



## BAKLOFEN ENTOKSİKASYONU: OLGU SUNUMU\*

Banu ÇEVİK<sup>1</sup>, Ayşegül ÇİZEN<sup>1</sup>, Serhan ÇOLAKOĞLU<sup>1</sup>, Tülin YOLLU ATAKAN<sup>1</sup>, Hülya BÜYÜKKIRLI<sup>1</sup>, Yasin YENER<sup>2</sup>

Yüksek doz baklofen alımı, beyin ölümünü taklit eden derin koma tablosuna neden olabilir. İlacın plazma düzeylerinin belirlenmesi her zaman mümkün olmayacağı gibi tanı konulmasını da güçleştirebilir. Klinik değerlendirme ve destekleyici tedavilerin önemi büyüktür. Bununla birlikte, olgumuzda da görüldüğü gibi ciddi vakalarda bile prognoz iyi seyreder.

*Anahtar kelimeler: Baklofen, koma, entoksikasyon*

### BACLOFEN INTOXICATION: CASE REPORT

Baclofen toxicity can be a cause of profound coma with brainstem dysfunction mimicking brain death. Measuring plasma levels is not always possible and may be misleading. It's important to be careful in clinical evaluation and provide full supportive care. However, as demonstrated in our case, the prognosis can be good even in severe cases.

*Key words: Baclofen, coma, intoxication*

Baklofen (Lioresal®, Novartis) antispazmotik olarak bazı nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan güçlü bir gamma aminobütirikasit (GABA) reseptör agonistidir. Eliminasyon yarı ömrü 2.5-4 saat olup, önerilen günlük doz 40-80 mg'dır. Toksik dozlarda santral sinir sistemi baskılanması, solunum yetmezliği, paradoksal kas tonusu artışı ve nöbetlere sebep olabilmektedir. Hastaların %30'unda bradikardi gözlenmiştir. Toksik belirtiler genellikle tedavi dozlarının 3-5 katı miktarın oral yoldan alınması ile ortaya çıkar. Ancak kişinin toleransının düşük olması ve beraberinde etanol gibi ilaçların alınması tabloyu ağırlaştırabilir. Birçok ilaç entoksikasyonunda pupil refleksleri korunmasına rağmen, ağır baklofen entoksikasyonunda pupil reflekslerinin kaybı yapısal bir beyin sapı hasarını taklit edebilir<sup>1</sup>.

Yüksek doz baklofen alımına bağlı yoğun bakım servisinde takip edilen olguyu tartışmayı amaçladık.

### OLGU

On altı yaşında erkek hasta evde şuuru kapalı olarak bulunmuş ve entübe edilerek acil servise getirilmiş. Yoğun bakım servisine kabul edilen hastanın ailesinden alınan öyküsünde intihar amaçlı 50 tablet (500 mg) Lioresal aldığı öğrenildi.

Yapılan muayenesinde hastanın genel durumu kötü, şuuru kapalı, spontan solunumu yok, pupilleri izokorik ve dilate (6/6 mm) idi; ışık refleksleri, kornea refleksleri ve okülofalik refleksleri alınamadı. Bilateral derin tendon ve taban cildi refleksleri negatif olarak değerlendirildi.

Entübasyon tüpünün içinden yapılan aspirasyona ve ağırlı uyarılara cevap yoktu. Glasgow Koma Skalası (GKS): 3/15 olarak değerlendirildi. Hasta aralıklı olarak jeneralize tonik klonik nöbet geçirmekteydi. Aksiller vücut ısısı 37.9°C ölçüldü. İncelemede kafada darp, dilde ısıklık veya kollarda iğne izine rastlanmadı.

Bilgisayarlı beyin tomografisinde minimal beyin ödemi tespit edildi. Ambu desteğinde getirilen hastanın mekanik ventilasyon öncesi yapılan arter kan gazı analizinde pH: 7.24, PaO<sub>2</sub>: 83.3 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 54.6 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 23 mmol/L, BE: -5, SaO<sub>2</sub>: %89.9 olarak saptandı. Hastanın basınç kontrollü ventilasyon modunda (tidal volüm: 6ml/kg, pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP): 2mbar, solunum frekansı: 12/dak, inspire edilen O<sub>2</sub> fraksiyonu: 0.6, I/E: 1/2) mekanik ventilasyona başladıktan sonraki kan gazı analizinde pH: 7.37, PaO<sub>2</sub>: 114.9 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 47.9 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 25.9 mmol/L, BE: -3.1, SaO<sub>2</sub>: %99.6 olarak saptandı. Sistemik kan basıncı: 86/40 mmHg, kalp atım hızı: 41 atım/dk idi. Elektrokardiyografide sinüs bradikardisi dışında bir özellik saptanmadı. Akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi.

Mide lavajından sonra, hastaya aktif kömür (50 gr), fenitoin (15 mg/kg yükleme dozunu takiben 5 mg/kg/gün idame dozunda) ile birlikte standart yoğun bakım medikal tedavi protokolü uygulandı. Rutin laboratuvar tetkiklerinde bir özellik bulunmadı. Otuz altıncı saatte hastanın spontan solunumunun başlaması üzerine basınç destekli solunum modunda SaO<sub>2</sub>≥%95 olacak şekilde "weaning" yapıldı. Ajitasyonları olan hastaya 0.2 mg/kg/sa midazolam ile sedasyon başlandı. Mekanik ventilasyonun 40. saatinde hastanın şuurunun açılması, basit emirlere uyması ve spontan solunumunun yeterli olması üzerine 47. saatte ekstübe edilerek maske ile 3 L/sa oksijen uygulandı. Hasta yoğun bakım servisine kabulünün 90. saatinde şuuru açık, koopere, oriyente, pupil ışık refleksleri zayıf, tüm ekstremitelerde 3/5 motor kuvvet kaybı ile dahiliye servisine nakledildi. 3 gün süreyle serviste takip sonrası şifa ile evine taburcu edildi.

\* XII. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi'nde (Kuşadası, 5-8 Mayıs 2004) poster olarak sunulmuştur. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi<sup>1</sup>II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, <sup>2</sup>I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Başvuru tarihi: 14.12.2004, Kabul tarihi: 23.3.2005



## TARTIŞMA

Baklofen klinikte sıklıkla spinal kord hastalıklarında oluşan spastisitenin giderilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Yüksek doz alınmasına bağlı, akut ve kronik olmak üzere iki tür entoksikasyon bildirilmiştir. Akut entoksikasyonda 4 ana klinik belirti mevcuttur. Bunlar ensefalopati (şuur bulanıklığı ve/veya epileptik nöbetler), solunum yetmezliği, kas hipotonisi ve yaygın hiporefleksidir. Kronik entoksikasyonda ise halusinasyonlar, hafıza bozukluğu, katatoni veya akut mani bulgularına rastlanır. Akut tip hızlı başlangıçlı, kısa süreli, ağır klinik belirtiler ve kronik tipe göre nöbet sıklığı ile seyredir. Akut tip beyin sapı reflekslerinin alınamamasına yol açabilmesi nedeniyle beyin ölümünü taklit eden klinik tabloya sebep olabilmektedir<sup>2</sup>.

Bu olguda gelişen klinik tablo akut tip baklofen entoksikasyonuna uymaktadır. Aileden alınan öykü yüksek doz ilaç alımı yönünde olup, hastanın çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde minimal beyin ödemine rastlanması, laboratuvar tetkiklerinde bir özellik bulunmaması ağır koma tablosuna neden olabilecek diğer sebepleri ortadan kaldırmaktadır.

Tedavi amaçlı kullanımda plazma yarı ömrü 3-5 saat iken, yüksek dozlarda 34 saate kadar uzayabileceği bildirilmiştir<sup>3</sup>. Baklofen verilerek yapılan hayvan deneylerinde, beyin ve sinir dokusundaki düzeylerinin kandaki düzeyden daha düşük bulunmuş olmasına karşın 24 saatlik eliminasyon hızı daha yavaş olmuştur. Bu durum plazma konsantrasyonlarının toksik düzeyden, tedavi edici seviyeye inmesine rağmen şuur kaybının neden uzun sürdüğünü açıklar<sup>3</sup>.

Kesin tanı kan baklofen düzeyinin ölçümüyle konmaktadır. Ancak bu ölçüm sadece araştırma laboratuvarlarındaki tekniklerle yapılabilmektedir. Plazma seviyelerinin ölçümü her zaman mümkün olamadığından tanı sıklıkla klinik bulgularla yapılabilmektedir<sup>1</sup>.

Baklofen entoksikasyonunda elektroensefalogramda (EEG) "burst supresyonu" görünümü saptanabilir. EEG'deki bu görünümde hafif veya hiç olmayan elektriksel aktivite dönemleri arasında hafif paroksizmal aktivite ile seyredir ve beyin fonksiyonlarındaki ağır yaygın hasarın göstergesidir. Akut iskemik ataklar, ağır kafa travması, kardiyak arrest sonrası, ağır sepsis, bazı ilaç entoksikasyonları, status epileptikus sonrası ve barbiturat koması gibi iyatrojenik komada görülebilir. Baklofen toksisitesinde bu görünüm sadece iki olguda bildirilmiştir<sup>4</sup>. Olgumuza EEG çekilmesi ve kan baklofen düzeyinin belirlenmesi mümkün olamamış, hastamız klinik bulgularla takip edilmiştir.

Baklofen entoksikasyonundaki klinik belirtiler ilacın belirgin kas gevşetici etkisi ve doğrudan santral sinir sistemi depresyonu nedeniyle meydana gelir. Bu etkiler olasılıkla spinal kord, beyin sapı ile hipokampusdaki GABA-B reseptörlerinin uyarılması sonucu ortaya çıkar. Bu tablo diğer santral sinir sistemi baskılayıcıları ile şiddetlenir. Klinik belirtilerin başlangıcı hızlı olur ve

jeneralize kas hipotonisi, arefleksi, koma, solunum depresyonu, bradikardi, hipotansiyon, ısı değişikliklerine yol açar<sup>5</sup>. Darlene ve ark.<sup>6</sup>, 300 mg baklofen ile beraber etanol alan hastalarının acil servise getirildiğinde GKS: 3 ve solunumunun yetersiz olduğunu bildirmişler, ancak hastada 36 saat sonra nörolojik iyileşme kaydetmişlerdir. Koma hali baklofen alınmasına bağlanmış ve etanolün solunum yetmezliğini arttırabileceği savunulmuştur.

Baklofenin yüksek doz alımı kalp ritminde bozuklukları da beraberinde getirmektedir. Roberge ve ark.<sup>7</sup> bildirmiş oldukları bir olguda supraventiküler taşiaritmi saptanmış ve taşiaritmilere sıkça rastlandığı vurgulanmıştır. Olgumuzda taşiaritmiye rastlanmamış, uzun süreli bradikardi gözlenmiştir.

Baklofen toksisitesinin tedavisi semptomlara yöneliktir. İntravenöz sıvı (IV) tedavisi, gerekli durumlarda inotropik ilaçlar ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Ostermann ve ark.<sup>1</sup> takip ettiği olguda gelişen hipotansiyon inotropik ilaçlar gerektirmiş olup, bizim olgumuzda oluşan hipotansiyon IV kristalloid ve kolloid sıvılar ile düzeltilmiş, inotropik ilaçlara gerek duyulmamıştır. Akut baklofen entoksikasyonunda oluşan hipotansiyon ve aritmilerin yakın takibinde monitörizasyon şarttır. Ağır klinik seyir gösteren olgularda mekanik ventilasyon desteği gerekebileceğinden ve yakın monitörizasyon açısından, yoğun bakım ünitelerinde takibi uygundur. Spesifik tedavi için henüz etkin bir GABA-B antagonisti bulunmamasına karşın erken tanı ve destekleyici tedavilerle prognoz genellikle iyi seyredir<sup>5</sup>.

Sonuç olarak; baklofen toksisitesi beyin ölümünü taklit eden bir klinik tablo meydana getirebilir. Tanısal amaçlı toksikolojik incelemeler her zaman mümkün olmadığından öykü ve klinik bulgular çok önemlidir. Ayırıcı tanıları ulaşıldıktan sonra nörolojik muayenenin sık aralıklarla tekrarlanması ve semptomatik tedavilerin düzenlenmesi ile baklofen entoksikasyonunda başarılı sonuçlara ulaşılabileceği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ, Nicole MW. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. Intensive Care Med 2000; 26: 1144-6.
2. Lee TH, Chen SS, Su SL, Yang SS. Baclofen intoxication: Report of four cases and review of the literature. Clin Neuropharmacol 1992; 15(1): 56-62.
3. Gerkin R, Curry SC, Vance MV, et al. First-order elimination kinetics following baclofen overdose. Ann Emerg Med 1986; 15: 843-6.
4. Weissenborn K, Wilkens H, Hausmann HE, Degen PH. Burst suppression EEG with baclofen overdose. Clin Neurol Neurosurg 1991; 93: 77-80.
5. Sporer KA. Skeletal muscle relaxants. In: Olson KR (Ed). Poisoning and Drug Overdose. Connecticut, Appleton&Lange, 1999: 291-3.
6. Darlene R, Van Dierendonk RN. Baclofen and ethanol ingestion: A case report. J Emergency Medicine 1999; 17(6): 989-93.
7. Roberge RJ, Martin TG. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32(3): 291-7.