

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen intoksikasyon olgularında plazmaferez etkinliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of the effectiveness of plasmapheresis in intoxicated patients followed up in intensive care unit

Ebru ÖZEN, Serdar EKEMEN, Erman şEN, Alpaslan AKCAN, Birgül BÜYÜKKIDAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, yoğun bakım ünitemizde (YBÜ) takip edilen intoksikasyon olgularında uygulanan plazmaferez tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında YBÜ'de takip edilen ve plazmaferez uygulanan intoksikasyon olgularının demografik özellikleri, plazmaferez öncesi ve sonrası AST, ALT, LDH, CK ve total bilirubin değerleri kaydedildi. Yapılan plazmaferez tedavisi öncesi ve sonrasına ait bu değerler karşılaştırılarak işlemin etkinliği değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 38 hasta dahil edilmiş olup, medyan 5,5 (1-106) günlük yatış süresinin sonunda 32 (%84,2) hasta taburcu edilmiş, 6 (%15,8) hasta ise kaybedilmiştir. Bu hastalara toplamda 61 (minimum 1, maksimum 4) kez plazmaferez uygulandı. Plazmaferez öncesi ve sonrası AST, ALT, LDH, CK ve total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında plazmaferez sonrası bu değerlerde istatistiksel anlamlı düşme belirlendi (sırasıyla; p değeri <0.001, <0.001, <0.001, =0.014, <0.001). Medyan 5,5 günlük yatış süresi sonunda eksitus olan hastalarda plazmaferez öncesi AST ve ALT değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p değeri = 0.014, 0,046).

Sonuç: Yoğun bakım ünitesinde çoğunlukla intoksikasyon nedeni ile uyguladığımız plazmaferez tedavisi laboratuvar değerlerinde hızlı iyileşme sağlayan güvenli bir yöntemdir. Ancak geliş AST ve ALT değerleri çok yüksek olan hastalarda mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: İntoksikasyon, plazmaferez, enzim yüksekliği

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to evaluate the effectiveness of plasmapheresis in the intoxicated patients who were followed up in our intensive care unit (ICU).

Method: Demographic characteristics, AST, ALT, LDH, CK and total bilirubin levels before and after plasmapheresis treatment of intoxicated patients in our ICU between January 2014 and December 2015 were recorded retrospectively. The effectiveness of plasmapheresis was evaluated by comparing the values before and after the treatment.

Results: Thirty - eight patients were included in the study. At the end of a median 5.5 (1-106) days of ICU stay 32 (84.2%) patients were discharged, and 6 (15.8%) patients died. Plasmapheresis was applied to the patients for a total of 61 (minimum 1, maximum 4) times. When AST, ALT, LDH, CK and total bilirubin levels before and after plasmapheresis were measured, and significant decreases in these levels after plasmapheresis were determined (p<0.001, <0.001, <0.001, =0.014, <0.001, respectively). In the patients who died at the end of a median 5.5 days of ICU stay AST and ALT levels before plasmapheresis were found to be statistically significantly higher (p=0.014, 0.046, respectively).

Conclusion: Plasmapheresis treatment mostly used for intoxications in ICU, is a safety method that provides quick improvement in biochemical values. But the positive effect of plasmapheresis on mortality could not be shown in the patients with very high levels of admission AST and ALT levels.

Keywords: Intoxication, plasmapheresis, enzyme elevation

Alındığı tarih: 24.10.2016

Kabul tarihi: 18.02.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ebru Özen, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Eskişehir - Türkiye
e-mail: drebruozen@gmail.com

GİRİŞ

Zehirlenme, toksik veya non-toksik bir maddenin toksik dozda alınması sonucu vücutta yapı veya işlev bozukluğunun ortaya çıktığı klinik durumdur. Zehirlenme nedenleri olarak intihar amacıyla bilinçli olarak ya da kaza ile (sıklıkla çocuklarda) toksik dozda ilaç alımı, çevresel ya da mesleki toksik ajanlara maruziyet, ilaç yan etkileri ve terapötik hatalar, ilaçların kötüye kullanımı, besin zehirlenmeleri, zehirli hayvanlar tarafından ısırılma veya sokulma sayılabilir. Gelişmiş ülkelerde en çok intihar amacıyla ilaç (antidepresanlar ve analjezikler) alınmasına bağlı zehirlenme olgularına rastlanırken, az gelişmiş ülkelerde tarımsal pestisitlere bağlı zehirlenmeler daha sıktır. Ülkemizde ise en sık zehirlenme nedenleri, ilaçlar, karbonmonoksit (CO), gıda, mantar, organofosfor ve koroziv maddelerdir ⁽¹⁾.

Ülkemizde acil servise başvuran zehirlenme olguları tüm başvuruların %0,46-1,57'sini oluşturur. Zehirlenmeler; etkene, maruziyetin süresine ve miktarına ve hastaneye başvuru süresine bağlı olarak ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Acil servise başvuran intoksikasyon olgularının bir kısmı yoğun bakım tedavisi gerektirmektedir. Yoğun bakım üniteleri yataklarının %5-30'u zehirlenme olguları için kullanılmaktadır. Genellikle destek ve antidot tedavisi ile yönetilen bu olguların %0,1'inde ekstrakorporeal tedavi yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Ekstrakorporeal tedavi, konvansiyonel tedavilerin etkilerinin sınırlı olduğu durumlarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır ^(2,3).

Zehirlenmelerde ilacı uzaklaştırmak, metabolik ve biyokimyasal anormallikleri düzeltmek amacıyla birçok ekstrakorporeal teknik uygulanabilir. Plazmaferez, hemodiyaliz, hemofiltrasyon, hemodiyafiltrasyon ve hemoperfüzyon bu tekniklere örnek olarak verilebilir. Ancak bu yöntemlerin, zehirlenmelerde ilacı uzaklaştırmadaki etkinlikleri ve birbirlerine olan üstünlükleri açısından sınırlı sayıda veri bulunmaktadır ⁽⁴⁾. Çalışmamızda kullandığımız ekstrakorporeal bir teknik olan plazmaferez (plazma değişimi) yaklaşık 80 yıldır uygulanmakta olup,

temel prensip immün kompleksler, proteine bağlı toksinler, otoantikolar ve yüksek molekül ağırlıklı solütler ile proteine bağlı solütlerin uzaklaştırılmasıdır ⁽⁵⁾. Plazmaferez diyaliz ile uzaklaştırılmayan büyük moleküler ağırlıklı ksenobiyotiklerin uzaklaştırmasını sağlar. Moleküler ağırlığı 150.000 daltondan büyük olan bu yapılar; immünglobulinler, ksenobiyotikler ve endojen molekülleri içerir. Ayrıca plazma proteinlerini uzaklaştırarak Amanita toksinleri, tiroksin, vinkristin, digoksin ve antidigoksin antikor kompleksleri gibi protein bağlayan moleküllerin kısmi uzaklaştırılmasına da olanak sağlar ⁽⁶⁾.

Bu çalışmada, hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) takip edilen intoksikasyon olgularında uygulanan plazmaferez tedavisinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif kohort çalışmasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı tarafından Ocak 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında YBÜ'nde takip edilen ve plazmaferez uygulanan intoksikasyon olguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Tüm hastaların plazmaferez tedavileri, Asahi Medical Co. Plasauto plazmaferez cihazı (Frankfurt, Almanya) ile EVACLİO 2C-20 plazma değişim membranı (Tokyo, Japonya) ve CRRT SEGAL plazmaferez tüp seti (Frankfurt, Almanya) kullanılarak yoğun bakımda hasta başında gerçekleştirilmiştir. Replasman sıvısı olarak tüm hastalarda albümin kullanılmış olup, replasman sıvı değişim oranı olarak ortalama 2,5-3 plazma oranı kullanılmıştır. CK değeri 200.000'nin üzerinde olan yalnızca 1 hastaya replasman sıvı değişim oranı olarak 4 plazma oranı kullanılmıştır. Plazmaferez işlemi tüm hastalara juguler veya femoral venöz geçici diyaliz kateteri takılarak gerçekleştirilmiştir.

Hastalara ait verilere dosyalar taranarak ulaşıldı ve plazmaferez tedavisi alan 38 intoksikasyon olgusuna ait demografik özellikler, plazmaferez öncesi ve

sonrasına ait aspartat aminotransferaz (AST), alanin transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve total bilirubin değerleri kaydedildi. Veriler SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiş olup, gruplar arası karşılaştırmada normal dağılım gösteren sayısal veriler için parametrik Student t testi, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için ise non parametrik Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bu çalışma “Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi”ne uygun olarak yapılmış ve metne dönüştürülmüştür.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 38 hastaya ait demografik özellikler Tablo 1’de gösterilmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %55,3 (n=21) erkek, %44,7’si (n=17) kadın olup ortalama yaş 40 (19-79) idi. Yatış nedenleri incelendiğinde 18 (%47,7) olguda mantar intoksikasyonu, 14 (%36,8) olguda ilaç intoksikasyonu, 4 (%10,5) olguda metanol intoksikasyonu ve 2 (%5,3) olguda uyuşturucu madde intoksikasyonu mevcut idi. Otuz sekiz olguya medyan 5,5 (1-106) günlük yatış süresi içerisinde toplamda 61 (minimum 1, maksimum 4) kez plazmaferez uygulandı ve bu

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

	n
Cinsiyet	
Erkek	21 (%55,3)
Kadın	17 (%44,7)
Yaş	
Mean (minimum-maksimum)	40 (19-79)
Yatış Nedeni	
Mantar intoksikasyonu	18 (%47,4)
İlaç intoksikasyonu	14 (%36,8)
Metanol intoksikasyonu	4 (%10,5)
Uyuşturucu madde intoksikasyonu	2 (%5,3)
Plazmaferez endikasyonu	
KCFT yüksekliği	15 (%39,5)
Enzim (CK, LDH) yüksekliği	17 (%44,7)
İlaç eliminasyonu	6 (%15,8)

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testi, CK: Kreatin Kinaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz

yatış süresinin sonunda 32 (%84,2) hasta şifa ile taburcu edilmiş 6 (%15,8) hasta ise kaybedilmiştir.

Hastaların plazmaferez öncesi ve sonrasına ait AST, ALT, LDH, CK ve total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında plazmaferez sonrası bu değerlerde istatistiksel anlamlı düşme belirlendi (sırasıyla; p değeri <0.001, <0.001, <0.001, =0.014, <0.001) (Tablo 2).

Medyan 5,5 günlük yatış süresi sonunda taburcu olan hastalar ile eksitus olan hastaların plazmaferez öncesi AST, ALT, LDH, CK ve total bilirubin değer-

Tablo 2. Plazmaferez öncesi ve sonrasına ait AST, ALT, LDH, CK ve total bilirubin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	Plazmaferez öncesi		Plazmaferez sonrası		p
	Mean±STD	Min-Maks	Mean±STD	Min-Maks	
AST	1449,6±1857,9	14-23824	550,9±876,4	9-4356	<0.001*
ALT	1032,1±1585,3	1-9911	411,7±711,95	1-2777	<0.001*
LDH	2934,3±6564,3	10-48120,0	1377,8±1649,9	110-7200	<0.001**
CK	19593,2±42021,2	13-337520	8528,9±23265,9	13-147707	<0.001**
Total Bilirubin	3,78±1,48	0,13-28,5	4,4±0,81	0,54-19,8	0,001**

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CK: Kreatin Kinaz, *: Mann Whitney U testi, **: Student t testi

Tablo 3. Yaşayan ve eksitus olan hastaların plazmaferez öncesi AST, ALT, LDH, CK ve total bilirubin değerlerinin karşılaştırılması.

	Eksitus (n=6)		Eksitus (n=6)		p
	Mean±STD	Min-Maks	Mean±STD	Min-Maks	
AST	3444,1±4217,2	184,0-11441,0	1132,9±1532,7	15,0-6045,0	0,014*
ALT	2388,0±3227,7	160,0-8822,0	988,4±1387,3	6,0-5856,0	0,046**
LDH	4698,5±4382,1	10,0-11940,0	3507,2±8758,0	164,0-48120,0	0,832**
CK	32370,8±63129,8	86,0-159544,0	9351,0±43104,3	28,0-243920,0	0,150**
Total Bilirubin	0,45±0,16	0,25-0,67	1,4±1,6	0,13-7,95	0,106**

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CK: Kreatin Kinaz, *: Mann Whitney U testi, **: Student t testi

leri karşılaştırıldığında eksitus olan hastalarda plazmaferez öncesi AST ve ALT değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla; p değeri = 0.014, 0.046) (Tablo 3).

TARTIşMA

Çalışmamızda, intoksikasyon olgularında plazmaferez uygulaması sonrasında plazma enzim düzeylerinde anlamlı düşme belirlenmiştir. şifa ile taburcu edilen olgularla karşılaştırıldığında eksitus olan olgularda plazmaferez öncesi AST ve ALT değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubunda plazmaferez ile enzim düzeylerinde anlamlı düşme sağlanmasına rağmen, mortaliteyi azaltmadığı gözlemlenmiştir.

Plazmaferez uygulaması giderek artan kullanımıyla birlikte intoksikasyon hastalarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Başta Falloid mantar toksinleri (amanita) olmak üzere trisiklik (amitriptilin) ve tetrasiklik (maprotilin) antidepresanlar, levotiroksin, verapamil, diltiazem, karbamazepin, teofilin ve ağır metaller (civa) etkili bir şekilde plazmaferez ile temizlenir. Fosfoorganik maddeler ise plazmaferez ile etkin olarak temizlenememektedir ⁽⁷⁾.

Yoğun bakım kliniğimizde gerek mantar gerekse ilaç intoksikasyonları sıkça takip edilmektedir. Hastaların klinik durumları ve geliş enzim düzeyleri dikkate alınarak hastalara plazmaferez uygulanmaktadır.

Klinik ve biyokimyasal olarak ciddi toksisite bulguları olan ve destek tedavilerine yanıt vermeyen intoksikasyonlarda ekstrakorporeal teknikler yeğlenmelidir ⁽⁴⁾. Fakat yoğun bakım ünitemizde klinik ve laboratuvar bulgusu olmayıp yalnızca toksik maddeyi plazmadan uzaklaştırmak amacıyla plazmaferez tedavisi uyguladığımız hastalar da mevcuttur.

Plazmaferez uygulamalarının nadir de olsa ölümlü sonuçlanabilecek ciddi komplikasyonları bulunmaktadır. Erken komplikasyonlar genellikle teknik sorunlar, vasküler girişimler, replasman mayileri, antikoagulanlar ve sıvı değişimine bağlıyken, geç komplikasyonlar ise genellikle spesifik plazma komponent-

lerinde düşme ve uzun dönem vasküler kullanıma bağlıdır. Uzun dönemde en sık komplikasyon enfeksiyondür ⁽⁸⁾.

Replasman mayisi ile ilgili komplikasyonlara bakıldığında en sık allerjik reaksiyonlar karşımıza çıkar. Alerjik reaksiyonlar replasman mayilerinden en sık taze donmuş plazma ile görülür. Ayrıca taze donmuş plazma ile non-A non-B hepatit, HIV veya diğer enfeksiyonların bulaşma olasılığı da vardır. Nadir de olsa ciddi böbrek rahatsızlığı olan çocuk hastalarda albümin kullanıldığında pulmoner ödem riski mevcuttur. Le Conte ve ark.'nın ⁽⁹⁾ yaptığı bir çalışmada, albümin, albümin + dekstran 40 ve albümin + hidroksietilstarch karşılaştırılmış klinik olarak bir fark bulunamamış fakat dekstran 40 veya hidroksietilstarchın albüminin yanına eklenmesinin sadece albümin kullanımına oranla maliyeti düşürdüğü gözlenmiştir. Kliniğimizde tüm hastalara komplikasyon oranının düşük olması nedeniyle replasman sıvısı olarak albümin kullanılmaktadır.

Plazmaferez uygulamalarında genellikle hesaplanan plazma hacminin %100-%150 (1-1,5 plazma değişim oranı) kadarı değiştirilmektedir. Bu oran ile plazmaferez uygulandığında tek seansta patolojik proteinlerin %50-70'i uzaklaştırılmış olur. İntoksikasyonlar gibi klinik olarak ağır seyreden olgularda, 2-3 plazma değişim oranına çıkılabilir. Plazmaferez işleminde %100 plazma volümü değiştirildiğinde toplam plazmanın %63'ü uzaklaştırılırken, %300 plazma volümü değiştirildiğinde ise bu oran %95'e ulaşabilmektedir ^(10,11). Yoğun bakım ünitemizde intoksikasyon olgularında genel olarak 2-3 plazma değişim oranı kullanılmaktadır. Çalışmamızda CK değerleri 200.000'nin üzerinde ve klinik durumu kötü olan 1 olguda 4 plazma değişim oranı uygulanmış ve etkili olduğu görölmüştür. Yeterli sayıda veri bulunmamakla birlikte klinik gözlemlerimize göre bu yaklaşım plazmaferez seans sayısını düşürmektedir.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonu hasta sayısının az olması olup, bu konuda daha fazla hastayı içeren çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, plazmaferez sonrasında plazma enzim düzeylerinde anlamlı düşme olmasına karşın eksitus olan olgularda plazmaferez öncesi AST ve ALT değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olması bu hasta grubunda plazmaferezin mortaliteyi azaltmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle enzim değerleri çok yükselmeden erken dönemde plazmaferez uygulaması ile morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilir. Ancak bununla ilgili kontrollü çalışmalar yapılamadığından dolayı kesin bir sonuca varmak olası olmayıp bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. İzdeş S. Zehirlenmelerde tanı yöntemleri. Turk Med J. 2011;5(2):85-93.
2. Ersoy A, Kara D, Cangir CC, Erdoğan E, Ali A, Büyükyıldırım A. Yoğun bakımda intoksikasyon olgularının değerlendirilmesi. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2013;29(2):72-5. <https://doi.org/10.5222/otd.2013.072>
3. Çetin NG, Beydilli H, Tomruk Ö. Acil servise başvuran intoksikasyon olgularının geriye dönük analizi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2004;11(4):7-9.
4. Oh's Intensive Care Manual, Andrew D Bersten, and Neil Soni. Butterworth-Heinemann 2014.
5. Türk Nefroloji Derneği Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, Tekin Akpolat, Murat Öztürk, 2009, s. 107-8.
6. Goldfrank'in Toksikolojik Aciller El Kitabı, Nobel Kitapevi, 2008.
7. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(Suppl 5):56-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1049>
8. Reimann PM, Mason PD. Plasmapheresis: technique and complications. Intensive Care Med. 1990;16:3-10. <https://doi.org/10.1007/BF01706318>
9. Le Conte P, Nicolas F, Adjou C, N'Guyen JM, Billaud E, Moreau P. Replacement fluids in plasmapheresis:cross-over comparative study. Intensive Care Med. 1997;23:342-4. <https://doi.org/10.1007/s001340050338>
10. Polat M, Ceylan BG, Alanoğlu G, Eroğlu F, Sipahi T, Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi plazmaferez uygulamaları. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2009;16(4):1-4.
11. Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, Kocyigit I, Çakam K, Sarý I, Erkut MA, Eser B, Ozturk A, Kaya E, Cetin M, Keskin A, Unal A. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: A retrospective multicenter study. Transfusion and Apheresis Science. 2007;36:57-7. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2006.05.014>