezyona uğrarlar ve böylece hemoperfüzyon ile daha kolay uzaklaştırılırlar. Eğer bir ilaç hemodiyaliz ve hemoperfüzyon ile eşit oranda dolaşımdan uzaklaştırılıyor ise, ilk yeğlenen tedavi şekli hemodiyaliz olmalıdır. Hemodiyalizden

Tablo 1. Hemofiltrasyonun hemodiyalize göre avantaj ve dezavantajları

Avantajları:

- Hemofiltrasyon ile homeostazisin idamesi daha kolaydır.
- Hemofiltrasyon ile hipotansiyona ve disequilibriuma rastlanmaz.
- Hemofiltrasyon ile sıvı dengesinin kontrolü daha kolaydır.
- Hemofiltrasyonda ekstrakorporal dolaşımdaki kanın hacmi daha düşüktür.
- Hemofiltrasyon kompleman sistemini aktive etmez.
- Hemofiltrasyon pahalı ekipmana ve yetişmiş personele gereksinim duymaz.
- Hemofiltrasyonda orta-ağır moleküllerin klirensi daha yüksektir.

Dezavantajları:

- Her iki yöntemde de antikoagülasyon zorunludur.
- Her iki yöntemde de vasküler giriş yolu sorunu vardır.
- Personel hemofiltrasyon işlemine genellikle yabancıdır.
- Hemofiltrasyonda düşük molekül ağırlıklı maddelerin klirensi düşüktür.
- Hemofiltrasyon hiperkatabolik hastaların azot dengesini sağlayamaz.

Tablo 2. Ekstrakorporal teknikler ile uzaklaştırılan ilaçların kinetik özellikleri

Hemodiyaliz	Hemoperfüzyon	Hemofiltrasyon
Molekül ağırlığı < 500 Suda erirler Dağılım hacimleri düşüktür Plazma proteinlerine az bağlanırlar Klirensleri < 4 ml/dk/kg	Aktif kömür tarafından tutulurlar Dağılım hacimleri düşüktür Plazma proteinlerine az bağlanırlar Klirensleri < 4 ml/dk/kg	Molekül ağırlıkları < 40,000 Dağılım hacimleri düşüktür Klirensleri < 4 ml/dk/kg

farklı olarak, hemoperfüzyonda diyaliz solüsyonu kullanılmaz. Genellikle 3 saatten uzun süren hemoperfüzyon etkin değildir. Kartuşlar 2-3 saat içinde temizlenecek madde tarafından sature hale getirilir. En önemli handikapları hemoperfüzyon kartuşunun maliyetinin yüksek olması, yüksek maliyet ve eksik eğitim nedeniyle hemoperfüzyon tedavisinin başlatılmasının gecikmesidir. Her iki ekstrakorporal yöntem karşılaştırıldığında, hemoperfüzyonun hemodiyalizden çok da üstün olmadığı ortaya konmuştur (6,8). Ancak, mantar zehirlenmelerinde reçine içeren kartuşların kullanıldığı hemoperfüzyon işlemiyle hemodiyalizden daha başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (9).

PERİTON DİYALİZİ

Akut periton diyalizi zehirlenmelerde kullanılmayan bir tekniktir. İlaçlar bu teknikle çok yavaş uzaklaştırılır. Antikoagulan kullanılmaması ve ayrıntılı ekipman gerektirmemesi bu tekniğin avantajlarıdır. Ancak, hiçbir periton diyaliz tekniği ile hemodiyalizdeki ilaç klirensine ulaşamaz. Hemodiyalizin kontrendike olduğu hastalarda sınırlı da olsa, denenebilir (10).

YAVAŞ-SÜREKLİ HEMODİYALİZ YÖNTEMLERİ

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde, mobilizasyonu güç ve çeşitli yaşam sürdürme aygıtlarına bağımlı (respirator vb) hastaların tedavisinde kullanılırlar. Uygulamaları basittir ve sıvı-solut uzaklaştırılması sürekli olarak hemodinamik dengenin korunmasının yaşamsal önem taşıdığı hastalarda yeğlenir. Bu tedavi tekniği sıvı uzaklaştırılmasının (ultrafiltrasyon) ön planda olduğu konveksiyon temeline dayanan tedaviler ve klirensin ön planda olduğu difüzyon temeline dayanan tedavilerden oluşmaktadır (1,12,13).

DİFUZYON TEMELİNE DAYANAN TEDAVİLER

Difüzyon temeline dayanan sürekli arteriyovenöz veya venovenöz hemodiyaliz işleminde bir infüzyon

Tablo 3. Ekstrakorporal tekniklerin komplikasyonları

Tüm işlemlerde görülen komplikasyonlar

- Hipotansiyon
- Kan kaybı
- Hematomlar
- Hava embolisi
- Kateter komplikasyonları
- Metabolik dizeqilibrum
- Kanama diskrazileri (antikoagulyasyona bağlı)

Hemoperfüzyona özgü komplikasyonlar

- Trombositopeni
- Lökopeni
- Hipokalsemi

Plazmafereze özgü komplikasyonlar

- Koagulyasyon faktörlerinde azalma
- Trombositopeni
- Fatal aritmiler
- DIC
- Parestizi, tetani, senkop
- Tromboembolizm
- Anafilaksi
- ARDS

pompası ile hemodiyalizörün diyalizat kompartmanına sürekli periton diyaliz solüsyonu verilmesidir. Bu yöntem zehirlenmelerin tedavisinde kullanılmaz.

KONVEKSİYON TEMELİNE DAYANAN TEDAVİLER

A. Sürekli Arteriyovenöz Hemofiltrasyon :

Küçük yüzey alanı olan bir hollow-fiber hemofiltresinin kullanıldığı, arter basıncından yararlanılan ve pompa kullanılmayan bir tekniktir. Femoral arterden alınan kan filterden geçtikten sonra santral bir vene geri verilir. Filtrenin kan ve ultrafiltrat kompartmanları arasında oluşan basınç gradienti yardımı ile plazma suyu filtre edilir ve oluşan ultrafiltrat bir torbada toplanır. Bu konvektif işlem sırasında solutler de torbaya geçerler. Burada hem üre ve hem de su klirensi 10 ml/dk düzeyindedir. Solut klirensi ultrafiltrasyon hızına bağlı olduğundan, yeterli temizlenme için aşırı miktarda ultrafiltrasyon yapılmalıdır. Bu nedenle hastaya sıvı replase edilmeli ve ayrıca koagulyasyona engel olmak için sürekli heparin infüzyonu yapılmalıdır.

B. Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon :

Bu teknikte santral bir vene yerleştirilen çift lümenli bir hemodiyaliz kateteri ve kan pompası

kullanılır. Onun dışında, yöntem arteriyovenöz uygulamanın aynısıdır.

Bu iki yöntemle, özellikle sıvı retansiyonunun hakim olduğu hastalıklar tedavi edilir. Ayrıca hemodiyaliz ve hemoperfüzyona üstünlüğü, molekül ağırlığı görece büyük olan solut klirensinin (aminoglikozidler, Al-desferoksamin, Fe-desferoksamin) yüksek olmasıdır. Proteine bağlı maddelerin eliminasyonu için uygun bir teknik değildir. Bu iki tekniğin , kısa süreli teknikler olan hemodiyaliz ve hemoperfüzyona üstünlüğü, tedavi sonrası rebound riski taşıyan toksinlerin eliminasyonunda başarılı olmasıdır. Bu yöntemler ile lityum, metanol, etanol, etilen glikol, vankomisin, aminoglikozidler ve N-asetilprokainamid elimine edilebilmektedir. En çok umut veren tedavi alanının demir intoksikasyonu olduğu ifade edilmektedir (14). Sürekli hemofiltrasyonun hemodiyalize göre avantaj ve dezavantajları Tablo 1 'de belirtilmiştir (15).

PLAZMAFEREZ

Plazmaferez yöntemi hemodiyalize benzeyen, antikoagulyasyona ve belli bir kan akım hızına gereksinim duyan ; immün komplekslerin, proteine bağlı toksinlerin, otoantikörlerin, yüksek molekül ağırlıklı solutlerin eliminasyonunu sağlayan bir tekniktir (16). Plazmaferez işleminde plazma ile kanın şekilli elemanları ayrılır ve bu işleme primer filtrasyon adı verilir. Bu işlemi takiben basit plazma değişimi, çift filtrasyon veya absorpsiyon gibi üç değişik teknikle plazmaferez işlemi sürdürülür. Plazmaferezin klinik kullanım alanları içine intoksikasyonlar da girmektedir. En önemli komplikasyonu antikoagulyasyona bağlı fatal aritmilerdir. Anektodal olarak bazı toksinlerin plazmaferez ile elimine edilebileceği bildirilmiştir. Vinkristin, inorganik cıva, tiroksin, mantar toksinleri (orellanus, amanita), teofilin, antitimosit globulin, digoxin-antikör kompleksi, difenilhidantoin, dapson, propoksifen, karbamezapin bu maddelere örnektir. Plazmaferez ile hemoperfüzyonun kombine edildiği "plazma perfüzyonu" tekniği metilparation zehirlenmesinde kullanılmıştır (17).

EKSTRAKORPORAL TEKNİKLERİN SEÇİMİ VE KOMPLİKASYONLARI

İlaçların kinetik özelliklerine göre seçilmesi gereken ekstrakorporal teknikler Tablo 2'de (18) ve komplikasyonları Tablo 3'de belirtilmiştir. Hangi ilaçlara ait zehirlenmelerde, hangi ekstrakorporal yöntemin seçileceği önemlidir. Hemodiyaliz ile uzaklaştırılan ilaçlar Tablo 4'de, hemoperfüzyon ile elimine edilen ilaçlar Tablo 5'de belirtilmiştir (5).

Tablo 4. Hemodiyaliz ile uzaklaştırılan ilaç ve kimyasal maddeler (Alfabetik dizin)

Amobarbital	Izokarboksazid	Sefadroksil
Alkil fosfat	İzoniazid	Sefaleksim
Amanitin	İzopropanol	Sefaloridin
Amantadin	Kafur	Sefalotin
Amfetamin	Kanamisin	Sefamandol
Amikasin	Kaptopril	Sefasetril
Aminofilin	Karbamezapin	Sefazolin
Amoksisilin	Karbenisilin	Sefiksim
Ampisilin	Karbon monoksit	Sefinenoksim
Anilin	Karbromal	Sefoksitin
Aprobarbital	Kinin	Seforanid
Arsenik	Klor	Sefotiam
Asebutolol	KJoral hidrat	Sefradin
Asetaminofen	Kolistin	Sefroksadin
Asetilsalisilik asit	Kolşisin	Sefsulodin
Asetofenetidin	Kromik asid	Seftazidim
Aseton	Kurşun	Sefuroksim
Asiklovir	Lityum	Sekobarbital
Asipimoks	Mannitol	Siklobarbital
Atenolol	Meprobamat	Siklofosfamid
Azlosilin	Mesillinam	Sikloserin
Aztreonam	Metakualon	Silastatin
Barbital	Metanol	Simetidin
Basitrasin	Metil-cıva kompleksi	Siprofloksasin
Boratlar	Metildopa	Sisomisin
Borik asid	Metilprednizolon	Sodyum
Bredinin	Metilsalisilat	Sodyum klorat
Bretilyum	Metiprilon	Sodyum sitrat
Brom	Metoprolol	Sotalol
Butabarbital	Metosüksimid	Streptomisin
Clavulanik asit	Metronidazol	Stronsiyum
Demeteon sulfoksit	Mezlosilin	Sulfonamidler
Dibekasin	Moksalaktam	Temosilin
Dimetoat	Nadolol	Teofilin
Dinitro-o-krezol	N-asetilprokainamid	Tetrasiklin
Diquat	Neomisin	Tikarsilin
Etambutol	Netilmisin	Tinidazol
Etanol	Nitrofurantoin	Tiyoller
Ethiamat	Ornidazol	Tiyosiyanat
Etilen glikol	Paraldehid	Tobramisin
Etosüksimid	Paraquat	Tokainid
Fenobarbital	Penisilin	Toluen
Flor	Pentobarbital	Tranilsipromin
Florositozin (5-FC)	Piperasilin	Trikloretilen
Florourasil (5-FU)	Potasyum	Valproik asit
Folik asid	Potasyum dikromat	Yılan zehiri
Fosfat	Potasyum klorat	
Fosfomisin	Praktolol	
Galamin	Primidon	
Gentamisin	Prokainamid	
Glutetimid	Propranolol	
tmipenem	Ranitidin	
tyod	Salisilik asit	

Tablo 5. Hemoperfüzyon ile uzaklaştırılan ilaç ve kimyasal maddeler (Alfabetik dizin)

Amobarbital	Kloral hidrat
Amanitin	Kloramfenikol
Aminofilin	Klordan
Ampisilin	Klorokin
Asetaminofen	Klorpromazin
Asetil salisilik asid	Kolşisin
Butabarbital	Meprobam
Dapson	Metakualon
Demeton sulfoksid	Metil salisilat
Difenhidramin	Metilparation
Digoksin	Metiprilon
Dimetoat	Metsüksimid
Diquat	N-asetil prokainamid
Doksorubisin	Nitrostigmin
D-propoksifen	Organofosfatlar
Etiklorvinol	Paraquat
Etilen oksid	Paration
Falloidin	Pentobarbital
Fenilbutazon	Poliklorlu bifeniller
Fenobarbital	Prokainamid
Fenoller	Promazin
Gentamisin	Prometazin
Glutetimid	Salisilik asit
Heksabarbital	Sekobarbital
Izoniazid	Simetidin
Karbon tetraklorür	Teofilin
Karbromal	Tiabendazol
Karmustin	Tiopental
Kinalbital	Trikloretanol
Kinidin	Vinalbital
Klindamisin	

KAYNAKLAR

1. Garrettson LK, Geller RJ. Acid and alkaline diuresis : When are they of value in the treatment of poisoning ? *Drug Saf* 1990; 5: 220-232.
2. Litovitz T, Veltri JC. The role of hemoperfusion and hemodialysis in toxicology. *Am J Emerg Med* 1988; 6: 80.
3. Litovitz TL, Holm KC, Clancy C . 1992 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 494-555.
4. Rommes JH. Haemoperfusion, indications and side effects. *Arch Toxicol* 1992; (Suppl-15): 40-49.
5. Winchester JF . Poisoning : Is the role of nephrologist diminishing ? *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 171-183.
6. Tokgöz B, Utaş C. Zehirlenmelerde diyaliz ve hemoperfüzyon. In: Akpolat T,Utaş C, eds. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. Anadolu Yayıncılık, Kayseri 2001: ss 312- 317.
7. Gwilt PR, Perrier D. Plasma protein binding and distribution characteristics of drugs as indices of their hemodialyzability. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 154-161.
8. Cutler RE, Forland SC,Hammond JPG et al. Extracorporeal removal of drugs and poisons by hemodialysis and hemoperfusion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1987; 27: 169-191.
9. Evrenkaya TR, Atasoyu EM. Mantar zehirlenmelerinde ekstrakorporeal tedaviler. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001; 10(1): 14-18.
10. Shannon M. Extracorporeal drug removal. II Other methods. *Clin Toxicol Rev* 1990; 12(9): 1-2.
11. Golper TA, Bennett WM. Drug removal by continuous arteriovenous haemofiltration : A review of the evidence in poisoned patients. *Med Toxicol Adverse Drug Experience* 1988 ; 3: 341-349.
12. Bressolle F,Kinowski JM et al. Clinical pharmacokinetics during continuous haemofiltration. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 457-471.
13. Annsoy T. Yavaş-süreklı hemodiyaliz yöntemleri. In: Akpolat T,Utaş C, eds. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. Anadolu Yayıncılık, Kayseri 2001: 103-106.
14. Banner W, Vernon DD, Ward R. CAVH in experimental iron intoxication. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30: 355.
15. Horton M W, Godley PJ. Continuous arteriovenous hemofiltration: An alternative to hemodialysis. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 1361-1368.
16. Akpolat T,Öztürk M. Plazmaferez. In: Akpolat T,Utaş C, eds. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. Anadolu Yayıncılık, Kayseri 2001: ss 107-108.
17. Cnzhnikov EA, Yasoslavsky AA et al. Plasma perfusion through charcoal in methylparathion poisoning. *Lancet* 1977; 1: 38-39.
18. Pond SM. Extracorporeal techniques in the management of poisoned patients. *Med J Aust* 1991; 154:617-622.