

Karbamazepin İntoksikasyonuna Bağlı Uzamış Trombositopeni: Olgu Sunumu

Salih Yıldırım¹, İdris Erşan¹, Cevdet Düger², Canan Baran Ünal¹, Yılmaz Apaydın¹

¹Sivas Numune Hastanesi, Anesteziyoloji Bölümü, Sivas

²Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

Karbamazepin intoksikasyonuna bağlı uzamış trombositopeni: Olgu sunumu

İlaç zehirlenmeleri, acil servislerin sık karşılaşılan, ciddi yaklaşım gerektiren ve genellikle tedaviye iyi yanıt veren önemli olgulardır. Akut ve kronik karbamazepin (KBZ) zehirlenmelerinde nörolojik, kardiyak ve hematolojik yan etkiler görülebilir. Yan etkiler kısa sürede kontrol altına alınmalıdır. KBZ'nin hematolojik yan etkilerinden biri de trombositopenidir. Düşük trombosit sayımları genel olarak tedavi gerektirmez, ancak, kanamanın ve/veya çok düşük sayımın olduğu durumlarda tedavi gerekebilir. KBZ zehirlenmelerinde genel olarak tedavi yaklaşımları, tekrarlayan dozlarda aktif kömür verilmesi ve erken dönemde hemoperfüzyondur. Biz bu olguda intihar amacıyla yüksek doz karbamazepin alan 23 yaşındaki bir erkek hastada uzun süre devam eden trombositopeni komplikasyonunu sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Zehirlenme, karbamazepin, trombositopeni

ABSTRACT

Carbamazepine intoxication induced prolonged thrombocytopenia: a case report

Drug poisonings are important cases of emergency services that are common usually require a serious approach and respond well to treatment. The neurological and cardiac side effects may be seen in acute and chronic carbamazepine intoxications. Side effects should be controlled as soon as possible. Thrombocytopenia is one of the complications of carbamazepine intoxications. Low thrombocyte counts has no need of treatment, however, treatment is required if there is a bleeding and/or very low counts. Treatment approaches are repeated doses of activated charcoal and early hemoperfusion in carbamazepine intoxications. We are presenting in this case, the complication of long-lasting thrombocytopenia in a 23-years-old male patient with high dose intoxication of carbamazepine.

Key words: Intoxication, carbamazepine, thrombocytopenia

Bakırköy Tıp Dergisi 2013;9:138-141

GİRİŞ

İntihar amacıyla meydana gelen intoksikasyon olayları, tarih boyunca önemli sağlık sorunlarından biri olmuştur (1,2). Ülkemizde acil servise başvuran intoksikasyon olgu sayısı, tüm olguların %0.46-1.57'sini oluşturmaktadır (3,4). İntoksikasyonlarda, zehirlenmeye neden olan etken ile bu etkene maruz kalındıktan sonra hastanede ilk tedaviye başlama arasındaki süreye bağlı olarak ciddi komplikasyonlar meydana gelebilmekte ve bu hastaların bir kısmı ilk tedavileri sonrasında ileri bakım için yoğun

bakım ünitesine ihtiyaç duymaktadırlar (4,5).

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin değişik nedenlerle artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur. Karbamazepin (KBZ) oldukça yaygın kullanılan anti epileptik ilaçlardandır. KBZ, ilk kez 1974 yılında epilepsi tedavisinde kullanılmıştır. KBZ, epilepsi tedavisi dışında günümüzde halen postherpetik nevralji, fantom ekstremitte ağrıları, manik depresif bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (6,7). KBZ, nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyeli oluşmasını engelleyerek etkisini gösterir. Hepatik otoindüksiyon mekanizmasıyla kendi metabolizmasını indükler bu nedenle tedavinin ilk birkaç haftasında dozunun giderek arttırılması gerekmektedir. Yarı ömrü tek dozla 24-45 saat iken kronik kullanımda bu süre 8-24 saate kadar düşer. %70-80 oranında serum proteinlerine bağlanır ve karaciğerde 10-11 epoksite dönüşerek idrarla atılır (8). KBZ düzeyinin yük-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Cevdet Düger, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji AD, Sivas

Telefon / Phone: +90-346-258-0125

Elektronik posta adresi / E-mail address: cevdetduger@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 28 Nisan 2011 / April 28, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 06 Nisan 2012 / April 06, 2012

seklği istenmeyen etkilere neden olabileceğinden kan düzeyi kontrol edilmelidir. Doz aşımı genellikle santral sinir sistemi (SSS), kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilgili yan etkiler oluşturabilmektedir (6,7). Doz aşımının tedavisinde gastrointestinal emilimini azaltmak için tekrarlayan dozlarda (4-6 saat ara ile) aktif kömür verilir (7). Yaşamı tehdit eden klinik durumlarda ise hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon uygulanılır (9,10). Bu olguda, intihar amacı ile yüksek doz KBZ aldıktan sonra yoğun bakımda takip ve tedavi edilen, uzun süreli trombositopeni komplikasyonu gelişen hastayı sunmaya çalıştık.

OLGU SUNUMU

Yirmi üç yaşında 68 kg ağırlığında, 179 cm boyunda erkek hasta, intihar girişimi amacıyla ilaç içtiğini söyleyerek acil servisimize başvurdu. Alınan hikayesinde üç-dört saat kadar önce, bir yakınına ait olduğunu söylediği ilaçtan 12 adet içtiğini, midesinin aşırı bulandığını söyledi. Hastanın havayolu, solunum ve dolaşım güvenliği sağlanılarak monitörize edildi. Kullandığı ilacın psikiyatrik hastaların tedavisinde kullanmakta olan ve 200 mg KBZ içeren bir ilaç olduğu anlaşıldı. Özgeçmişinde bilinen herhangi bir rahatsızlığının olmadığı öğrenilen hastanın acil servisteki ilk muayenesinde vital bulgularının stabil, bilincinin açık, oryante ve koopere olduğu görüldü. Yoğun Bakım Servisinde takibine başlanan hastaya, damar yolu açılarak intravenöz (iv) sıvı replasmanına başlandı. Hemogram, biyokimya ve koagülasyon tetkikleri için kan örnekleri gönderildi. Hastaya nazogastrik sonda takılarak mide lavajı yapıldı. Bu esnada, ilaç ya da ilaç partikülü aspire edilemedi. Hastaya nazogastrik sonda yoluyla 1 g/kg dozunda aktif kömür verildi ve idamesi tekrarlayan dozlarda 4 saat arayla toplam 5 kez olacak şekilde planlandı. Hastaya % 0.9 salin ile hidrasyon sağlandı ve idrar çıkımlarını takip etmek amacıyla mesane kateterizasyonu uygulandı. Laboratuvar tetkikleri sonucunda serum trombosit düzeyinin düşük, diğer tetkik sonuçlarının tümünün doğal olduğu görüldü. Serum KBZ düzeyinin (terapötik düzey 4-10 mg/L) hastanemizde çalışmadığının tespit edilmesi üzerine hasta takip edilmeye başlandı. Hastanın tekrarlanan hemogram, biyokimya ve koagülasyon tetkiklerinde serum trombosit düzeyinin halen düşük iken, diğer tetkik sonuçlarının tümünün doğal olduğu görüldü. Hastanın tüm hemodinamik parametrelerinin doğal olduğunun görülmesi üzerine trombositopeninin nedeninin bir başka nedene bağlı olabileceği

Tablo 1: Hastanın tetkik sonuçları

	HGB (g/dl)	HCT (%)	PLT (103/ul)
15 ay önce	15.64	44.62	268
3 ay önce	15.4	44.9	279
İlk gün	10.9	32.1	27
2. gün	14.5	42.3	31
3. gün	12.8	38.1	22
4. gün	13.9	41.0	33
38. gün	15.7	45.6	36
87. gün	15.5	45.5	98
94. gün	15.4	45.1	76
129. gün	14.9	44.9	156

düşünülerek dahiliye konsültasyonu istendi. Periferik yayması yapılan hastada; trombositlerin küme oluştukları, fakat sayılarının yaklaşık 20000 seviyelerinde olduğu tespit edildi. Hasta trombositopeni dışında hematolojik açıdan normal olarak değerlendirildi. Hastamız, dört gün yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hemodinamik parametrelerinin tümünün doğal seyretmesi ve hastanın da isteği doğrultusunda önerilerle taburcu edilmesine karar verildi. Dahiliye polikliniğimizce takip edilen hastanın, takiplerinde serum trombosit düzeyinin düşüklüğü haricinde, herhangi bir komplikasyon ile karşılaşmadı (Tablo 1). Hastamızın takiplerinde, trombosit değerlerinin dört ay sonra fizyolojik seviyelere ulaştığı tespit edildi.

TARTIŞMA

KBZ, oldukça yaygın kullanılan antiepileptik (AE) ajanlardandır. AE ilaçlar, epilepsiyi oluşturan temel mekanizmaları engelleyemez, sadece kullanıldıkları süre için merkezi sinir sisteminde genel bir depresyon yapmadan, nöbetleri azaltır veya ortadan kaldırırlar. KBZ, yapısal olarak imipramine benzer bir iminostilben derivativesidir. KBZ, nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke eder ve aksiyon potansiyeli oluşmasını engelleyerek etkisini gösterir. Yarı ömrü, tek dozla 24-45 saat iken kronik kullanımda bu süre 8-24 saate düşer. %70-80 oranında serum proteinlerine bağlanır ve karaciğerde 10-11 epoksite dönüşerek idrarla atılır. Kompleks ve parsiyel epilepsiler, bipolar duygulanım bozukluğu, postherpetik nevralji, trigeminal nevralji, fantom ekstremitte ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Yüksek lipid çözünlülüğünden dolayı, oral alınımını takiben hızla beyine geçer. KBZ düzeyinin yükselmesi ciddi yan etkilere neden olabileceğinden sık sık kan düzeyi kontrolü edilmelidir. Nörotoksik, nörolojik ve hematolojik yan etkilere sahip

olan KBZ, doz aşımında santral sinir sistemi (SSS), kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilgili yan etkilere neden olabilmektedir (6,7). Bulantı, kusma, bulanık görme, diplopi, sersemlik, tremor, rijidite, diskineziler, uykusuzluk, canlı rüyalar, lökopeni, trombositopeni, nadiren lökositoz, agranülositoz, aplastik anemi, akut intermitant porfiri, trombositopenik purpura ve hemolitik anemi görülebilecek yan etkilere bazılarıdır. Akut doz aşımında görülen semptomlar ise; ataksi, nistagmus, midriyazis, hareket bozuklukları, bilinç kaybı, koma, nöbet ve kardiyotoksisitedir. Bu bulgular doza bağımlıdır. KBZ'in aşırı doz alımlarında, gerekiyorsa temel ve ileri yaşam desteği verilir. Koma, konvülsiyon ve hipotansiyon görülürse gerekli şekilde tedavi edilir. Hipertermi varsa soğuk uygulanır. İlaç alma öyküsü olan, ancak belirti ve bulgusu olmayan hastalar en az 6 saat izlenir. KBZ zehirlenmesinde, elektrokardiyografide (EKG) QRS süresi 0,10 sn den uzunsa sodyum bikarbonat (%8.4'lük 1 mEq/mL, 10 mL'lik ampullerden 1 mEq/kg) %0.9'lük sodyum klorür veya %5'lik dekstroz çözeltileri içinde iv infüzyonla uygulanır. Kontrol EKG'de QRS genişlemesi ve hipotansiyon sürüyorsa aynı doz yinelenir.

KBZ'nin hematolojik yan etkilerinden biride trombositopenidir. Trombositopeninin birçok nedeni vardır. Patofizyolojik olarak trombositopeninin nedenlerini üç ana başlıkta toplanabilir: yapım azlığı, yıkım artışı ve trombosit dağılımında bozukluk. Megakaryositlerin (trombosit öncülleri) yetersiz gelişimi (hipoplazisi) veya baskılanması yapım azlığı nedenlerini oluşturur. Aplastik anemi gibi primer kemik iliği hastalıkları, lösemiler, megaloplastik anemi, Wiskott-Aldrich sendromu gibi kalıtsal trombositopeniler yapım azlığının nedenlerinden birkaçını oluşturur.

İdiopatik trombositopenik purpura, heparin, kinin gibi ilaç kullanımları, SLE gibi sistemik otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar, Trombotik trombositopenik purpura, Hemolitik-Üremik sendrom ise yıkım artışı nedenlerini oluşturur. Hipersplenizm ve hipotermik anestezi ise trombosit dağılım bozukluğu nedenleridir. Düşük trombosit sayımları genel olarak tedavi gerektirmez. Ancak, (sıklıkla) kanamanın ve/veya çok düşük sayımın olduğu durumlarda tedavi gerekebilir. Ağır kanamalarda trombosit transfüzyonu gerekebilir.

Ciddi KBZ zehirlenmelerinde yinelenen aktif kömür uygulaması, hemodiyaliz ve hemoperfüzyon etkilidir. Bilinci kapalı ve destekleyici tedaviye yanıt vermeyen, kalpte ritim bozukluğu olan, hemodiyaliz ya da hemo-

perfüzyon yapılması gereken hastalar donanımlı bir sağlık kuruluşuna gönderilir (11). İlacın aşırı miktarlarda alındığı durumlarda gastrointestinal sistemden tekrar emilimini azaltmak için 4-6 saat ara ile aktif kömür verilir (7). Özge ve arkadaşları yapmış oldukları olgu sunumunda suisid amacıyla KBZ içen hastada konuşması yavaşlamıştı ve diplopsi mevcuttu (12). Hastaya tedavide aktif kömür, tekrarlayan dozlarda 4 saat arayla toplam 5 doz uygulamışlar. Kömür emdirilmiş membranlı hemoperfüzyon uygulayarak hastayı tedavi etmişler. Serin ve arkadaşlarının sunmuş oldukları olguda; hasta suisid amacıyla yüksek doz barbeksaklon ve KBZ almış (13). Hastayı aktif kömür, hemodiyaliz, zorlu diürez ve idrarn alkalileştirilmesi ile tedavi etmişler. Bizim olgumuzda; hastamızın vital bulgularının stabil, bilincinin açık, oryantasyon ve kooperasyonun doğal olduğu tespit edildi. Hastamızın tedavisinde; dört saat arayla toplam beş doz aktif kömür, iv hidrasyon ve zorlu diürez uyguladık. Genel durumu hiç bozulmayan hastamızda hemodiyaliz düşünmedik. Trombositopeni nedeniyle dört gün yoğun bakım şartlarında takip ettikten sonra önerilerle taburcu ettik. KBZ'in aşırı doz alımlarında semptomlar, alınan doza bağımlıdır ve serum düzeyleri ile orantılıdır. Genellikle nörolojik ve kardiyolojik semptomlar gelişir. KBZ 20 mg/kg'ın üzerinde miktarlarda alındığında ataksi, nistagmus, midriyazis, sinüs taşikardisi, hareket bozuklukları gibi semptomlar gözlenirken, 50 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda bilinç kaybı, koma, nöbet gibi SSS depresyonu bulguları ve EKG minör değişiklikler görülmektedir (14). Hastamızın aldığı doz 2400 mg'dı. Böyle bir hastada nörolojik semptomlarının yanında entübasyonuda gerektirecek düzeyde SSS depresyonu beklenmelidir. Ancak bizim hastamızda nörolojik ve SSS semptomlarının hiçbirisine rastlanılmadı. KBZ'in kronik zehirlenmelerinde nötropeni, trombositopeni, trombositopenik purpura, agranülositoz, aplastik anemi, ve hemolitik anemi gelişebilir (11). Bu olguda, intihar amaçlı yüksek doz KBZ alımı sonrası tek bulgu uzun süre devam eden trombositopeni oldu. Yapılan periferik yayma preparat incelenmesinde trombositopeniye ait görünüme rastlanıldı. Hasta kanama yönünden yakın takibe alındı. Hastamız, dört gün yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hemodinamik parametrelerinin tümünün doğal seyretmesi ve hastanın da isteği doğrultusunda önerilerle taburcu edilmesine karar verildi.

Yüksek doz KBZ intoksikasyonunun, sadece trombositopeni bulgusuna neden olabileceğini tespit ettik. KBZ

kullanımı; lökopeni, trombositopeni, aplastik anemi, trombositopenik purpura ve hemolitik anemi gibi hematolojik yan etkilere neden olabilir. Bizim olgumuzda intihar amaçlı yüksek doz (2400 mg) KBZ alımı sonrası şiddetli trombositopeni bulgusuna rastladık. Kanama semp-

tomlarına neden olmayan trombositopeni olgumuzda yakın takip tedavide yeterli oldu.

Sonuç olarak, KBZ intoksikasyonu olgularında uzun süren, inatçı trombositopenilerin görülebileceği ve yakın takip ile problemsiz iyileşebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Pekdemir M, Kavalcı C, Durukan P, Yıldız M. Acil servisimize başvuran zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Acil Tıp Dergisi* 2002; 2: 36-40.
2. Wax PM. History. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE (Eds). *Toxicologic Emergencies* (Ed 6th) New York, McGraw-Hill 1998: p. 1-14.
3. Akköse Ş, Fedakar R, Bulut M, Çebicci H. Zehirlenme olgularının beş yıllık analizi. *Acil Tıp Dergisi* 2003; 3: 8-10.
4. Yavuz S, Aydın S. Zehirlenme olgularının profili. *Toksikoloji Dergisi* 2003; 1: 47-52.
5. Şenol V, Yıldırım C, Sözüer E, Öztürk Y. Homisid ve suisid hastalarının acil servisteki epidemiyolojisi. *Acil Tıp Dergisi* 2002; 2: 18- 23.
6. Spiller HA, Carlisle RD. Status epilepticus after massive carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 81-90.
7. Graudins A, Peden G, Dowsett RP. Massive overdose with controlled-release carbamazepine resulting in delayed peak serum concentrations and life-threatening toxicity. *Emerg Med* 2002; 14: 89-94.
8. Bellucci G, Berti G, Chiappe C, Lippi A, Marioni F. The metabolism of carbamazepine in humans: steric course of the enzymic hydrolysis of the 10,11-epoxide. *J Med Chem* 1987; 30: 768-773.
9. Durelli L, Massazza U, Cavallo R. Carbamazepine toxicity and poisoning: incidence, clinical features and management. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4: 95-107.
10. Low CL, Haqqie SS, Desai R, Bailie GR. Treatment of acute carbamazepine poisoning by hemoperfusion. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 540-541.
11. Tunçok Y, Kalyoncu Nİ. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2008; 29-33.
12. Onur Ö, Güneysel Ö, Erdede M, Denizbaşı A. İntihar amaçlı karbamazepin entoksikasyonu. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2008; 12: 104-106.
13. Serin S, Erbay H, Metinöz H, Atalay H. Barbeksaklon ve karbamazepin zehirlenmesinde yoğun bakım. *Toksikoloji Dergisi* 2005; 3: 13-17.
14. Soderstrom J, Murray L, Little M, Daly FM. Toxicology case of the month: carbamazepine overdose. *Emerg Med J* 2006; 23: 869-871.