

ZEHİRLENMELERDE EKSTRAKORPORAL TEDAVİ

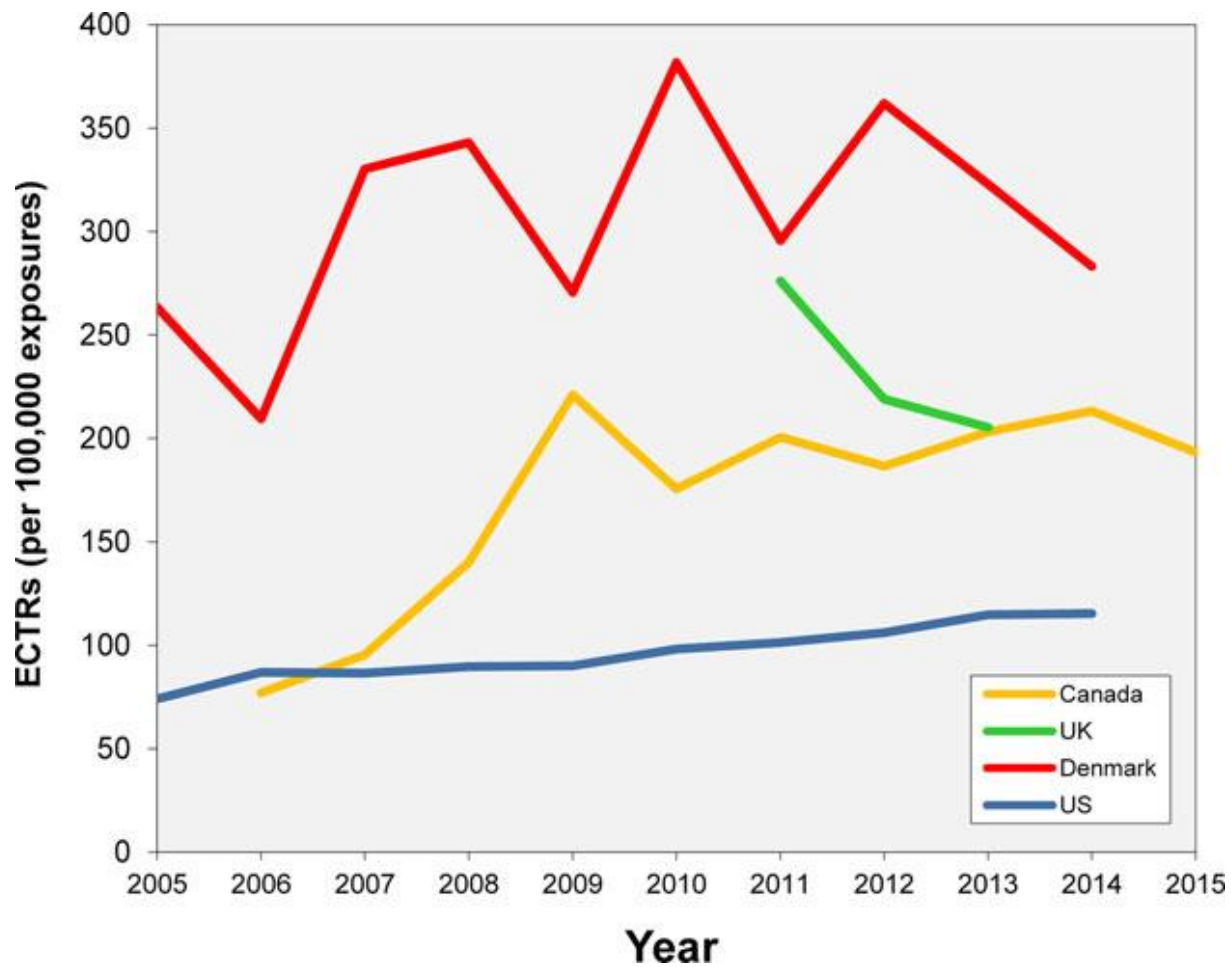
Yrd. Doç. Dr. Gökhan ERSUNAN
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp A.D.

TANIM

- ▶ Toksikolojik madde içeren kanın vücut dışına alınıp toksin temizleyici işlemlerden geçirildikten sonra tekrar dolaşıma verilmesi işlemidir.

Ekstrakorporal Metodların Endikasyonları

- ✓ Tüm destekleyici tedavilere rağmen cevap alınamayan olgular
- ✓ Serebral işlevlerin baskılanması
- ✓ Karaciğer, böbrek yetmezliği
- ✓ Alınan toksikolojik ajanların ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilecek oranda kanda bulunması
- ✓ İlacın metabolitlerinin kendisinden daha toksik olması
- ✓ Yoğun bakım yatışı ve MV bağımlılık süresini azaltmak
- ✓ Zehirlenmeye eşlik eden ve beraberinde diyaliz tedavisi gerektiren elektolit, asit-baz denge bozuklukları olması.



Ghannoum M, Emergne V, Gosselin S, Mowry JB, Hoegberg LCG, Yarma M, Thompson M, Murphy N, Thompson J, Pursell K, Hoffman RS. (2015) "Practice trends in the use of extracorporeal treatments for poisoning in four countries." *Seminars in dialysis*. 2015 Nov 9. doi: 10.1111/sdi.12448

Table 15. Therapy provided in human exposures by age.

Therapy	<=5 year	6-12 year	13-19 year	>=20 year	Unknown child	Unknown adult	Unknown age	Total
Decontamination	-	-	-	-	-	-	-	-
Benzodiazepines	1123	523	7069	31,604	1	155	28	40,503
Bronchodilators	398	180	373	4616	5	139	99	5810
Calcium	7357	515	328	3067	6	79	6	11,358
Cardioversion	4	1	26	277	0	4	0	312
CPR	69	14	114	1552	0	11	5	1765
Deferoxamine	7	0	28	29	0	0	0	64
ECMO	5	1	14	34	0	0	0	54
EDTA	15	1	1	4	0	0	0	21
Ethanol	0	1	2	74	0	4	0	81
Extracorp. procedure (other)	2	0	4	61	0	0	0	67
Fab fragments	15	10	19	570	0	5	0	615
Fluids, IV	6395	2614	34,459	128,947	2	540	102	173,059
Flumazenil	89	26	200	1406	1	7	1	1730
Folate	12	1	31	1628	0	3	0	1675
Fomepizole	111	10	107	1806	0	7	3	2044
Glucagon	44	10	130	2098	0	4	1	2287
Glucose, > 5%	426	31	383	4138	0	13	3	4992
Hemodialysis	8	4	133	2668	0	10	2	2825
Hemoperfusion	0	0	3	33	0	0	0	36
Hydroxocobalamin	12	7	2	101	0	1	0	123
Hyperbaric oxygen	20	29	51	414	2	9	2	527
Insulin	11	11	163	2307	0	4	0	2496
Intubation	545	142	1974	20,872	0	115	22	23,670
Methylene blue	8	1	16	157	0	2	0	184
NAC, IV	170	253	5585	15,655	0	67	18	21,748
NAC, PO	43	44	975	2,346	0	5	6	3419
Nalmefene	0	0	2	11	0	0	0	13
Naloxone	1147	192	2087	21,835	2	175	64	25,502

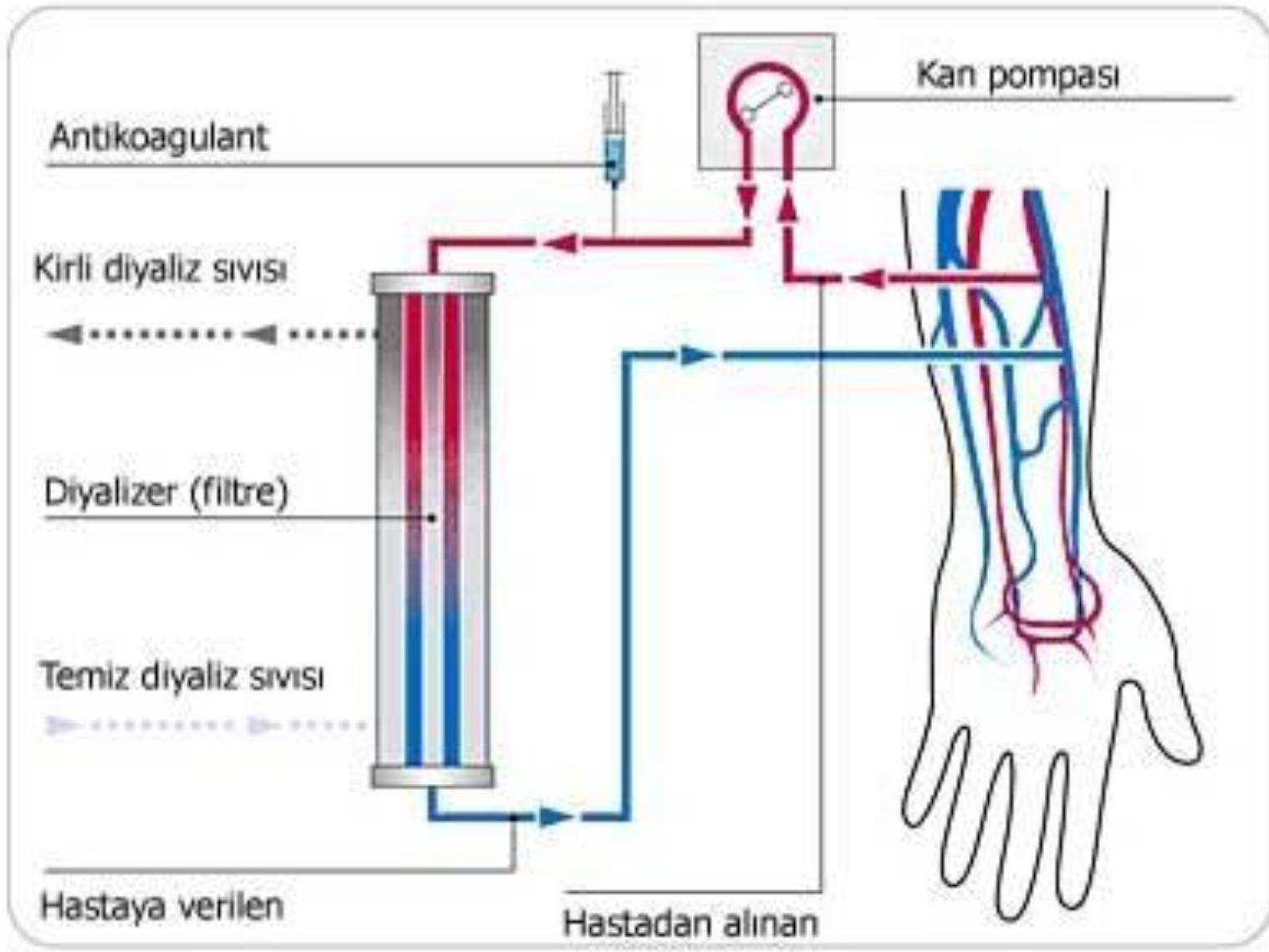
Ekstrakorporal Yöntemler

- ▶ Hemodiyaliz
- ▶ Hemofiltrasyon
- ▶ Hemodiafiltrasyon
- ▶ Sürekli renal replasman tedavileri
- ▶ Hemoperfüzyon
- ▶ Plazmaferez
- ▶ Exchange transfüzyon
- ▶ Albumin diyalizi (KC destek tedavisi)

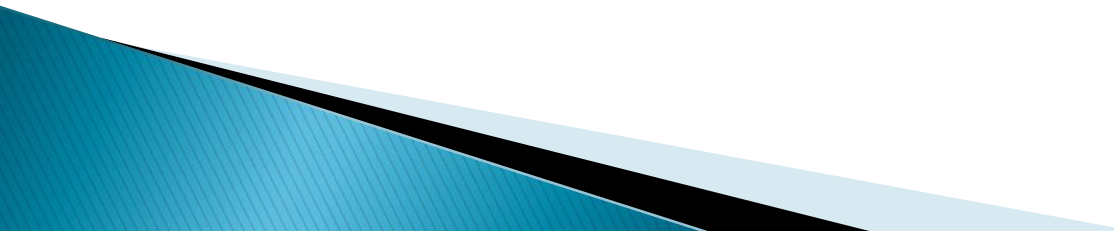
- ▶ Düşük endojen klerensi ($<4\text{ml/dak/kg}$)
- ▶ Dağılım hacmi: toksik ajanın kan veya serumdaki konsantrasyonunun tüm vücutta bulunan miktarına oranı
- ▶ Toksinin molekül ağırlığı
 - Hemodiyaliz.... $<2.000\text{ Da}$
 - Hemofiltrasyon.... $10.000\text{--}50.000\text{ Da}$
 - Plazmaferez $> 50.000\text{ Da}$
- ▶ Suda çözünürlük
- ▶ Proteinlere bağlanma oranı

Hemodiyaliz

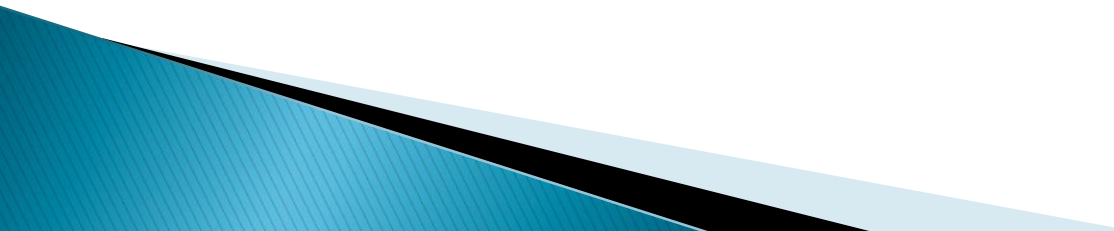
- ▶ Düşük dağılım hacmi ($<1\text{ L/kg}$)
- ▶ Tek kompartmanda bulunan
- ▶ Düşük endojen klerensi ($<4\text{ ml/dak/kg}$)
- ▶ Moleküler ağırlığı 100–2.000 dalton
- ▶ Yüksek oranda suda çözünebilme özelliğine sahip olan
- ▶ Düşük oranda proteine bağlanan
- ▶ Total vücut klerensine göre yüksek diyaliz klerensi



Hemodiyaliz komplikasyon

- ▶ Kanama
 - ▶ Tromboz
 - ▶ Katater enfeksiyonu
 - ▶ Hipotansiyon
 - ▶ Suda eriyen vitamin kaybı
 - ▶ Tedavi amaçlı verilen ilaçların uzaklaştırılması
- 

Neden Hemodiyaliz?

- ▶ Daha az maliyet
 - ▶ Daha az komplikasyon
 - ▶ Eşlik eden metabolik bozuklukları düzeltme imkanı
 - ▶ Uygulayıcı sağlık personeli sayısının fazla olması
 - ▶ Kolay ulaşılabilirlik
- 

HD ile Uzaklaştırılabilen Maddeler



Tablo 2. Hemodiyalizle Uzaklaştırılabilen Ksenobiyotikler

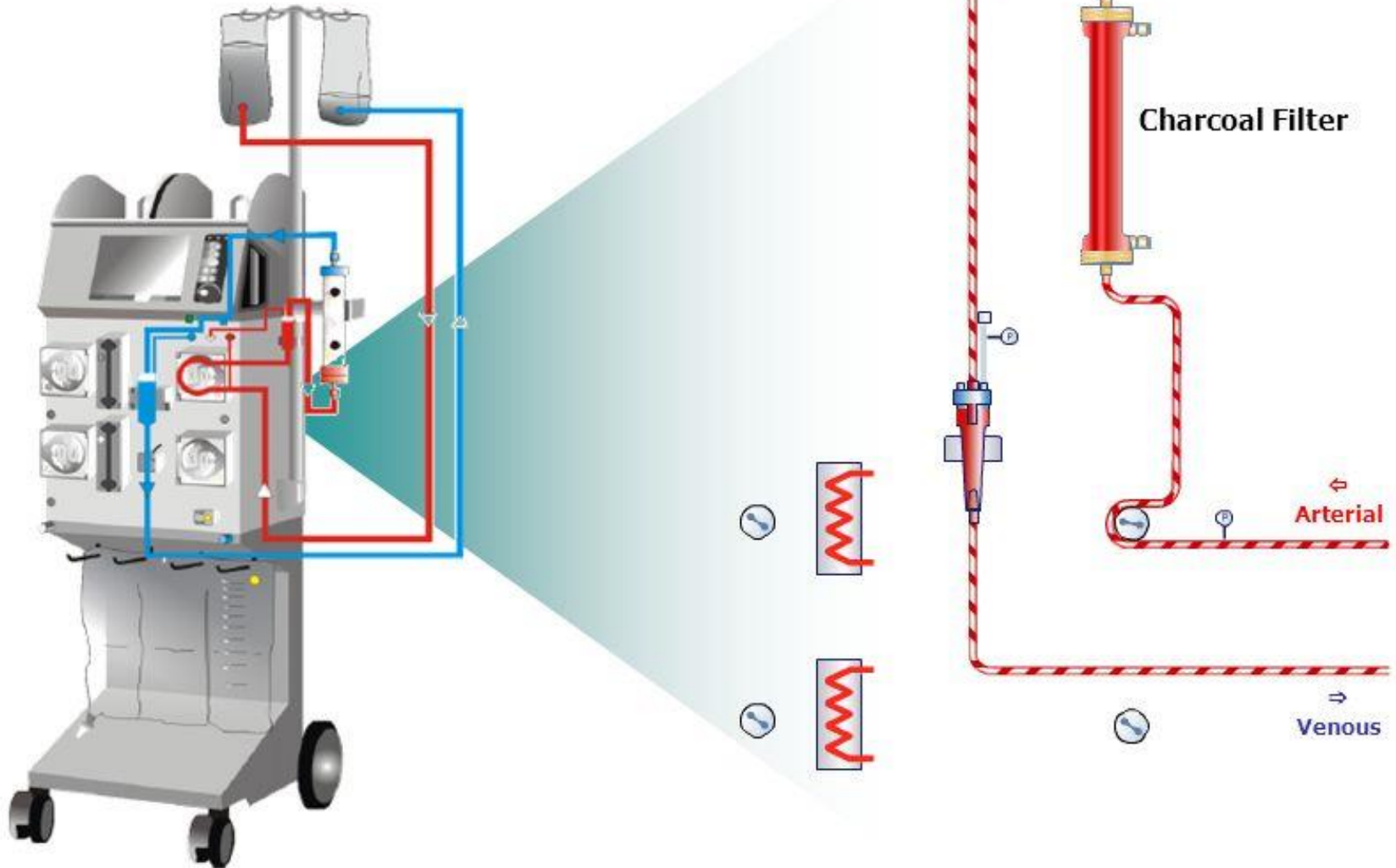
Alkoller	Çözücüler	Analjezikler	Kemoterapötikler		Nörolojik ilaçlar	Kardiyovasküler ilaçlar	Diğer
Etanol Etilen glikol İzopropanol Metanol	Aseton Kampor Tiyoller Trikloretilen Toluen	Asetaminofen Kolşisin	Amoksisilin Klavunalik asid Penisilin Tikarsilin Sefiksım Sefuroksım Sefaleksın Amikasin Gentamisin Kanamisin Neomisin Streptomisin Tobramisin Nitrofurantoin	Sülfisoksazol Sülfanomidler Tetrasiklin İmipenem Siprofloksasin Asiklovir İzoniazid Etambutol Didanozin Zidovudin Foscarnet Gansiklovir Siklofosfamid	Butabarbital Fenobarbital Fentobarbital Karbamazın Kloralhidrat Etklorvinol Glutetimid Meprobamat Valproik asid	Atenolol Kaptopril Enalapril Metildopa Nadolol Prokainamid Propranalol Sotalol Tokanaid	Lityum Teofilin Parakuat Anilin Borik asid Kromik asid Kloratlar Dikuat Tiyosiyanat

Hemoperfüzyon

- ▶ Kanın karbon, aktif kömür veya reçine içeren bir kartuştan geçirilme işlemidir.
- ▶ Toksinler kartuşdaki kömür veya reçine tarafından tutularak kandan uzaklaştırılır.
- ▶ Hemodiyalizden farklı olarak, hemoperfüzyonda diyaliz solüsyonu kullanılmaz.

Hemoperfusion (Adsorption)

HP



Hemoperfúzyon

- ▶ Kartuşlar doygunluğa ulaştığı için 2 saat sonra değiştirilmelidir.
- ▶ Kan akım hızı 250–400 mL/dk.
- ▶ Heparin infúzyonu 2000 U/saat
- ▶ İlaç aktif kömür tarafından adsorbe olamıyorsa hemoperfúzyon faydasızdır.
- ▶ Toksinin plazma proteinlerine baęlanmaları sorun oluřturmaz.
- ▶ Sistemik kanama en ciddi yan etkidir.



Hemoperfüzyon

- Hemodializ komplikasyonlarının ek olarak
 - ▶ Trombositopeni (%30)
 - ▶ Lökopeni
 - ▶ Hipotermi
 - ▶ Hipoglisemi
 - ▶ Serum fibrinojen–koagulasyon faktörlerinde azalma
 - ▶ Hipokalsemi

Hemoperfüzyon

Nörolojik ilaçlar	Analjezik- antiromatoidler	Antibiyotik- antikanser ilaçlar	Kardiyovasküler ilaçlar	Kimyasallar
Amobarbital	Asetaminofen	Ampisilin	Digoksin	Amanitin
Butabarbital	Asetilsalisilik asid	Kloramfenikol	Flekainid	Demeton sülfoksit
Heksabarbital	Kolşisin	Klorokin	Metoprolol	Dimetoat
Pentobarbital	D-propoksifen	Klindamisin	N-asetil prokainamid	Dikuat
Kinalbital	Metilsalisilat	Dapson	Prokainamid	Metilparation
Sekobarbital	Fenilbutazon	Dokсорubusin	Kinidin	Nitrostigmin
Tiopental		Gentamisin	Simetidin	Poliklor hidrokarbonlar
Vinalbital		İzoniiazid	Teofilin	Parakuat
Karbromal		Tibendazol		Paration
Kloralhidrat				Karbontetrakloroid
Klorpromazin				Etilen oksit
Difenhidramin				Trikloretan
Etklorvinol				
Diltiazem				
Meprobamat				
Metakualon				
Metsüksimid				
Metiprilon				
Promazin				
Prometazin				

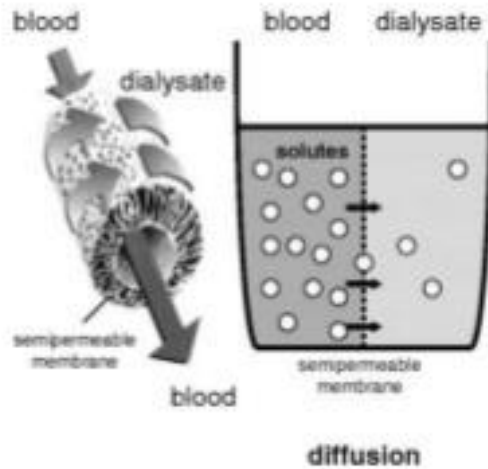
Hangisi ?

- ▶ HP kartuşu daha pahalı.
- ▶ HP tedavisinde yüksek doz antikoagulan gerekir.
- ▶ HD renal bozuklukları, elektrolit, asid ve baz anormalliklerini de düzeltir.

Hemofiltrasyon

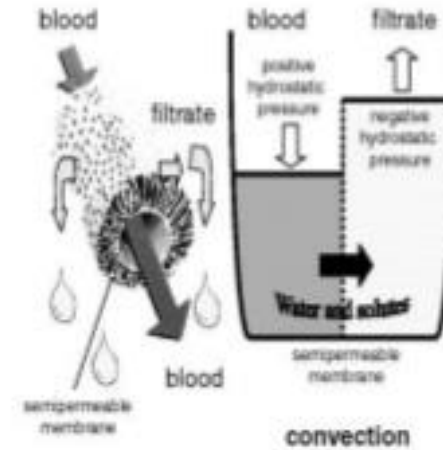
- ▶ Yarı-geçirgen bir membran aracılığı ile solüt ve sıvı yük kandan uzaklaştırılır.
- ▶ Konveksiyon ilkesine dayanır.
- ▶ Bu işlemde yarı-geçirgen membranın diğer tarafında diyaliz sıvısı yoktur.
- ▶ İşlem anında fazla sıvı kaybı olabileceğinden, uygun sıvı replasmanı yapılmalıdır.
- ▶ Moleküler ağırlığı $< 10.000-50.000$ dalton olan maddeler organizmadan uzaklaştırılabilir.

Difüzyon Hemodiyaliz



- Yarı geçirgen bir membran
- Yüksekten düşük konsantrasyona
- Solüt transportu

Konveksiyon Hemofiltrasyon



- Yan geçirgen bir membran
- Basınç gradienti
- Sıvı ve solüt transportu

Zehirlenmelerde Sürekli Renal Replasman tedavileri

- ▶ Hemodinamik olarak instabil olan hastalarda düşük etkinlikli ancak uzun süreli diyaliz yapılması.
- ▶ Kullanılan filtrelerin por çapları standart hemodiyaliz filtrelerinin por çaplarına göre daha büyüktür.
- ▶ Molekül ağırlığı 20.000– 40.000 Dalton
- ▶ Dağılım hacmi düşük hastalarda daha etkilidir,
- ▶ Rebound önleyici etki!!
- ▶ Sıvı dengesi daha kolay kontrol altına alınır
- ▶ Daha uzun süreli yapılmalıdır (20–24 saat)

- ▶ Bu yöntemler toksik maddelerin uzaklaştırılmasında yardımcı tedavi yöntemleri veya birincil tedavi yöntemleri (hemodiyaliz, hemoperfüzyon..) kullanılmadığı zaman tercih edilen yöntemlerdir.

► Kullanılan yöntemler;

- ✓ Sürekli arteriyo–venöz hemodiyaliz (CAVHD)
- ✓ Sürekli venö–venöz hemodiyaliz (CVVHD)
- ✓ Sürekli arteriyo–venöz hemofiltrasyon (CAVH)
- ✓ Sürekli venö–venöz hemofiltrasyon (CVVH)
- ✓ Sürekli arteriovenöz hemodiyafiltrasyon (CAVHDF)
- ✓ Sürekli venö–venöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF)

Hemodiafiltrasyon

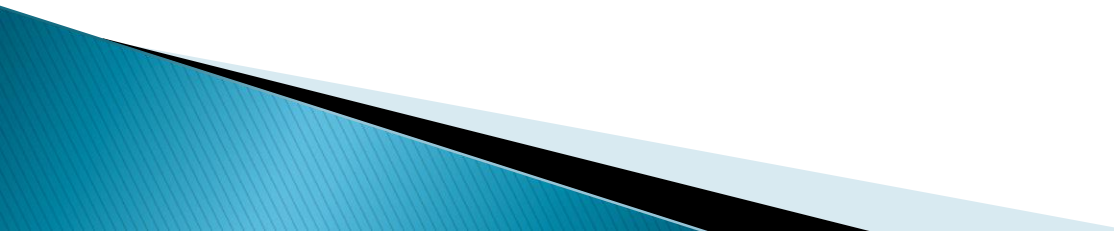
- ▶ Hemodiyaliz ve hemofiltrasyonun birarada yapılması işlemidir.
 - ▶ Bu yöntemde de yarı-geçirgen membran kullanılarak solüt ve sıvı birlikte uzaklaştırılır.
 - ▶ Ciddi heparinizasyon gerekliliği vardır.
 - ▶ Maliyeti yüksektir
 - ▶ Artmış iş yükü ihtiyacı vardır
-
- ✓ Düşük dağılım hacmi
 - ✓ Düşük endojen klirens
 - ✓ Molekül ağırlığı < 40.000 Da

PLAZMAFEREZ

- ▶ Diyalizle klirensi sağlanamayacak kadar büyük moleküllü ağırlıklı olan (>50.000 Da)
- ▶ Proteinlere bağlanma oranı yüksek (%80) olan
- ▶ Dağılım hacmi düşük (0.21 /kg) olan
- ▶ İntoksikasyonda nadir kullanım

- ✓Tiroksin
- ✓Vinkristin
- ✓Sisplatin
- ✓Yılan zehirlenmeleri
- ✓Amanita phalloides
- ✓Digoxin
- ✓Verapamil
- ✓Civa zehirlenmesi

Komplikasyonlar

- ▶ Koagulasyon faktörlerinde azalma
 - ▶ Trombositopeni
 - ▶ Fatal aritmiler
 - ▶ DIC
 - ▶ Parestezi, tetani, senkop
 - ▶ Tromboembolizm
 - ▶ Anafilaksi
 - ▶ Hipotansiyon
- 

KC Destek Tedavisi (Albumin Diyalizi)

- ▶ Albumin etkili diyalizat
 - Molekül abzorbe edici resirkülasyon sistemi (MARS)
 - Plazmadan emilim yoluyla doğrudan adsorpsiyon (FPSA)
- ▶ Albumine bağlanma oranı yüksek toksinler
- ▶ Fulminan KC yetmezliği
- ▶ Hepatorenal sendrom
- ▶ Hepatik ensefalopati
- ▶ Karaciğer nakline kadar destek oluşturabilmeleri için

MANTAR ZEHİRLENMESİ



- ▶ **Amanita phalloides**'in ürettiği amatoksin ağır karaciğer, böbrek ve beyin zedelenmesi yapar.
- ▶ Türkiye'deki ölümcül zehirlenmelerin %90'ından sorumlu son derece zehirli türlerdir.
- ▶ **KLİNİK BULGULAR :**
- ▶ **1. evre (6–24 saat):** Bulantı, kusma, ishal, ateş, taşikardi, sıvı elektrolit ve asit baz dengesizliği
- ▶ **2. evre (25–72 saat):** Belirti ve bulgularda geçici iyileşme, karaciğer ve böbrek işlev testlerinde bozulma
- ▶ **3. evre (3–5 gün):** Karın ağrısı, sarılık, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, koma ve ölüm

- ▶ Aktifkömür
- ▶ Penisilin G (300.000-1.000.000 U/kg/gün),
- ▶ Silibinin (20-50 mg/kg/gün),
- ▶ Hemoperfüzyon, hemofiltrasyon, plazmaferez, 48 saat içinde
- ▶ Böbrek yetmezliği varsa hemodiyaliz
- ▶ Karaciğer yetmezliği varsa Kc koruyucu diyaliz, karaciğer transplantasyonu

Asetaminofen (APAP) Zehirlenmesi

▶ ENDİKASYON

- ▶ Eğer kan asetaminofen düzeyi 1000 mg / L'den fazla ve NAC uygulanmamışsa (1D)
- ▶ Hastada nörolojik sistem baskılanmışsa , artmış laktat ile metabolik asidoz ve 700 mg / L'nin üzerinde asetaminofen, NAC uygulanmamışsa (1D)
- ▶ Hastada mental durum değişirse, metabolik asidoz, yüksek laktat ve bir asetaminofen 900 mg / L'den fazla , NAC verilse bile (1D)

Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD; EXTRIP workgroup. (2014) "Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning:

Recommendations from the EXTRIP workgroup." Clinical toxicology. 52(8):856–67.

Asetaminofen (APAP) Zehirlenmesi

- ▶ **EKT Seçimi**
 - Hastalarda tercih edilen yöntem aralıklı HD'dir (1 D)
- ▶ NAC tedavisi EKT sırasında sürdürülmelidir. (1 D)
- ▶ EKT'nin kesilmesi
Klinik iyileşme görünene kadar EKT önerilir(1 D)

Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD; EXTRIP workgroup. (2014) "Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup." Clinical toxicology. 52(8):856-67.

Barbitüratlar Zehirlenmesi

▶ ENDİKASYONLAR

- ▶ Uzun etkili barbitürat zehirlenmesinde (1 D)
 - FENOBARBİTAL
 - BARBİTAL
- ▶ Eğer uzamış koma varsa veya bekleniyorsa (1 D)
- ▶ Sıvı resüsitasyonundan sonra şok varsa (1 D) ,
- ▶ Tekrarlayan dozda aktif kömür tedavisine rağmen toksisite devam ederse (1 D)
- ▶ Mekanik ventilasyonu gerektiren solunum depresyonu mevcutsa (2D)

Barbitüratlar Zehirlenmesi

▶ EKT Seçimi

- Hastalarda tercih edilen yöntem aralıklı HD'dir (1 D)
- HD uygulanamıyorsa,
 - Aralıklı HP (1 D)
 - SRRT (3D)

▶ Klinik düzelme belirmediğinde EKT'nin kesilmesi önerilir(1 D)

- ▶ Mactier R, Laliberte M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, Hoffman RS, Nolin TD; EXTRIP Workgroup. (2014) "Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup". Am J Kidney Dis 64(3): 347–358.

Salisilat zehirlenmesi

▶ EKT endikasyon

- Salisilat > 100 mg / dL (1 D)
- Bozulmuş böbrek fonksiyonu varlığında salisilat > 90 mg / dL (1 D)
- Mental durum değişikliği varlığında, (1 D)
- Ek oksijen gerektiren yeni hipoksemi varlığında (1 D)

Salisilat zehirlenmesi

- ▶ Standart tedavi (destekleyici önlemler, bikarbonat vb.) başarısız olursa ve aşağıdakilerden herhangi biri karşılanırsa EKT önerilir(1 D) :
 - [Salisilat] > 90 mg / dL (2D)
 - Bozulmuş böbrek fonksiyonu varlığında [salisilat] > 80 mg / dL(2D)
 - Sistemik pH ≤ 7.20 (2D)

Salisilat zehirlenmesi

▶ EKT Seçimi

- Hastalarda tercih edilen yöntem aralıklı HD'dir (1D)
- HD uygulanamıyorsa,
 - Aralıklı HP (1D)
 - SRRT (3D)
 - Yenidoğanlarda Exchange transfüzyon (1D)
- ▶ EKT tedavi arasında intravenöz bikarbonat tedavisine devam edilmesi önerilir (1D).
- ▶ EKT'nin sonlandırılması :
 - Klinik düzelme belirgin (1D)
 - Salisilat konsantrasyonları [salisilat] <19 mg / dL (1D) *veya* EKT en az 4–6 saat süreyle uygulanmıştır. (2D)

Metanol Zehirlenmesi

► Endikasyonlar

- Koma (Class 1)
- Nöbetler (Class 1)
- Yeni görme bozukluğu (Class 1)
- Kan pH ≤ 7.15 (Class 1D)
- Yeterli destekleyici önlemler ve panzehirlere rağmen kalıcı metabolik asidoz (Class 1D)
- Serum anyon açığı 24 mmol / L'den yüksek; serum $[Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ ile hesaplandı. (Class 1D)
- Fomepizol terapisine rağmen 700 mg / L yüksek serum metanol konsantrasyonu, (Class 1D)
- Etanol tedavisi ne rağmen 600 mg / L yüksek serum metanol konsantrasyonu, (Class 1D)
- Bir ADH bloke edicisinin yokluğunda 500 mg / L yüksek serum metanol konsantrasyonu, (Class 1D)
- Kan metanol düzeyine bakılmıyor ozmolar acık varsa (Class 1D)
- Böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, (Class 1D)

Metanol Zehirlenmesi

- ▶ **EKT Seçimi**
 - Hemodiyaliz (1 D)
- ▶ Metanol zehirlenmesinde HD sırasında ADH inhibitörlerine devam edilmelidir (1 D); hem de folik asit
- ▶ **EKT'nin Kesilmesi**
 - Metanol konsantrasyonu <200 mg / L olduğunda ve klinik düzelme gözlemlendiğinde EKT sonlandırılabilir (1 D)

Lityum Zehirlenmesi

Endikasyonları

- ▶ Eğer böbrek yetmezliği ve $\text{Li}^+ > 4.0 \text{ mEq / L}$ (1D)
- ▶ Li^+ 'den bağımsız olarak bilinç, nöbetler ya da hayatı tehdit eden ritim bozukluğunun varlığında, (1D)
- ▶ Eğer $\text{Li}^+ > 5.0 \text{ mEq / L}$ (2D)
- ▶ Optimum yönetimle $\text{Li}^+ < 1.0 \text{ mEq / L}$ elde etmek için beklenen süre > 36 saat (2D)

Lityum Zehirlenmesi

▶ EKT Seçimi

- Hemodiyaliz (1 D)
- Aralıklı hemodiyaliz uygulanamaz ise SRRT, kabul edilebilir bir alternatiftir(1 D)

▶ EKT'nin kesilmesi

- $\text{Li}^+ < 1.0 \text{ mEq / L}$
- Klinik iyileşme görülürse (1 D)

▶ Rebound nedeni ile EKT'nin kesilmesinden sonra, 12 saat boyunca seri Li^+ ölçümleri yapılmalıdır. (1 D)

Karbamazepin Zehirlenmesi

► Endikasyonları

- Tedaviye dirençli birden fazla nöbet meydana gelirse (1D)
- Hayatı tehdit eden ritim bozuklukları ortaya çıkarsa (1D)
- Mekanik ventilasyon gerektiren uzun süreli komaya ve / veya solunum depresyonu mevcutsa veya bekleniyorsa (2D)
- TDAK'e ve destek önlemlerine rağmen, karbamazepin konsantrasyonları yükselir yada yükselmiş kalırsa, önemli toksisite devam ederse(2D),

Karbamazepin Zehirlenmesi

- ▶ **EKT Seçimi**
 - Aralıklı HD, (1 D)
 - Hemodiyaliz uygulanamazsa :
 - Hemoperfüzyon (1 D)
 - Sürekli renal replasman tedavisi (3D)
- ▶ TDAK, EKT sırasında devam ettirilmelidir(1 D)
- ▶ **EKT'nin Kesilmesi**
 - Klinik iyileşme görülüyor (1 D)
 - Karbamazepin konsantrasyonu 10 mg / L'nin (2D)

TEŞEKKÜRLER