

# Karbamazepin İntoksikasyonunda Karbon Hemoperfüzyon mu Yüksek Etkinlikli Hemodiyaliz Uygulaması mı?: Bir Olgu Sunumu

## *Charcoal Hemoperfusion vs. High Efficiency Hemodialysis in Carbamazepine Intoxication: A Case Report*

### ÖZ

Karbamazepin oldukça sık kullanılan bir anti-epileptik ajandır. İntoksikasyon durumunda komaya kadar ilerleyebilen nörolojik semptomlar, kardiyak aritmiler, solunum depresyonu ve nistagmus gibi göz bozuklukları görülebilir. Spesifik bir antidotu olmadığı için genellikle destek tedavisi gerekir. Yüksek oranda proteine bağlı bulunması nedeniyle konvansiyonel hemodiyaliz ile temizlenmesi beklenmez ve karbon hemoperfüzyon standart bir tedavi yaklaşımıdır. Bu olgu sunumu ile 23 yaşında bipolar bozukluk tanısı bulunan kadın hastanın intihar amaçlı aldığı yüksek doz karbamazepin ile intoksikasyonunun yüksek etkinlikli hemodiyaliz ve karbon hemoperfüzyon ile başarılı tedavisi ve bu iki yöntemin birbiri ile karşılaştırılması üzerinde durulmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Karbamazepin, İntoksikasyon, Hemodiyaliz, Hemoperfüzyon

### ABSTRACT

Carbamazepine is a commonly used antiepileptic agent. Neurological abnormalities which can progress to coma, arrhythmias, respiratory depression and eye abnormalities such as nystagmus are seen in an intoxication setting. There is no specific antidote for the treatment of carbamazepine intoxication and supportive therapy is generally recommended. Carbamazepine is not removed through conventional hemodialysis as it highly bound to proteins. Charcoal hemoperfusion has been reported as the standard effective treatment method. Herein we report a 23-year-old woman with high dose carbamazepine overdose treated with high efficiency hemodialysis and charcoal hemoperfusion. We also discuss a comparison of the methods used for carbamazepine intoxication.

**KEY WORDS:** Carbamazepine, Intoxication, Hemodialysis, Hemoperfusion

### GİRİŞ

Karbamazepin son yıllarda bipolar hastalık tedavisinde duygudurum dengeleyici özelliğinden dolayı sık reçetelendirilen bir antiepileptik ajandır. Karbamazepinin tedavi dozu 15-25 mg/kg'dır ve serum karbamazepin düzeyinin 4-12 µg/ml arasında tutulması hedeflenir. Karbamazepin toksik etkisini merkezi sinir sistemini baskılayarak, antikolinerjik etki göstererek ve trisiklik anti-depresan benzeri yapısı nedeniyle konvülsiyon ve kalpte ileti bozukluğu oluşturarak gösterir. Yüksek oranda proteine bağlı olması ve spesifik antidotunun bulunmaması nedeniyle klasik hemodiyaliz metodlarıyla kandan temizlenmesi beklenmemektedir. Bu nedenle genellikle karbon hemoperfüzyon,

sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon veya plazma değişimi uygulanmaktadır. Bu yazıda karbamazepin intoksikasyonu sebebiyle bilinci kapalı olarak başvuran ve karbon hemoperfüzyon sonrasında High-flux membran ile yüksek etkinlikli hemodiyaliz ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir olgu sunulmaktadır.

### OLGU SUNUMU

23 yaşında 3 yıldır bipolar duygudurum bozukluğu nedeniyle izlenmekte olan kadın hasta intihar amaçlı 40 tablet Tegretol® (Karbamazepin 400mg) içtikten sonra evde yakınları tarafından bilinç kapalı olarak bulunmuş ve Acil Servis'e getirilmişti. Acil Servis başvurusunda Glasgow koma skalası (GKS) 3/15 olan hasta entübe edildi.

**Arzu KAHVECİ<sup>1</sup>**  
**Zeynep KUBİLAY<sup>2</sup>**  
**Ebru AŞICIOĞLU<sup>1</sup>**  
**Hakkı ARIKAN<sup>1</sup>**  
**Mehmet KOÇ<sup>1</sup>**  
**Serhan TUĞLULAR<sup>1</sup>**  
**Çetin ÖZENER<sup>1</sup>**

- 1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 12.07.2010

Kabul Tarihi: 17.12.2010

Yazışma Adresi:

**Arzu KAHVECİ**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel : 0 216 327 10 10

E-posta : drarzukahveci@yahoo.com

Hastanın fizik muayenesinde pupiller izokorik, midriatik, derin tendon refleksleri bilateral eşit olarak alındı ve lateralizasyon bulgusu saptanmadı. Kan basıncı 115/80 mmHg, nabız sayısı 68/dk ritmik, solunum sayısı 22/dk, vücut ısısı 35.1 C olarak saptandı. EKG incelemesinde sinüs ritminde 76/dk, PR:162 ms, QRS:106 ms, QT/QTc 376/407 ms olarak ölçüldü. Sol frontal bölgede ekimozu olması nedeniyle çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografi incelemesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Acil serviste yaklaşık 1000 cc İzotonik, 1000cc %5 Dekstroz ve 130 mEq NaHCO<sub>3</sub> verilen hastaya eş zamanlı nazogastrik katater takılarak gastrik lavaj yapıldı ve sonrasında 50 g aktif kömür verildi.

Dahili Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavisine devam edilen hastaya burada 250 cc/saat İzotonik IV infüzyon ve 50 g aktif kömür 4 saatte bir nasogastrik yoluyla verilmek üzere tedavisine devam edildi. Hastanın gönderilen kan incelemelerinde lökosit 12400/mm<sup>3</sup> Hemogloblin 11,8 g/dL trombosit 219000/mm<sup>3</sup>, Kan Üre Nitrojeni 7,9 mg/dL, Kreatinin 0,5 mg/dL, Sodyum 137 mEq/L, Potasyum 5,0 mEq/dL, Kalsiyum 7,6 mg/dL, Fosfor 2,8 mg/dL, AST 20 U/L, ALT 13 U/L, GGT 25U/L, ALP 86 U/L olarak saptandı. Arteryal kan gazında pH 7,33 pCO<sub>2</sub> 43,1 pO<sub>2</sub> 215, HCO<sub>3</sub> 22,6, SO<sub>2</sub> %99,7 olarak saptandı. Serum karbamazepin düzeyi 46,59 µg/ml (Normal değer 4-10 µg/ml, toksik doz: >15 µg/ml) olarak saptandı. Bunun üzerine hastaya sağ femoral geçici hemodiyaliz katater takılarak önce 3 saat 150 ml/dk kan akım hızıyla karbon hemoperfüzyon (Adsorba 150 C, Gambro) yapıldı. Kontrol edilen karbamazepin düzeyinin 19,9 µg/ml olarak saptanması üzerine mevcut imkanlar doğrultusunda high-flux membran (F80 Fresenius) ile 4 saat 300 ml/dk kan akım hızı, 500 ml/dk diyalizat akım hızı ile hemodiyaliz yapıldı. Bu tedavi ile olabilecek hipofosfate mi, alkaloz, hafif trombositopeni komplikasyonları açısından takip edildi. Hemodiyaliz esnasında hipoglisemi riski olması sebebiyle sık aralıklarla kan şekeri izlemi yapıldı. Elektrolit izleminde serum kalsiyum düzeyi 6,2 mEq/L saptanan hastaya 4 ampul intravenöz (IV) kalsiyum verildi. Hemodiyaliz sırasında kasılmaları olan hastaya Midazolam 5mg/saat infüzyon başlandı

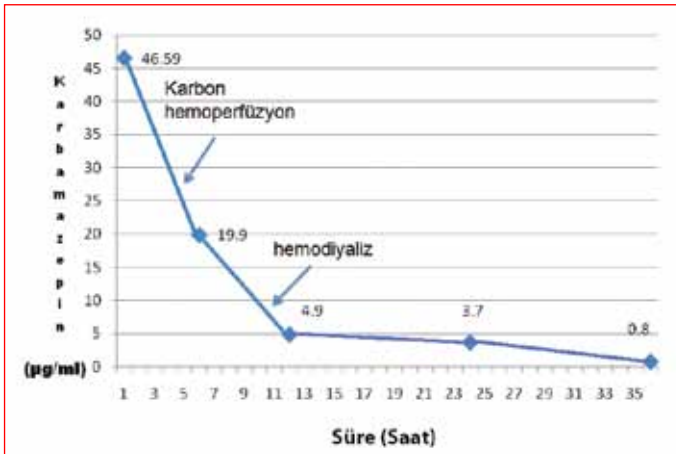
ve aralıklı olarak 1-2 mg Midazolam IV puşe yapılmasına rağmen kasılmaları düzelmeyen hasta kurarize edilerek mekanik ventilasyon desteğine devam edildi. Sonraki gün hastanın bilinci açıldı, GKS 15/15, kan basıncı 110/60 mmHg, nabız sayısı 103/dk, solunum sayısı 22/dk olarak saptandı. Hemodiyaliz sonrasında kan karbamazepin düzeyi 4,9 µg/ml olarak saptandı. 4 saatte bir 50 gr aktif kömür tedavisine 3 gün devam edilerek 3.gün kan karbamazepin düzeyinin yine normal sınırlarda saptanması üzerine tedavi sonlandırıldı (Şekil 1). Yoğun bakım takibinin 3. gününde ekstübe olan hasta mevcut hastalığının tedavisi için Psikiyatri Servisi'ne devredildi.

## TARTIŞMA

Karbamazepin intoksikasyonunda klinik bulgular alınan doz ve serum karbamazepin düzeyi ile ilişkilidir. Klinik bulgular çoğunlukla nörolojiktir. Ancak klinik bulgular ilacın gecikmiş ve değişken emilimi nedeniyle sonradan ortaya çıkabilir. Karbamazepin ile akut zehirlenme durumlarında ataksi, nistagmus, midriyazis, oftalmopleji, sinüs taşikardisi, atriyum ventrikül bloğu, EKG'de PR, QRS ve QT uzaması, konvülsiyon, miyoklonus, hipertermi, koma ve solunum durması görülebilen hiponatremi ve hipopotasemi, hepatit, nötropeni, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi, ekfoliatif dermatit ise daha çok kronik zehirlenmede gelişen bulgulardır. 307 karbamazepin intoksikasyonunun incelendiği bir çalışmada %13 oranında ölüm bildirilmiştir (1). Ciddi nörolojik bulgular genellikle 50 mg/kg'dan daha yüksek doz alımlarda görülmektedir (2). Bizim hastamızda alım dozu 300 mg/kg idi ve hastamız beklenen santral sinir sistemi depresyonu nedeniyle erken dönemde solunum yolunu korumak için entübe edildi ve erkenden eliminasyon metodlarına başlandı.

Karbamazepin başlıca hepatik yolla metabolize olur. Böbrek yoluyla atılım sadece %1-3 oranında gerçekleşmektedir. Ağızdan alınan karbamazepin yaklaşık %70-95 oranında emilir ancak ilacın kendisinin gastrointestinal motiliteyi inhibe edici özelliği bulunmasından dolayı emilimi yavaş olmaktadır. Kontrollü salınım tableti alımında emilim daha da yavaş olmakta ve tepe serum noktası alımdan dört gün sonraya kadar uzayabilmektedir. Lipofilik olması nedeniyle geniş dağılım hacmine sahiptir. Kanda %80-85 oranında proteine bağlı olarak bulunur ve karaciğerde aktif metabolitlerine metabolize olur. İlacın hem kendisi hem de aktif epoksit metaboliti toksik etkilerinden sorumludur. Santral sinir sistemi ve kardiyak yan etkileri sodyum kanallarının blokajı ve antikolinerjik etkileri sonucunda gerçekleşir.

Karbamazepin intoksikasyonunda nörolojik ve kardiyak bulguların ciddiyeti hastanın etkili eliminasyon yöntemlerine olan ihtiyacını belirler ve bu noktada nefrologlara iş düşmektedir. Karbon hemoperfüzyon, ağızdan ya da nasogastrik yolla verilen aktif kömüre rağmen klinik olarak kötüleşen hastalar, gastrointestinal hipomotilite nedeniyle aktif kömür tedavisine yanıt vermesi beklenmeyen hastalar ve derin koma, solunum depresyonu, kardiyak aritmi gibi ağır intoksikasyon bulguları



Şekil 1: Hastada kan karbamazepin düzeyinin seyri.

varsa en kısa sürede başlatılması gereken tedavi yöntemidir (2). Aktif kömür ya da reçine içeren sorbentler kullanılır ve dolaşımdaki özellikle proteine bağlı ilaç ve metabolitlerin bağlanması ilkesine dayanır. Hemoperfüzyon için kullanılan devre hemodiyalizde kullanılan benzer ve antikoagülasyon gerektirir. 300 ml/dk'lık kan akım hızı ile etkin toksik ilaç uzaklaştırılması sağlanabilir. Ancak bu akım hızında hemoliz görülme olasılığı yüksek olduğu için çoğunlukla 150 ml/dk'lık kan akımı önerilmektedir. Geçici trombositopeni, lökopeni, hipoglisemi gözlenebilir. Genellikle 3 saatlik hemoperfüzyon ile %25-50 ilaç eliminasyonu sağlanır (3). Kısa süreli kullanım karbon sorbentin hızlı doyumuna ulaşmasından kaynaklanmaktadır.

Karbon hemoperfüzyon, kullanım süresinin kısıtlı olması ve ulaşım güçlüğü nedeniyle giderek azalan sıklıkta kullanılmaktadır. Ekstrakorporeal eliminasyon metodlarından hemodiyaliz karbamazepin gibi yüksek oranda proteine bağlı, lipofilik maddelerin temizlenmesinde pek tercih edilmez. Devamlı düşük akımlı venövenöz hemodiafiltrasyon sadece hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda tercih edilebilir. Periton diyalizi ise yavaş klirens nedeniyle toksik madde ile intoksikasyon durumunda pek tercih edilen bir yöntem değildir ve kullanımı 1992 den sonra pek bildirilmemiştir. Ancak Toxic Exposure Surveillance System (TESS) verisine göre karbamazepin intoksikasyonunda hemodiyaliz yönteminin kullanımı son 10 yıl içinde 0,5/milyon kişi değerinden 4,5/ milyon kişi değerine artmıştır (4). Bu durum son yıllarda yüksek etkinlik gösteren high-flux membranların kullanımı ile açıklanabilir. Daha önce bildirilen bir vaka sunumunda karbamazepinin konvansiyonel hemodiyaliz ile yaklaşık olarak %25'inin uzaklaştırılabildiği bildirilmiştir. Bu oran karbon hemoperfüzyon ile temizlenen orana benzerdir (5). Bu vakaya benzer şekilde bizim hastamızda da karbon hemoperfüzyon ve hemodiyaliz birlikte kullanıldı. Ancak bu çalışmada kullanılan diyalizör düşük etkinlikli olarak bildirilmiştir. Aslında yöntemlerin etkinliği tartışılırken hangisinin önce yapıldığı da önemlidir. Çünkü ilacın yavaş emilim özelliği nedeniyle ilk uygulanan yöntemin etkinliği beklenenden daha düşük olarak hesaplanabilir. Yine de hemodiyaliz ile hemoperfüzyondaki kadar hatta daha fazla düşüş sağlandı. Yüksek etkinlikli diyalizör kullanımı ile daha önce bildirilen vakalardan yola çıkarak geniş yüzey ve daha yüksek akım kullanmanın proteine bağlı olmayan ilaç fraksiyonun daha hızlı temizleneceği öngörülebilir ki bizim vakamızda da 1,8 m<sup>2</sup> lik diyalizör ve 300 ml/dk'lık kan akım hızıyla %75'lik kan düzeyinde düşüş sağlandı. Burada etkili olduğu varsayılan diğer bir faktör ilacın serbest fraksiyonunun molekül ağırlığıdır. Düşük molekül ağırlıklı solütler (<500 dalton) diyalizör porlarından kolayca filtre olur. Karbamazepinin molekül ağırlığı 236,27 daltondur ve intravasküler alandaki serbest fraksiyon çok kolayca temizlenebilir. Literatürde sadece yüksek etkinlikli hemodiyaliz ile tedavi edilen karbamazepin intoksikasyonu vakaları bildirilmiştir (6-8). Bu vaka bildirimlerinde hemodiyaliz seçilme sebebinin karbon hemoperfüzyona ulaşım güçlüğü olarak bildirilmesi dikkati çekmektedir.

Ekstrakorporeal eliminasyon yöntemlerinin seçiminde diğer önemli bir etken ise maliyet etkinliktir. Bizim hastamızda karbon hemoperfüzyon sorbenti için 800 Türk lirası, yüksek etkinlikli diyalizör için 24 Türk lirası harcanmıştır. Görüldüğü üzere hemodiyaliz oldukça ucuz bir eliminasyon yöntemidir ve tedavi yöntemi seçiminde maliyetin de göz önünde tutulması önerilmektedir.

Sonuç olarak karbamazepin intoksikasyonunda yüksek etkinlikli hemodiyaliz karbon hemoperfüzyon yöntemine göre daha güvenli, daha ulaşılabilir ve daha ucuz bir yöntem olarak kabul edilebilir.

### KAYNAKLAR

1. Schmidt S, Schmitz-Buhl M: Signs and symptoms of carbamazepine overdose. *J Neurol* 1995; 242(3): 169-173
2. Soderstrom J, Murray L, Little M, Daly FF: Toxicology case of the month: Carbamazepine overdose. *Emerg Med J* 2006; 23(11): 869-871
3. Chan KM, Aguanno JJ, Jansen R, Dietzler DN: Charcoal hemoperfusion for treatment of carbamazepine poisoning. *Clin Chem* 1981; 27(7): 1300-1302
4. Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS: Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int* 2008; 74(10): 1327-1334
5. Tapolyai M, Campbell M, Dailey K, Udvari-Nagy S: Hemodialysis is as effective as hemoperfusion for drug removal in carbamazepine poisoning. *Nephron* 2002; 90(2): 213-215
6. Koh KH, Tan HH: High-flux haemodialysis treatment as treatment for carbamazepine intoxication. *Med J Malaysia* 2006; 61(1): 109-111
7. Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaz A, Sehlberg O, Emrich HM, Fliser D: High-flux hemodialysis an effective alternative to hemoperfusion in the treatment of carbamazepine intoxication. *Clin Nephrol* 2002; 57(6): 484-486
8. Chetty M, Sarkar P, Aggarwal A, Sakhuja V: Carbamazepine poisoning: Treatment with haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(1): 220-221