

Bir Karbamazepin İntoksikasyonu Olgusu*

A CASE OF CARBAMAZEPINE INTOXICATION

Yrd.Doç.Dr.Hayri B. TOKSOY, Yrd.Doç.Dr.Gülden KAFALI, Prof.Dr.Asım GÜLTEKİN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, SİVAS

ÖZET

Karbamazepin parsiyel epilepsiler, bazı affektif bozukluklar ve nörojenik ağrı sendromlarında kullanılan bir ilaçtır. Emniyet sınırı geniş olmasına rağmen, yüksek dozları tehlikeli olabilmektedir.

Bu yazıda aşırı doz karbamazepin aldıktan sonra bilinç kaybı, hipertansiyon, konvülsiyon ve hiponatremi gelişen 2 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Tedavisi yapılan hasta yedi gün sonra sekelsiz olarak taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Karbamazepin, İntoksikasyon, Bilinç kaybı

TKlin Pediatri 1994, 3:29-31

SUMMARY

Carbamazepine is a drug of choice for partial epilepsies, certain affective disorders and neuralgic pain syndromes. It has an excellent safety record; however, overdose can be dangerous.

In this report, a 2 year old boy is presented who developed loss of consciousness, hypertension, convulsions and hyponatremia after taking overdose of the carbamazepine. He was treated. Seven days after the admission, he was discharged without sequelae.

Key Words: Carbamazepine, Intoxication, Loss of consciousness

Anatolian J Pediatr 1994, 3:29-31

Karbamazepin (CBZ) parsiyal ve generalize konvülsiyonların tedavisinde kullanılan bir antiepileptiktir. Önerildiği şekilde kullanıldığında emniyet sınırı oldukça geniştir. Yüksek dozları ise içerdiği trisiklik kısmı nedeniyle, koma, konvülsiyon, solunum depresyonu, kardiyak aritmiler, anormal davranışlar ve hipertansiyon gibi antikolinergik yan etkileri başlatabilir (1).

Çocuklarda CBZ intoksikasyonuna ait çok az vaka bildirilmesi ve bölümümüzde de ilk kez görülmesi nedeniyle söz konusu vakayı sunarak, ilgili literatürü gözden geçirdik.

VAKA TAKDİMİ

2 yaşındaki erkek hasta, amcasının kullandığı 200 mg'lık tegretol (CBZ) tabletlerinden 16 tane içtiğinin fark edilmesi üzerine servise yatırıldı ve 2 kez mide lavajı yapıldı. Yatışından 3,5 saat sonra konvülsiyonları

başladı ve bilinci kapandı. Fizik muayenesinde; ateş: 36.8 °C, nabız: 188/dk, solunum: 48/dk, TA: 140/100 mmHg (95. persentil 115/80 mmHg). Pupiller izokorik, ışık refleksleri zayıf, derin tendon refleksleri hipoaktif, ancak ağrılı uyarılarla ekstremitelerini hareket ettirebiliyordu. Diğer sistem bulguları doğaldı.

Laboratuvar incelemesinde; idrar tetkiki, kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Serum sodyumu 120 mEq/lit, idrar osmolalitesi 600 mosm/kg su, kan osmolalitesi 280 mosm/kg su idi. Tansiyon yüksekliği için sodyum nitroprusid, konvülsiyonları için diazepam ve luminal uygulandı. Hiponatremisi 1/3 serum fizyolojik ile 24 saatte düzeltildi. Taşikardisi 24 saat, konvülsiyonları 42 saat, tansiyon yüksekliği 45 saat devam etti ve bilinci açılmaya başladı. Daha sonra 30 saat süreyle huzursuzluk ve anormal davranışları gözlemlendi. 4 günde vital bulguları stabilleşen hasta, 3 gün daha takip edildikten sonra sekelsiz olarak taburcu edildi.

Geliş Tarihi: 30.4.1993

Kabul Tarihi: 3.2.1994

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Hayri B. TOKSOY
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, SİVAS

*J5. *Pediatri Günleri Acil Pediatri Kongresi'nde sunulmuştur.*

TARTIŞMA

CBZ'in tedavi edici dozlarında yan etkileri (serum CBZ düzeyi 4-12 ug/rnl), baş dönmesi, ataksi, diplopi,

Tablo 1. Karmamazepin intoksikasyonundaki evreler (2)

Evre	Serum CBZ düzeyi	Bulgular
I	> 25 (ag/ml)	Bilinç kaybı, koma, konvülsiyon, solunum depresyonu, ışık reflekslerinde azalma dilate pupil, derin tendon reflekslerinde azalma, hipo/hipertansiyon, taşikardi, hiponatremi.
II	15-25 yg/ml	Letarji, huzursuzluk, koreiform hareketler, hallusinasyonlar, opistotonus.
III	11-15 fig/ml	Letarji, ataksi, nistagmus, entansiyonel tremor.
IV	< 11 (ig/ml)	Hafif ataksi, normal nörolojik bulgular.

nistagmus, korea, tremor, depresyon ve su tutulmasıdır. İntoksikasyon bulguları ise tam olarak tanımlanamamıştır.

Daha önceki yayınlarda, erişkin CBZ zehirlenmesinde klinik olarak 4 evre gözleendiği bildirilmiştir (2,3) (Tablo 1).

Evre I'de (serum CBZ düzeyi > 25 ug/ml) bilinç kaybı, koma, konvülsiyon, solunum depresyonu, hipo/hipertansiyon, taşikardi, ışık reflekslerinde zayıflama, hipoaktif ya da negatif derin tendon refleksi olabilir. Bu dönem 24 saatten az sürmekle birlikte 6 gün bilinç kaybı devam eden bir vaka bildirilmiştir (2).

Evre II'de (serum CBZ düzeyi: 15-25 pg/ml) azalmakla birlikte devam eden bilinç kaybı, huzursuzluk, koreiform hareketler, hallusinasyonlar, opistotonus gözlenebilir.

Evre III'de (serum CBZ düzeyi: 11-15 pg/ml) hafif uyuklama, ataksi, nistagmus, serebellar bulgular olduğu bildirilmiştir.

Evre IV'de (serum CBZ düzeyi < 11 mg/ml) normal nörolojik bulgular ya da hafif ataksi olabilmektedir.

Yüksek doz CBZ intoksikasyonu olgularında, CBZ'in serum düzeyi evreyi belirlemede önem taşımaktadır. Hastanemizde ve yöremizde serum CBZ seviyesinin ölçülememesi ve ileri bir merkeze kan gönderme çabalarımızın sonuçsuz kalması nedeniyle, olgumuzda serum CBZ seviyesi tespit edilemedi. Ancak, gerek hastanın 200 mg'lik tabletlerden 16 adet aldığı öyküsü, gerekse klinik bulgularımız bize CBZ serum düzeyinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

CBZ intestinal sistemden emildikten sonra karaciğerde metabolize olur. Daha sonra kendisi ve aktif metaboliti CBZ-E (CBZ 10,11-epoksid) %75 ve %50 oranında proteine bağlanır. Yüksek dozlarda alındığında antikolinergik etkisi nedeniyle intestinal motiliteyi bozarak emilimi geciktirir ve ilacın etki süresi uzar. CBZ kul-

lananlarda yanlanma ömrü (Y.Ö) 5-36 saat (ortalama 13 saat) iken, ilk defa alanlarda 24 saat olarak saptanmıştır (1-13). Yanlanma ömrü gastrointestinal emilimdeki ve enzim kinetiklerinden değişimlerden etkilendiğinden evre sürelerindeki farklılıkları açıklayabilir (2).

Yüksek doz CBZ, gerek hipofizden Antidiüretik hormon (ADH) sekresyonunu artırarak, gerekse ADH'nun tubuluslara etkisini artırarak su intoksikasyonu ve hiponatremiye yol açmaktadır. CBZ intoksikasyonu sırasında görülebilen hiponatreminin generalize konvülsiyona ve beyin ödemeine katkısı olabileceği düşünülmektedir (5). Olgumuzda gözlediğimiz hiponatremi muhtemelen uygunsuz ADH sekresyonu ile açıklanabilir. Serum sodyumunun düşük olmasına rağmen idrar ozmolalitesinin yüksekliği ve sodyum defisit tedavisi uygulamadan sadece intravenöz verilen sıvıyı kısıtlayarak serum sodyumunun normale dönmesi bu düşüncemizi desteklemektedir.

Çocukta görülen CBZ intoksikasyonuna ait olgu sayısı oldukça azdır. Tablo 2'de Fisher ve arkadaşları tarafından derlenen olgular ve daha sonraki olgular birlikte sunulmuştur (1-3,5). Olgumuzdaki bilinç kaybı ve konvülsiyon bulguları hemen her vakada gözlenmiştir. Olguların çoğunda hipotansiyon gözlenirken, bizim vakamızda olduğu gibi hipertansiyon gözlenen olgular da bildirilmiştir (1,2). Sekelli kalan bir olgu dışındaki tüm olgularda, bizim olgumuzda olduğu gibi 48-96 saat sonunda klinik iyileşme sağlanmıştır (5). Bununla birlikte fatal seyreden erişkin olgular da vardır (1).

CBZ intoksikasyonuna sıklıkla olgumuzdaki gibi yüksek doz CBZ alımı takiben rastlanmaktadır. Bunun yanısıra CBZ'İ kronik olarak kullanan hastalarda eritromisin gibi makrolid grubu bir antibiyotik de birlikte kullanırsa CBZ intoksikasyonu ortaya çıkabilmektedir. Tagawa ve ark., Zitelli ve ark. Uzun süreli CBZ kullanan 3 epileptik çocukta eritromisin tedavisini takiben ortaya çıkan CBZ intoksikasyonunu rapor etmişlerdir. Bu durumda, eritromisin tarafından, CBZ metabolizmasını sağlayan hepatik monooksijenazların inhibe edilmesinin, intoksikasyonuna sebep olduğu düşünülmektedir (6,7). CBZ intoksikasyonunun tedavisinde, 2 saat aralıklarla yapılan mide lavajı ilacın emilimini azaltan etkili metottür. CBZ'in suda erirliği az olduğundan, sindirilmeyen tabletler intestinal tıkanmaya yol açabilir. Aktif karbonla mide lavajı emilmemiş CBZ'İ bağlamaktadır. Ayrıca, karbon hemoperfüzyonu ile enterohepatik dolaşıma geçmiş olan CBZ bağlanabilir (2,4). Oral karbondan daha fazla yararlanmak için intestinal aktiviteyi artırıcı oral verilen mannitol ve sorbitol gibi pasif ozmotik katartikler yararlı olabilmektedir (6). Ancak bu tedavi şeklinin zararlı olabileceğini düşünen yazarlar da vardır (2). CBZ'in proteine bağlanarak taşınması nedeniyle tedavide hemodializ ve zorlu diürez'in yararı oldukça azdır. Bununla birlikte, kardiovasküler kollaps mevcutsa karbon hemoperfüzyonu hayat kurtarıcı olabilir (4,8).

Tablo 2. Daha önce yayınlanmış karbamazepin intoksikasyonu olguları

Olgu	Yaş	Serum CBZ düzeyi (mg/ml)	Bulgular	Sonuç
Uziel (5)	2,5	35	Bilinç kaybı, konvülsiyon, solunum depresyonu, hiponatremi.	Sekelli
VVeaver (2)	16	31	Koma, huzursuzluk, ataksi, nistagmus	iyi
VVeaver (2)	17	29	Bilinç kaybı, huzursuzluk, koreoatetoik hrk, ataksi, nistagmus.	iyi
Fisher (1)	14	20	Koma, tendon reflekslerinde azalma, atetoz, opistotonus.	iyi
Fisher(1)	1,5	23	Taşikardi, koma, klonus.	iyi
Fisher (1)	17	38	Taşikardi, ataksi, koma, solunum yetmezliği.	iyi
Fisher (1)	12	43	Koma, solunum arresti, taşikardi, hipertansiyon, dilate pupiller, distoni.	iyi
Fisher (1)	9	?	Koma.	iyi
Fisher (1)	13	54	Stupor, ataksi, dizartri.	iyi
Kalaavvi (3)	6/12	26	Bilinç kaybı, konvülsiyon, koreiform hrk, entansiyonel tremor.	iyi
Bizim Olgumuz	2	?	Bilinç kaybı, konvülsiyon, huzursuzluk, anormal davranışlar, hipertansiyon, taşikardi, hiponatremi	iyi

CBZ intoksikasyonunun tedavisinde sık aralıklarla yapılan mide lavajı, daha önce de belirttiğimiz gibi büyük önem taşımaktadır. Olgumuzda, bilinç kaybı ve konvülsiyonları uzun süre devam etmesini, mide lavajının sadece iki kez yapılması ve sık aralıklarla tekrarlanmamasıyla açıklayabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Cysk B. A fatal overdose of carbamazepine: Case report and review of literature. *Clinical Toxicology* 1988;26:477-86.
2. Weaver DF, Camfield P, Fraser A. Massive carbamazepine overdose: Clinical and pharmacologic observations in five episodes. *Neurology* 1988; 38:755-9.
3. Kalaawi MH, Auger LT, Carroll JE. Encephalopathy and brain system dysfunction in an infant with non-accidental carbamazepine intoxication. *Clin Pediatrics* 1991; 30:385-6.
4. Sethna M, Solomon G, Cedarbaum J, Kutt H. Successful treatment of massive carbamazepine overdose. *Epilapsia* 1989;30:71-3.
5. Uziel Y, Pomeranz A, Jedeikin R, Wolack B. Acute carbamazepine poisoning and hyponatremia. *Child Nephrol Urol* 1988; 89:87-9.
6. Tagawa T, Mimaki T, Ono J, Tanaka J, Suzuki Y, Hogaki Y, et al. Erythromycin-induced carbamazepine intoxication in two epileptic children. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology* 1989; 43:513-4.
7. Zitelli BJ, Howrie DL, Altman H, Maroon TJ. Erythromycin-induced drugs interactions. *Clin Pediatrics* 1987; 26:117-9.
8. Bock E, Keller F, Heitz J, Heinemeyer G. Treatment of carbamazepine poisoning by combined hemodialysis/hemoperfusion. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1989; 27:490-2.