

# Karbamazepin Aşırıdozunda Karbon Hemoperfüzyon Etkinliği

## Efficacy of Carbon Hemoperfusion in Carbamazepine Overdose: Case Report

Işıl KÖSE,<sup>a</sup>  
Çiler ZİNCİRCİOĞLU,<sup>a</sup>  
Gizem CABBAROĞLU,<sup>a</sup>  
Mustafa GÖNÜLLÜ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 24.10.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 07.02.2013

*Bu olgu sunumu, Klinik Toksikoloji Derneği  
Kongresi (23-25 Mayıs 2013, Kahraman-  
maraş)'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Işıl KÖSE  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
isilkose66@hotmail.com

**ÖZET** Karbamazepin (KZ), epilepsi ve nörolojik ağrı sendromlarında olduğu gibi affektif bozukluk tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek doz KZ alımı, koma, nöbet, kardiyak aritmi ve hatta ölüm gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. KZ'nin antidotu yoktur. Tekrarlayan dozda aktif kömür uygulanır ama tedavi büyük ölçüde destekleyicidir. Plazma KZ düzeyi 33,2 µg/mL olan 18 yaşında kadın hastaya başka bir hastanede iki kez hemodiyaliz (HD) uygulanmış. İlaç kan düzeyleri düşmeyince hastanemize sevk edilmiş. Yoğun bakıma kabulünde hasta entübe ve Glasgow Koma Skalası (GKS) 6/15 idi. Dört saatlik karbon hemoperfüzyon (HP) sonrası ilaç düzeyi 19,98 µg/mL'ye geriledi ve bilinci açıldı. HP'den 45 dakika sonra ekstübe edildi. Zehirlenmeden 4 gün sonra hasta komplikasyonsuz olarak hastaneden taburcu edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Karbamazepin; aşırıdoz; hemoperfüzyon

**ABSTRACT** Carbamazepine (CBZ) is widely used in the treatment of epilepsy and neuralgic pain syndromes, as well as affective disorders. Overdose of CBZ is associated with serious complications such as coma, seizures, cardiac arrhythmias and even death. There is no antidote for CBZ. Multiple-dose activated charcoal is commonly used but the therapy is mainly supportive. 18-year-old female patient with a plasma CBZ level of 33.2 µg/mL underwent hemodialysis 2 times in another hospital in the city. No significant decrease was observed in the level of drug and she was transported to our intensive care unit. At admission into intensive care unit, she was intubated and had a Glasgow Coma Scale 6/15. After 4 hour charcoal hemoperfusion, drug level falls to 19.98 µg/mL and her coma resolves. 45 minutes after hemoperfusion she was extubated. She was discharged from hospital 4 days from the time of ingestion with no complications.

**Key Words:** Carbamazepine; overdose; hemoperfusion

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(1):5-7**

**K**arbamazepin (KZ), ilk kez 1960'lı yıllarda trigeminal nevralsi tedavisinde kullanılmış iminostilbenzen türevi bir ilaçtır. Antikonvülzan ve duyu düzenleyici özellikleri ile KZ bugün; epilepsi, bipolar bozukluk, trigeminal nevralsi tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

KZ aşırıdoz alımlarında destek tedavi önemlidir. Hastalarda intravenöz sıvı tedavisi, hemodinamik stabilite için vazopressörler uygulanır. Gerekirse endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği sağlanır. Ayrıca alınan ilacın gastrointestinal sistemden emilimini azaltmak için tekrarlayan aktif kömür uygulamaları yapılmalıdır. İlacın molekül ağırlığı, pro-

doi: 10.5336/caserep.2012-32465

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

teine yüksek oranda bağlanması ve dağılım hacminin büyük olması yüzünden geleneksel HD uygulamaları tartışmalıdır. Karbon filtre ile HP ve plazma değişimi alternatif tedavi yöntemleridir.

## OLGU SUNUMU

On sekiz yaşında kadın hasta, başka bir hastane acil servisine özkiyım girişimi sonrası getirilmiş. Bipolar bozukluk tedavisi için kullandığı 400 mg KZ içeren ilacından 26 adet almış. Yakınları tarafından bilinci kapalı olarak bulunan hasta, bir eğitim hastanesine ulaştırılmış. Burada yapılan ilk bakışında; genel durum kötü, bilinç kapalı, Glasgow Koma Skalası (GKS): 5/15, pupiller miyotik, izokorik, IR+/+ imiş. Hastaya mide lavajı yapılmış. Ancak partiküllü mide içeriği aspire edilmemiş. Dört saat arayla 2 doz aktif kömür uygulanmış, hidrasyonu dengeli elektrolit solüsyonu ile 200 mL/saat hızda sağlanmış. Hastaya gelişinden 3 saat sonra 4 saat süreyle ve 13 saat sonra 2 saat süreyle yüksek akımlı hemodiyaliz (HD) uygulanmış. Hastada KZ düzeyi 27,8 µg/mL'den 28,04 µg/mL'ye yükselmiş. Genel durumunda ve ilaç kan düzeylerinde düzelme olmayan hasta 17 saat sonra, karbon filtreli hemoperfüzyon (HP) amacıyla yoğun bakım ünitemize kabul edildi. Geliş muayenesinde GKS: 5/15 idi. Nistagmus, nöbet ve ataksi gözlenmedi. Diğer nörolojik bulgular normaldi. Hasta normotansif, normal sinüzal ritimde idi. Zaman zaman sinüs taşikardisi dışında anormal kardiyovasküler bulguya da rastlanmadı. HP öncesi KZ düzeyi 33,2 µg/mL idi. 300 mL/saat hızda dengeli elektrolit solüsyonu ile hidrasyona başlandı. İlaç alımından yaklaşık 19 saat sonra aktif karbon filtreli HP 4 saat süreyle uygulandı. Hemen sonrasında KZ düzeyi 19,98 µg/mL'ye geriledi. Hastanın bilinci açıldı; kooperasyon tam, oryantasyon sınırlıydı. HP bitiminden 40 dakika sonra hasta ekstübe edildi. Kontrol KZ düzeyleri progresif olarak gerileyerek HP'den 15 saat sonra 19,98 µg/mL'ye, 36 saat sonra ise 6,82 µg/mL'ye ulaştı. Takibinde kan tablosu ve kan gazı değerleri normal, genel durum iyi ve vital bulguları stabil seyreden hastanın başka HP gereksinimi olmadı; sonraki 3 gün gözlemleri normal olan hasta psikiyatri görüşmesi sağlanarak ilaç alımından 4 gün sonra önerilerle taburcu edildi. On

gün sonrasında dek telefon görüşmesi ile takip edilen hastada izlem için istenen laboratuvar tetkiklerinde anormal bulguya rastlanmadı.

## TARTIŞMA

İlaçlara bağlı entoksikasyonlarda antiepileptikler düşük bir oranda yer tutar. Ancak hastanede kalış süreleri diğer ilaç entoksikasyonlarına göre antiepileptiklerle daha uzundur.<sup>1</sup>

KZ oral alımdan sonra emilimi yavaş ve düzensizdir. Dağılım hacmi büyüktür ve pik plazma konsantrasyonuna 4-8 saatte ulaşır. Ancak bu süre 24 saate dek uzayabilir. KZ'nin kontrollü salınımlı formlarında pik serum düzeyleri daha geç oluşabilir. Alımdan 96 saat sonra artık kan düzeylerinde artış beklenmez.<sup>2</sup> KZ'nin %75-80'i plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğerde sitokrom P 450 sistemi ile metabolize edilen KZ'nin 10-11 epoksit metaboliti aktiftir ve nörotoksik yan etkiye katkıda bulunurken bu yan etki süresinin uzamasına da neden olur.<sup>3</sup> KZ için 15-25 mg/kg önerilen terapötik dozlarda kan düzeylerinin 4-12 µg/mL olması beklenir.<sup>4</sup> Baş dönmesi ve ataksi gibi nörolojik semptomlar 11-15 µg/mL kan düzeylerinde gözlenirken 15-25 µg/mL'de halüsinasyonlar, >25 µg/mL'de nöbet ve koma gözlenir. 12 µg/mL üzerinde purkinje liflerinde aksiyon potansiyeline etki ederek AV blok ve aritmiye neden olabilir.<sup>5</sup> Nistagmus, midriasis, elektrolit değişiklikleri, geçici pansitopeni görülebilir.<sup>6</sup> Yüksek doz alımlarda en sık bulgular bilinç değişiklikleri, koma, epileptik nöbettir. Solunum depresyonu da sık izlenirken kardiyovasküler komplikasyonlar daha az bildirilmiştir. Aynı çalışmada KZ mortalitesi %13 olarak bildirilmiştir.<sup>7</sup> Klinik bulgular ve mortalite alınan doz ve serum KZ düzeyi ile ilişkilidir.

KZ'nin spesifik antidotu yoktur. Bu yüzden tedavi primer olarak destek tedavidir. KZ'nin %75-90'ı gastrointestinal sistemden emilir. Bu olgular gelir gelmez gastrik lavaj ve sonrasında tekrarlayan dozlarda aktif kömür uygulanması ilacın midede kalan miktarının uzaklaştırılmasını sağlar. İlacın antikolinergik etkisi yüzünden barsak peristaltizmi azalır. Bu da emilimin yavaş olmasına neden olur. Yavaş salınımlı tabletlerle ise bu süre daha da uzayıp geç pik plazma düzeylerine neden olabilir. Emilen KZ pri-

mer olarak hepatik yoldan metabolize olur. Ancak %1-3 oranında renal eliminasyona uğrar.

Ciddi klinik bulguları olan hastalarda ilacın eliminasyonu için HD, HF, plazma değişimi gibi yöntemler denenmiştir. Düşük hidrofilik özelliği ve yüksek oranda proteine bağlanan bir ilaç olduğu için KZ eliminasyonunda geleneksel HD etkinliği düşüktür.<sup>8,9</sup> Ancak yüksek doz KZ alan olgularda elektrolit bozukluğu ve ABY geliştiğinde uygulanan HD'nin klinik ve laboratuvar bulgularını olumlu etkilediği bildirilmiştir.<sup>10</sup>

Sunduğumuz olguya dış merkezde tekrarlayan dozlarda aktif kömür ve 2 kez yüksek akımlı HD uygulanmış ancak olguda ilaç kan düzeyleri ve GKS'de değişiklik gözlenmemiştir. Yoğun bakım ünitemize gelen hastaya uygulanan karbon HP sonrası kan KZ düzeyleri belirgin düşerken GKS hızla düzelmiş ve hasta 5 saat içinde ekstübe edilmiştir. Dört gün boyunca izlenen KZ düzeylerinde progresif düşüş olmuş ve yeniden yükselme gözlenmemiştir. İki gün içinde KZ kan düzeyi terapötik sınırlara inmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yüksek akımlı-HD'nin KZ kan düzeylerini etkili biçimde düşürdüğünü söylemektedir.<sup>11</sup> Yüksek akımlı HD'nin karbon HP kadar etkili olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır. Ancak bu yayınlarda ya önce karbon HP sonra yüksek akımlı-HD ardışık ve birlikte uygulanmıştır ya da yüksek akımlı-HD kullanılan olgular başka çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır.<sup>12,13</sup>

Olgumuzda dış merkezde karbon HP olanağı sağlanamadığı için yüksek akımlı HD uygulanmış, ancak ne laboratuvar ne de klinik düzelleme gözlenmemiş, sonrasında ünitemizde uygulanan karbon HP ile her ikisinde de dramatik düzelleme sağlanmıştır.

Karbon HP; ilacın hem bağlı hem de serbest fraksiyonlarını elimine ettiği için ciddi karbamazepin entoksikasyonlarında tercih edilmelidir. Ancak yüksek akımlı HD ile karbon hemofiltrasyonu etkinlik, etki başlama süresi ve maliyet açısından karşılaştıracak kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Nixon AC, Doak MW, Crozier H, Crooks DP, Waring WS. Patterns of antiepileptic drug overdose differ between men and women: admissions to the Edinburgh Poisons Unit, 2000-2007. *QJM* 2009;102(1):51-6.
2. Gaudins A, Peden G, Dowsett RP. Massive overdose with controlled-release carbamazepine resulting in delayed peak serum concentrations and life-threatening toxicity. *Emerg Med (Fremantle)* 2002;14(1):89-94.
3. Potter JM, Donnelly A. Carbamazepine-10,11-epoxide in therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1998;20(6):652-7.
4. Spiller HA, Krenzlok EP, Cookson E. Carbamazepine overdose: a prospective study of serum levels and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;28(4):445-58.
5. Unei H, Ikeda H, Murakami T, Tanigawa K, Kihira K. Detoxication treatment for carbamazepine and lithium overdose. *Yakugaku Zasshi* 2008;128(1):165-70.
6. Bektaş MS, Kaya A, Aktar F, Temel H, Açıkgöz M, Çaksen H. Hyponatremic seizure of carbamazepine poisoning. *Eur J Gen Med* 2012;9(1):62-3.
7. Schmidt S, Schmitz-Buhl M. Signs and symptoms of carbamazepine overdose. *J Neurol* 1995;242(3):169-73.
8. Bock E, Keller F, Heitz J, Heinemeyer G. Treatment of carbamazepine poisoning by combined hemodialysis/hemoperfusion. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27(10):490-2.
9. Kandrotas RJ, Oles KS, Gal P, Love JM. Carbamazepine clearance in hemodialysis and hemoperfusion. *DICP* 1989;23(2):137-40.
10. Özsaraç M, Sever M, Gökova S, Ersel M, Seziş M. Massive carbamazepine overdose: any role of hemodialysis?: Case report. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(3):702-5.
11. Sikma MA, van den Broek MP, Meulenbelt J. Increased unbound drug fraction in acute carbamazepine intoxication: suitability and effectiveness of high-flux haemodialysis. *Intensive Care Med* 2012;38(5):916-7.
12. Kahveci A, Kubilay Z, Aşıcıoğlu E, Arıkan H, Koç M, Tuğlular S, et al. [Charcoal hemoperfusion vs. high efficiency hemodialysis in carbamazepine intoxication: a case report]. *Turk Neph Dial Transpl* 2011;20(2):192-4.
13. Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaç 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):484-6.