

Zehirlenmelerde Ekstrakorporeal Tedaviler

☒ Seda DAĞAR, ☒ Yunsur ÇEVİK

Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences, Kecioren Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Extracorporeal treatments (ECT) include a heterogeneous group of methods for the removal of endogenous or exogenous toxins from the body and/or for the temporary replacement of one of the vital organs. ECT methods may play a key role in preventing mortality and morbidity in appropriate intoxication cases that do not respond to conventional treatments. In general, toxins with low molecular weight, low endogenous clearance, low volume of distribution and low protein binding are suitable for removal by ECT methods. Currently, the most common ECT methods are intermittent hemodialysis, intermittent hemofiltration/hemodiafiltration, continuous renal replacement therapy, hemoperfusion, therapeutic plasma exchange, exchange transfusion, albumin dialysis and extracorporeal membrane oxygenation. ECT methods are invasive procedures that bring some risks of complications. Therefore, in all toxin exposures that may benefit from ECT, the application decision should be made by evaluating the benefit and risk ratio on a case-by-case basis. In determining the most appropriate ECT method for the patient, both the characteristics of the toxin exposed and also the medical history and clinical status of the patient should be taken into consideration. In the near future, presenting a wide range of data about ECT applications beyond the case presentations to the literature will help to determine the optimal use strategies of these methods.

Key words: extracorporeal treatment, intoxication, toxicology, hemodialysis

Özet

Ekstrakorporeal tedaviler (EKT), endojen veya ekzojen toksinlerin vücuttan uzaklaştırılması ve/veya hayati organlardan birinin geçici bir süreliğine replasmanını içeren heterojen bir grup tedavi yöntemini içerir. Konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen uygun intoksikasyon vakalarında EKT yöntemleri, mortalite ve morbiditenin önlenmesinde anahtar rol oynayabilir. Genel olarak molekül ağırlığı, endojen klirensi ve dağılım hacmi düşük olan ve proteine az bağlanan toksinler EKT uygulamaları ile uzaklaştırılmaya uygundur. Günümüzde en sık uygulanan EKT yöntemleri aralıklı hemodiyaliz, aralıklı hemofiltrasyon/hemodiafiltrasyon, sürekli renal replasman tedavileri, hemoperfüzyon, terapötik plazma değişimi, exchange transfüzyon, albümin diyalizi ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonudur. EKT yöntemleri, bazı komplikasyon risklerini de beraberinde getiren invaziv işlemlerdir. Bu nedenle, EKT'den olası fayda görebilecek tüm toksin maruziyetlerinde de mutlaka yarar ve risk oranı vaka bazlı değerlendirilerek uygulama kararı verilmelidir. Hasta için en uygun EKT yöntemi belirlenmesi sırasında ise hem maruz kalınan toksinin özellikleri hem de hastanın medikal öykü ve klinik durumu dikkate alınmalıdır. Yakın gelecekte EKT uygulamaları ile ilgili vaka takdiminin ötesinde geniş çapta verilerin literatüre sunulması, bu yöntemlerin optimal kullanım stratejilerini belirlemeye yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: ekstrakorporeal tedavi, intoksikasyon, hemodiyaliz, toksikoloji

Giriş

Zehirlenmeler, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Zehirlenme olgularına yaklaşımda çoğunlukla destek tedavisi yeterlidir. Ancak 2012'de yayımlanan bir raporda sağlık kuruluşlarına başvuran zehirlenme vakalarının yaklaşık 4'te 1'inde hospitalizasyon gerekliliği bildirilmiştir.¹ Geleneksel destek tedavilerin yeterli olmadığı bu grupta ileri eliminasyon/replasman yöntemlerine geçilmesi söz konusu olabilir.

Ekstrakorporeal tedaviler (EKT), endojen veya ekzojen toksinlerin vücuttan uzaklaştırılması ve/veya hayati organlardan birinin geçici bir süreliğine replasmanını içeren hete-

rojen bir grup tedavi yöntemini içerir.² Literatürde bildirilen ilk modern EKT, Abel ve ark. tarafından 1913 yılında hayvanlarda salisilat intoksikasyonunda diyalizin kullanılışydır.³ Sonrasındaki 100 yılı aşkın süre boyunca sürekli yenilenen teknolojiler sayesinde EKT, toksikolojinin en hızlı değişen ve gelişen kısmı haline gelmiştir.⁴ Günümüzde en sık uygulanan EKT yöntemleri aralıklı hemodiyaliz, aralıklı hemofiltrasyon/hemodiafiltrasyon, sürekli renal replasman tedavileri, hemoperfüzyon, terapötik plazma değişimi, exchange transfüzyon, albümin diyalizi ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonudur (ECMO).² Bu uygulamalar "terapötik" (klinik toksisite varlığında) ya da "profilaktik" (tedavisiz kalırsa beklenen toksisite oluşmadan önce) amaçla uygula-

Corresponding Author: Seda Dağar e-mail: sedadagar@gmail.com

Received: 09.07.2019 • **Accepted:** 11.07.2019

Cite this article as: Dagar S, Cevik Y. Zehirlenmelerde ekstrakorporeal tedaviler. Eurasian J Tox. 2019;1(2):43-48

nabilir.⁵ Ancak olası bir zarardan kaçınmak için hem zehirlenme vakasının EKT'ye uygunluk kararının verilmesi hem de seçilecek EKT yönteminin doğru belirlenmesi gerekmektedir. Bu aşamada klinisyenlerin, maruz kalınan toksin ile hastanın özellikleri doğrultusunda risk/yarar oranını değerlendirmeleri ve EKT yöntemlerinin prensiplerine hâkim olmaları çok önemlidir.

Bu derlemede, EKT uygunluğunun belirlenmesi için değerlendirilen toksikokinetik prensipler ve uygun yönteminin seçilmesi için EKT yöntemlerinin çalışma prensipleri gözden geçirilecektir.

Hastanın EKT ihtiyacının değerlendirilmesi

Zehirlenme hastasında ilk değerlendirme havayolu, solunum ve dolaşım stabilizasyonunu içermektedir. Sonrasında aktif kömür gibi gastrointestinal dekontaminasyon ve üriner alkalinizasyon gibi eliminasyonu artırma uygulamaları değerlendirilir. Eş zamanlı olarak semptomatik tedavi, volüm replasmanı, aritmi gibi komplikasyonların tedavisi hastanın ihtiyacına göre eklenebilir. Hızlı bir stabilizasyon sonrası tüm zehirlenme hastaları, EKT ihtiyacı ve uygunluğu açısından değerlendirilmelidir. Genel olarak benin klinik seyir izleyeceği öngörülen toksinlerde EKT uygulanmaz. Geniş terapötik aralığa sahip ve tek başına alındığında görece güvenli olan (suda çözünen vitaminler, antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri vb.) ksenobiyotikler için çoğunlukla destek tedavisi yeterlidir. Bununla birlikte etkili olduğu bilinen bir antidot varlığında öncelik antidot uygulamasına verilmeli; EKT, antidota ulaşılamayan ya da yanıt alınamayan seçilmiş vakalara saklanmalıdır.⁶

Uygulama olanağına sahip merkez ve uygulayıcı personel sayısındaki olası kısıtlılığın yanı sıra EKT yöntemleri, bazı komplikasyon risklerini de beraberinde getiren invaziv işlemlerdir. Ek olarak zehirlenme hastalarında EKT yöntemlerini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar da mevcut değildir. Bu nedenlerle, EKT'den olası fayda görebilecek tüm toksin maruziyetlerinde de mutlaka yarar ve risk oranı vaka bazlı değerlendirilerek uygulama kararı verilmelidir.²

Ekstrakorporeal yöntemlerle toksin uzaklaştırılması:

Toksikokinetik prensipler

Ekstrakorporeal yöntemlerin etkinliğini belirleyen 4 kritik parametre mevcuttur; molekül ağırlığı, proteine bağlanma, endojen klirens ve dağılım hacmi.

Molekül Ağırlığı (MA)

Yarı-geçirgen membran kullanan EKT yöntemleri için en önemli kısıtlılık parametresidir. Eski tip diyaliz cihazları 500 Da molekül ağırlığına kadar olan maddeleri uzak-

laştırabilirken, yeni nesil membranların kullanılması ile günümüzde 45,000 Da molekül ağırlığı yeni sınır olarak bildirilmektedir.⁷ Maruz kalınan çoğu toksin 100-1000 Da arasında olduğundan, günümüzde molekül ağırlığı EKT kullanımı için önemli bir engelleyici olmaktan çıkmıştır. İstisnai moleküller (rituksimab:145,000 Da, immunglobulinler-IgM:925,000 Da) için, molekül ağırlığından bağımsız teknikler olan terapötik plazma değişimi ve exchange transfüzyon kullanılabilir.⁸

Proteine bağlanma

Kandaki en önemli bağlayıcı protein albümindir. Albümin-toksin kompleksinin boyutu büyük olduğundan (>67,000 Da), birçok filtreden geçemez.⁹ Bu nedenle difüzyon ve konveksiyon prensibi ile çalışan EKT yöntemleri, toksinin sadece proteine bağlanmamış serbest kısmını uzaklaştırabilirler. Genel bir kural olarak, proteine bağlanma oranı %80 ve üzerindeki toksinler için hemodiyaliz ve hemofiltrasyon uygun EKT yöntemi olarak kabul edilmez.¹⁰ Yüksek oranda proteine bağlanan maddeler için absorpsiyon yöntemini kullanan, hemoperfüzyon ve endojen albüminle yarışan albümin diyalizi kullanılabilir.^{11,12} Ayrıca terapötik plazma değişimi ve exchange transfüzyon yöntemleri de albümin-toksin komplekslerini uzaklaştırabilir.

Endojen Klirens

Ekstrakorporeal tedavilerin zehirlenme hastasına avantaj sağlayabilmesi için, maruz kalınan toksinin endojen klirensinin seçilen EKT yöntemininkine oranla daha düşük olması gerekmektedir. Maksimum EKT klirensi değeri, aralıklı hemodiyalizin ulaştığı 400 ml/dk iken, hızlı enzimatik yıkıma uğrayan bazı ilaçlarda (labetolol, kokain vb.) endojen klirens 2000 ml/dk üzerine çıkabilmektedir. Böyle bir durumda toksin uzaklaştırılmasına EKT katkısından söz etmek güçtür. Bu nedenle genel bir kural olarak EKT'den faydalanabilmek için bir toksinin endojen klirensinin <4 ml/dk/kg altında olması istenmektedir.¹⁰⁻¹³ Ek olarak, endojen klirensin baskılandığı renal ya da hepatik hasar gibi eliminasyon organlarının disfonksiyon durumlarında, EKT uygulamaları zehirlenme hastalarına faydalı olabilir.⁶

Dağılım Hacmi (Vd)

Ekstrakorporeal tedavi yöntemleri, sadece vasküler kompartmandaki ksenobiyotiklerin uzaklaştırılmasını sağlayabilir. Buradaki belirleyici parametre Vd'dir. Yüksek lipofilit ve proteine bağlanma ile karakterize yüksek Vd'ye sahip toksinler, vasküler alandan uzaklaşırlar; bu toksinlerde EKT kullanımının yararı düşüktür.¹⁴ Genel bir kural olarak, 1-2 L/kg ve üzerinde Vd'ye sahip olan ksenobiyotikler için EKT yöntemlerinin kullanımı uygun kabul edilmemektedir.¹³

EKT Yöntemleri

Ekstrakorporeal tedavi yöntemlerinden sırası ile aralıklı hemodiyaliz, aralıklı hemofiltrasyon/hemodiafiltrasyon, sürekli renal replasman tedavisi, hemoperfüzyon, terapötik plazma değişimi, exchange transfüzyon, albümin diyalizi, periton diyalizi ve ECMO incelenecektir. Ayrıca çalışma prensibi ve toksikokinetik parametrelere göre bazı EKT yöntemleri Tablo-1’de özetlenmiştir.

1. Aralıklı Hemodiyaliz (HD)

Hemodiyaliz, yarı geçirgen bir membran boyunca solüt moleküllerin, plazma ve diyalizat sıvısı arasındaki konsantrasyon farkı nedeniyle kompartmanlar arasında difüzyon esasına uygun olarak hareket ettikleri bir EKT yöntemidir. Bu sayede HD, diğer EKT yöntemlerine göre daha yüksek kan ve diyalizat akımı sağlamasına bağlı olarak özellikle küçük molekül ağırlığındaki toksinlerin hızla uzaklaştırılmasında oldukça etkindir.⁶ Ayrıca asit-baz ve elektrolit bozukluklarının hızlı düzeltilmesi ve ultrafiltrasyon ile volüm yükünün azaltılması gibi ek faydalar da sağlamaktadır.² Son dönem böbrek yetmezliğindeki kullanım sıklığı nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde hızla yaygınlaşması, zehirlenme hastalarında da en sık kullanılan EKT yönteminin HD olmasını sağlamıştır.¹⁵ Diğer EKT yöntemlerine göre yaygınlık, uygulayıcı sağlık personelinin daha fazla olması, daha düşük maliyet ve komplikasyon oranlarının görece daha az gözlenmesi şeklinde avantajları vardır.¹⁶⁻¹⁷

Hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaya uygun toksinler MA, Vd ve endojen klirensi düşük olan ve proteine daha az bağlanan toksinlerdir. MA için sınır, kullanılacak diyaliz cihazının membranındaki por boyutlarına göre belirlenir.⁶ Toksik alkoller, salisilat, benzodiazepin, barbitürat, teofilin, valproik asit ve lityum zehirlenmeleri başta olmak üzere zehirlenmelerin birçoğunda HD, en sık tercih edilen EKT yöntemi olmaya devam etmektedir.⁵

2. Aralıklı Hemofiltrasyon/ Hemodiafiltrasyon (HF/HDF)

Hemofiltrasyon, yarı geçirgen bir membranla ayrılmış iki bölüm arasında basınç gradiyentine bağlı sıvı akışı ve buna eşlik eden solüt geçişi tekniğine dayanır. Ana prensip konveksiyondur. HDF ise hem konveksiyon hem difüzyon tekniğinin aynı anda uygulanmasıdır. Kaybedilen sıvı, fizyolojik sıvı ile replase edilir.²

Toksinler için HF ve HDF yöntemlerine uygunluk özellikleri HD ile benzerdir; düşük Vd, düşük endojen klirens ve düşük proteine bağlanma oranı. Farklı olarak HF ve HDF daha yüksek bir moleküler ağırlık eşik değerine (yaklaşık 25,000 Da) izin verir.¹⁸⁻²⁰ Ancak artmış teknik gereksinim ve az bulunabilirlik nedeniyle HF ve HDF’nin, zehirlenme hastalarındaki kullanımı kısıtlıdır.²¹

3. Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT)

Sürekli renal replasman tedavisi, aralıklı HD-HF-HDF yöntemlerinin daha düşük akımlarda daha uzun periodlarda sürekli uygulanması yöntemidir.² Özellikle hemodinamik açıdan stabil olmayan hasta kritik hastalarda renal replasman tedavilerinin uygulanmasına olanak tanır. Ancak SRRT’de toksin klirensi, aralıklı uygulamalara göre düşük akım oranlarına bağlı %50-80 oranında daha azdır.²²⁻²⁴ Zehirlenme hastalarında aralıklı EKT uygulamaları sırasında “rebound fenomeni” olarak adlandırılan seans sonrası plazma toksin konsantrasyonunda ani artışlar gözlenebilmektedir. Bu fenomen toksinlerin ekstravasküler alandan vasküler alana ani geçişi kaynaklıdır. Bazı klinisyenler normal bir HD seansı sonrasında bu olası rebound etkiyi önlemek amaçlı SRRT uygulamasını kullanabilmektedir.⁵

4. Hemoperfüzyon (HP)

Hemoperfüzyon, toksinlerin absorbe edilebileceği aktif kömür ya da non-iyonik reçine kaplı bir kartuş içerisinden tüm kanın geçirilerek toksinlerin uzaklaştırılmaya çalışıldığı bir EKT yöntemidir.²⁵ Difüzyon tekniği ile kıyaslandığında absorpsiyon yöntemi, daha yüksek MA ve proteine bağlanma oranları olan toksinler için uygundur. Ancak HP, diğer EKT’lere göre daha yüksek sistemik antikoagülasyona ihtiyaç duymaktadır.²⁶ Üstelik kartuş, non-selektif olarak kan hücrelerini, kalsiyum ve glukozu da absorbe eder. Hemoliz riskinden uzak durmak için kan akım hızınının 350 ml/dk’dan daha yüksek sürdürülmesi gereken HP’de, kartuş saturasyonu olduğunda kan akım hızı azalacağından her 2 saatte bir kartuş yenilenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Olası yüksek komplikasyon riski (trombositopeni, lökopeni, kömür embolisi, piyojenik reaksiyonlar, hipokalsemi, hipofosfatemi, hipoglisemi vb.) ve maliyet fazlalığı, 1990’lardan itibaren hemoperfüzyon yerine yeni nesil HD cihazlarının kullanımını arttırmıştır.⁵

5. Terapötik Plazma Değişimi (TPD)

Terapötik plazma değişimi, kanın plazma ve şekilli komponentlerinin santrifüj ya da filtrasyon tekniği ile birbirinden ayrılması esasına dayanır. Ayrılan plazma, steril bir solüsyon (donör plazma, albümin, taze donmuş plazma vb.) ile değiştirilir ve hastaya kan hücreleri ile birlikte geri verilir.^{27,28} Amerikan Aferez Cemiyeti kılavuzları, toksin atılımı amacıyla yapılan TPD için klinik semptomlar düzeleneye kadar her gün iki plazma volümü kadar değişim yapılmasını önermektedir.²⁷ TPD, çok yüksek molekül boyutuna (>50,000 Da) ve proteine bağlanma oranına (>%95) sahip toksinler için uygun bir EKT yöntemidir.² Literatürde özellikle Amanita Phalloides mantarı, tiroksin, vinkristin ve sisplatin maruziyetlerinde başarılı TPD kullanımları bildirilmektedir.^{27,29-32} Bununla birlikte düşük klirens kapasitesi

(<50 ml/dk.), TPD'nin intoksikasyonlarda nadiren kullanılmasına neden olmaktadır.³³

6. Exchange Transfüzyon

Exchange transfüzyon, eritrositlerin diğer kan komponentlerinden ayrıldığı ve normal donör eritrositleri ile replase edildiği bir terapötik aferez prosedürüdür. Tek bir volüm değişiminde dolaşımdaki eritrositlerin yaklaşık 3'te 2'si uzaklaştırılır.² Toksikolojik literatürde siklosporin, takrolimus gibi eritrositlere bağlanan ksenobiyotikler ve toksik madde (anilin, dapson, sodyum nitrit vb.) maruziyeti sonucu gelişen methemoglobinemi için uygun bir yöntem olarak tariflenmiştir.³⁴⁻³⁷ Yeni doğanlarda özellikle uygulama kolaylığı açısından salisilat, teofilin ve barbitüratlar zehirlenmelerinde de exchange transfüzyon denenmiştir.³⁸⁻⁴⁰

7. Albümin Diyalizi

Aynı zamanda ekstrakorporeal karaciğer destek cihazı olarak da adlandırılan albümin diyalizi, fulminan hepatit ya da ciddi sirozda karaciğer transplantasyonuna köprü olarak kullanılan bir karaciğer replasman tedavi yöntemidir.² Ekstrakorporeal destek cihazları, SRRT prensibine benzer şekilde çalışan ancak içerisine albümin eklenmiş bir diyalizat kullanan 'tek geçişli albümin diyalizi (TGAD)' ve içinde diyalizat bulunan ikinci bir devreye sahip olan 'Moleküler absorbe edici resirkülasyon sistemi (MARS)' ile 'Prometheus sistemi'ni içerir.^{11,41} Teorik olarak protein bağlı toksinlerin eliminasyonunu sağlaması en büyük avantajıdır.⁴² Ancak literatürde değişik derecelerde başarı bildirilmiştir; teofilin, valproik asit ve fenitoin zehirlenmesinde albümin diyalizinin diğer yöntemlere üstünlüğü gösterilememiştir.⁴²⁻⁴⁴ Ulaşılabilirliğin kısıtlı olması, yüksek maliyet ve pek çok ksenobiyotik için öngörülemeyen etki albümin diyalizinin intoksikasyon hastalarındaki rolünü şu an için belirsiz kılmaktadır.⁵

8. Diğer yöntemler

Peritoneal diyaliz, yarı geçirgen membran olarak peritonun kullanıldığı HD yöntemidir. Düşük klirens kapasitesi nedeniyle zehirlenmelerde kullanımı nadir olsa da ekstrakorporeal bir devre gerektirmediği için uygun hastalarda ve kaynak kısıtlılığı bulunan durumlarda periton diyalizi EKT yöntemi olarak tercih edilebilir.^{5,15}

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), solunum ve/veya dolaşım desteğinin ekstrakorporeal bir devre yardımıyla hastaya sağlandığı organ replasman tedavi yöntemidir. ECMO, direkt olarak toksin eliminasyonunun arttırılmasında görev almamaktadır. Ancak konvansiyonel

medikal tedavilere yanıtız kardiyovasküler ve pulmoner yetmezlikli intoksikasyon hastasında iyileşme dönemine kadar bir köprü vazifesi görür.² Venö-arteryal ECMO, kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörler gibi kardiyotoksik ksenobiyotikler ile zehirlenmelerde etkinken; venö-venöz ECMO, inhale organik hidrokarbon zehirlenmelerde solunum desteği sağlar.⁴⁵⁻⁴⁸

Uygun EKT yöntemi seçimi

Hastaya EKT uygulanmasına karar verildikten sonra hem maruz kalınan toksinin özelliklerine hem de hastanın medikal öykü ve klinik durumuna göre en uygun EKT yöntemi belirlenmelidir. Vd ve endojen klirensi EKT uygulamak için uygun olan toksinler, proteine bağlanma oranı ve MA açısından değerlendirilir. Proteine bağlanma oranı %95 ve üzerinde olan toksinlerde TPD ya da albümin diyalizi, %80-95 arasında olanlarda HP tercih edilebilir. %80 ve altında proteine bağlanan toksinlerde ise uygun EKT yöntemini belirlemede MA dikkate alınır. MA 10,000 ve altındaki toksinlerde HD, 10,000-50,000 arasında olanlarda HF, 50,000 ve üzerinde olanlarda ise TPD uygun olabilecek EKT yöntemleridir.

Hastada eş zamanlı renal disfonksiyonu olması halinde aralıklı HD ya da volüm durumuna göre aralıklı HF uygulanabilir. Şayet toksin ilişkili hipotansiyon mevcutsa, aralıklı uygulamalar yerine SRRT seçilebilir. Karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda albümin diyalizi (karaciğer destek tedavisi) geçici bir süreliğine hepatik disfonksiyonu kompanse edebilir. Kanama yatkınlığı bulunan hastalarda diğer EKT yöntemlerine göre sistemik antikoagülasyonun daha az gerektiği HD tercih edilebilir.

Sonuç

Konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen uygun intoksikasyon vakalarında, EKT yöntemleri mortalite ve morbiditenin önlenmesinde anahtar rol oynayabilir. EKT uygulama kararı verilirken hasta ve maruz kalınan toksine bağlı özellikler çok iyi gözden geçirilmeli, risk/yarar dengesinde yarar kısmının ağır bastığından emin olunmalıdır. Son yıllardaki teknolojik ilerlemelere bağlı olarak artmış klirens kapasiteli, düşük maliyetli ve düşük komplikasyon oranlarına sahip HD cihazları yaygınlaşma başlamıştır. Buna bağlı olarak günümüzde zehirlenmelerde ilk aklı gelen ve en sık kullanılan EKT yöntemi aralıklı HD'dir. Seçilmiş vakalarda diğer yöntemlerin de uygulanması söz konusu olabilir. Ancak bu kararın verilmesinde klinisyenlerin EKT yöntemlerinin avantaj ve dezavantajlarını hesaba katarak, vaka bazlı değerlendirme yapmaları gerekmektedir. Yakın gelecekte EKT uygulamaları ile ilgili vaka takdiminin ötesinde geniş çapta verilerin literatüre sunulması, bu yöntemlerin optimal kullanım stratejilerini belirlemeye yardımcı olacaktır.

Tablo 1. Çalışma prensibi ve toksikokinetik parametrelere göre EKT yöntemleri

| | HD | HF | HP | Albümin Diyalizi | TPD | Exchange Transfüzyon |
|-------------------|---|-------------|-----------------|--|----------------------------|----------------------|
| Prensip | Difüzyon | Konveksiyon | Absorbsiyon | Difüzyon/ konveksiyon | Sentrifugasyon/ seperasyon | Seperasyon |
| Molekül ağırlığı | Düşük akım HD: 1000 Da Yüksek akım HD: 10,000 Da | 40,000 Da | 5,000-10,000 Da | TGAD/MARS: 60,000 Da Prometheus: 100,000 Da | 1,300,000 Da | Sınır yok |
| Proteine bağlanma | <%80 | <%80 | <%90 | Yüksek sınır | Kısıtlama yok | Kısıtlama yok |
| Dağılım hacmi | Düşük Vd (<1-2 L/kg) | | | | | |

HD: Hemodiyaliz, HF: Hemofiltrasyon, HP: Hemoperfüzyon, TPD: Terapötik Plazma Değişimi

References

- Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. Clin Toxicol. 2013; 51: 949-1229.
- Ouellet G, Bouchard J, Ghannoum M, Decker BS. Available extracorporeal treatments for poisoning: overview and limitations. Semin Dial. 2014; 27(4): 342-9.
- Abel JJ, Roundtree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. J Pharmacol. Exp Ther. 1914; 5: 275-316.
- Patel N, Bayliss GP. Developments in extracorporeal therapy for the poisoned patient. Adv Drug Deliv Rev. 2015; 90: 3-11.
- Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Nolin TD, Lavergne V, Roberts DM. Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings. Kidney Int. 2018; 94(4): 682-8.
- Ghannoum M, Roberts DM, Hoffman RS, Ouellet G, Roy L, Decker BS, et al. A stepwise approach for the management of poisoning with extracorporeal treatments. Semin Dial. 2014; 27: 362-70.
- Martin-Reyes G, Toledo-Rojas R, Torres-de Rueda A, Sola-Moyano E, Blanca-Martos L, Fuentes-Sanchez L, et al. Haemodialysis using high cut-off dialysers for treating acute renal failure in multiple myeloma. Nefrologia. 2012; 32: 35-43.
- Ibrahim RB, Liu C, Cronin SM, Murphy BC, Cha R, Swerdlow P, et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. Pharmacotherapy. 2007; 27: 1529-49.
- Matzke GR. Status of hemodialysis of drugs in 2002. J Pharm Pract. 2002; 15: 405-18.
- De Pont AC. Extracorporeal treatment of intoxications. Curr Opin Crit Care. 2007; 13: 668-73.
- Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support-how does Prometheus compare with MARS? Nat Clin Pract Nephrol. 2007; 3: 267-76.
- Kawasaki CI, Nishi R, Uekihara S, Hayano S, Kragh-Hansen U, Otagiri M. How tightly can a drug be bound to a protein and still be removable by charcoal hemoperfusion in overdose cases? Clin Toxicol. 2005; 43: 95-9.
- Fertel BS, Nelson LS, Goldfarb DS. Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: a review for the intensivist. J Intensive Care Med. 2010; 25: 139-148.
- Pond SM. Extracorporeal techniques in the treatment of poisoned patients. Med J Aust. 1991; 154: 617-22.
- Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. Kidney Int. 2008; 74: 1327-34.
- Shannon MW. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. Acad Emerg Med. 1997; 4: 674-8.
- Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA. Extracorporeal removal of toxins. Kidney Int. 2008; 74: 1231-3.
- Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. J Am Soc Nephrol. 2000; 11: 2344-50.
- Ahrenholz PG, Winkler RE, Michelsen A, Lang DA, Bowry SK. Dialysis membrane-dependent removal of middle molecules during hemodiafiltration: the beta2-microglobulin/albumin relationship. Clin Nephrol. 2004; 62: 21-8.
- Yamashita AC. Mechanisms of solute and fluid removal in hemodiafiltration. Contrib Nephrol. 2007; 158: 50-6.
- Bailey AR, Sathianathan VJ, Chiew AL, Paterson AD, Chan BS, Arora S. Comparison of intermittent haemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy and continuous renal replacement haemofiltration for lithium toxicity: a case report. Crit Care Resusc. 2011; 13: 12-2.
- Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the

- Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med.* 2015; 43: 1716-30.
23. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 875-87.
24. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med.* 2015; 43(2): 461-72.
25. Ghannoum M, Bouchard J, Nolin TD, Ouellet G, Roberts DM. Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice. *Semin Dial.* 2014; 27: 350-61.
26. Rahman MH, Haqqie SS, McGoldrick MD. Acute hemolysis with acute renal failure in a patient with valproic acid poisoning treated with charcoal hemoperfusion. *Hemodial Int.* 2006; 10: 256-9.
27. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for A. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010; 25: 83-177.
28. Schutt RC, Ronco C, Rosner MH. The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and intoxications. *Semin Dial.* 2012; 25: 201-6.
29. Jander S, Bischoff J, Woodcock BG. Plasmapheresis in the treatment of *Amanita phalloides* poisoning: II. A review and recommendations. *Ther Apher.* 2000; 4: 308-12.
30. Jha S, Waghdhare S, Reddi R, Bhattacharya P. Thyroid storm due to inappropriate administration of a compounded thyroid hormone preparation successfully treated with plasmapheresis. *Thyroid.* 2012; 22: 1283-6.
31. Chu G, Mantin R, Shen YM, Baskett G, Sussman H. Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. Toxicity and management. *Cancer.* 1993; 72: 3707-14.
32. Pierga JY, Beuzebec P, Dorval T, Palangie T, Pouillart P. Favourable outcome after plasmapheresis for vincristine overdose. *Lancet.* 1992; 340:185.
33. Schonermarck U, Bosch T. Vascular access for apheresis in intensive care patients. *Ther Apher Dial.* 2003; 7: 215-20.
34. Leitner GC, Hiesmayr M, Hoecker P, Jilma B. Therapeutic approaches in the management of oral cyclosporine A intoxication. *Transplantation.* 2003; 75: 1764-5.
35. McCarthy H, Inward C, Marriage S, Astley P, Tizard EJ. Red cell exchange transfusion as a rescue therapy for tacrolimus toxicity in a paediatric renal transplant. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 2245-8.
36. Mier RJ. Treatment of aniline poisoning with exchange transfusion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1988; 26(5-6): 357-64.
37. Southgate HJ, Masterson R. Lessons to be learned: a case study approach: prolonged methaemoglobinaemia due to inadvertent dap- sone poisoning; Treatment with methylene blue and exchange transfusion. *J R Soc Promot Health.* 1999; 119(1): 52-5.
38. Manikian A, Stone S, Hamilton R, Foltin G, Howland MA, Hoffman RS. Exchange transfusion in severe infant salicylism. *Vet Hum Toxicol.* 2002; 44: 224-7.
39. Osborn HH, Henry G, Wax P, Hoffman R, Howland MA. Theophylline toxicity in a premature neonate—elimination kinetics of exchange transfusion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993; 31: 639-44.
40. Sancak R, Kucukoduk S, Tasdemir HA, Belet N. Exchange transfusion treatment in a newborn with phenobarbital intoxication. *Pediatr Emerg Care.* 1999; 15: 268-70.
41. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS?) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol.* 2011; 49: 782-93.
42. Sen S, Ratnaraj N, Davies NA, Mookerjee RP, Cooper CE, Patsalos PN, et al. Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia.* 2003; 44: 265-7.
43. Korsheed S, Selby NM, Fluck RJ. Treatment of severe theophylline poisoning with the molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 969-70.
44. Dichtwald S, Dahan E, Adi N, Moses A, Sorkine P. Molecular adsorbent recycling system therapy in the treatment of acute valproic acid intoxication. *Israel Med Assoc J.* 2010; 12(5): 307-8.
45. Banner W. Risks of extracorporeal membrane oxygenation: is there a role for use in the management of the acutely poisoned patient? *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996; 34: 365-71.
46. Babatasi G, Massetti M, Verrier V, Lehoux P, Le Page O, Bruno PG, et al. Severe intoxication with cardiotoxic drugs: value of emergency percutaneous cardiocirculatory assistance. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001; 94: 1386-92.
47. Scalzo AJ, Weber TR, Jaeger RW, Connors RH, Thompson MW. Extracorporeal membrane oxygenation for hydrocarbon aspiration. *Am J Dis Child.* 1990; 144: 867-71.
48. Chyka PA. Benefits of extracorporeal membrane oxygenation for hydrocarbon pneumonitis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996; 34: 357-63.