

Psikiyatride Sık Karşılaşılan Toksik Sendromlar

Common Toxic Syndromes in Psychiatric Practice

Vesile Altınyazar ¹

¹Yrd. Doç. Dr., Adnan Menderes Üniv, Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Aydın

ÖZET

Psikiyatride zehirlenmeler ve toksik maddelere maruz kalma, mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir. Sık karşılaşılan bu durumlar, bilinen ilaçların aşırı dozları veya ilaç etkileşimlerinin yanı sıra, yasa dışı madde kullanımı, intihar girişimi veya kazara maruziyete kadar değişen klinik senaryoları kapsamaktadır. Bu hastaların klinik değerlendirilmesi ve tedavisi önemli zorluklar taşımaktadır. Hızlı stabilizasyon ve resusitasyonun yanı sıra major toksik sendromların tanınması, doğru tanı ve tedavi için önemlidir. Bu yazıda özgül zehirlenme örüntülerini oluşturan sık karşılaşılan klinik tablolar (toksik sendromlar) tanımlanmıştır. Sık karşılaşılan toksik sendromlar arasında serotonin sendromu, nöroleptik malign sendrom, antikolinergik, semptomimetik, opioid, sedatif hipnotik ve kolinerjik toksik sendromlar yer almaktadır. Bu sendromların tümüne psikiyatrik bulgu ve belirtiler eşlik etmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi hızla başlanırsa, hastaların büyük çoğunluğunda olumlu sonuçlar alınabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Serotonin Sendrom, Nöroleptik Malign Sendrom, Toksik Sendromlar, Zehirlenmeler, Tedavi

ABSTRACT

Poisonings and toxic substance exposures are prominent causes of morbidity and mortality in psychiatry. Entoxications which are confronted frequently include clinical scenarios ranging from known drug overdose or drug interactions, as well as, illicit drug use, suicide attempt, or accidental exposure. The clinical evaluation and management of such patients remain challenging. Recognition of major toxic syndromes is important for accurate diagnosis and treatment as well as rapid stabilization of patients and resuscitation. The main focus of this article is to discuss common toxic syndromes (symptom patterns of specific poisoning). These common toxic syndromes include serotonin syndrome, neuroleptic malignant syndrome, anticholinergic, sympathomimetic, opiate, sedative/hypnotic, cholinergic toxic syndromes. All of these syndromes are closely associated with psychiatric signs and symptoms. If recognized early and appropriate treatment is initiated rapidly, majority of patients display favourable outcome.

Keywords: Serotonin Syndrome, Neuroleptic Malignant Syndrome, Toxic Syndromes, Poisoning, Treatment

(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(4):532-571)

Çevrimiçi adresi/ Available online at: www.cappsy.org/archives/vol2/no4/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 30 Haziran 2010 / June 30, 2010

Özgül zehirlenme örüntülerini oluşturan klinik tablolar, toksik sendromlar (toxidromes) olarak isimlendirilir. Bir toksik sendrom belirli bulgu ve belirtiler kümesinden oluşur ve özgül bir zehirlenmeyi düşündürür.[1] Sık karşılaşılan toksik sendromlar; serotonin sendromu, nöroleptik malign sendrom, antikolinergik, sempatomimetik, opioid, sedatif hipnotik ve kolinerjik toksik sendromlardır. Tümüne psikiyatrik bulgu ve belirtiler eşlik etmektedir. Toksik sendromların iyi bilinmesi tanı ve ayırıcı tanı açısından son derece önemlidir.

Bu yazıda en sık karşılaşılan toksik sendromların ana bulguları, mekanizmaları, sorumlu ajanlar ve tedavileri tartışılarak vurgulanmıştır. Bu sendromların özelliklerinin ve tedavi yaklaşımlarının bir özeti Tablo.1'de gösterilmiştir.

Serotonin Sendromu

Serotonin sendromu merkezi ve periferik sinir sisteminde serotonin reseptörlerinin aşırı uyarılmasına bağlı gelişen potansiyel olarak ölümcül bir durumdur. Serotonin sendromu artmış serotonin sentezinin bir sonucu olarak gelişebileceği gibi, azalmış serotonin metabolizması, artmış serotonin salınımı, serotonin geri alımının inhibisyonu, ve/veya serotonin reseptörlerine direk agonistik etki ile de gelişebilir.[2] Serotonin fazlalığı, prognostik önemine göre hafif, orta ve ciddi/yaşamı tehdit eden olarak açık bir şekilde sınıflandırılabilen bir toksisite spektrumunu oluşturur.

Serotonin sendromunun anahtar klinik özellikleri şunlardır;

1. Nöromusküler hiperaktivite (tremor, klonus, myoklonus, hiperrefleksi, rijidite),
2. Otonomik hiperaktivite (terleme, ateş, sinüs taşikardisi, hipertansiyon veya hipotansiyon, takipne, ciltte flushing, diyare) ve
3. Mental durumda değişiklik (ajitasyon, konfüzyon, anksiyete, deliryum, halusinasyonlar, uyku hali ve koma). [3,4]

Konsantrasyon bağımlı bir toksisite olması nedeniyle bir idiosenkratik reaksiyon olan nöroleptik malign sendromdan farklı olarak herhangi bir bireyde gelişebilir. Sendrom en sıklıkla reçete edilen bir ilacın etkisi sonucu, sorumlu ilacın aşırı dozu ve/veya birkaç ilaç arasındaki kompleks etkileşim nedeniyle gelişir.

Serotonin toksisitesine neden olan ilaçlarla ilişkili çeşitli mekanizmalar Tablo.2'de yer almaktadır. Halen serotonin sendromunun gerçek sıklığını değerlendirmek yanlış tanı, tanı atlaması veya klinisyenler tarafından yeterince iyi bilinmemesi nedeniyle oldukça güçtür.

Tablo 1. Major Toksik Sendromlar [98]

Toksik sendromlar (Toxidrome)	Etkenler	Etki yeri/Mekanizma	Bulgu ve Belirtiler	Tedavi
Serotonin sendromu	SSRI, MAOI, Serotonin-salıcı ajanlar	Serotonin reseptörleri	Bilinç değişiklikleri, ajitasyon, klonus, hiperrefleksi, hipertermi, taşikardi, hipertansiyon	Destek tedavi, Benzodiazepinler, Siproheptadin, Klorpromazin
Nöroleptik malign sendrom	Antipsikotikler, antiemetikler (proklorperazin), pro-peristaltik ajanlar (metoklopramid), anestetikler (droperidol), sedatifler (promethazin)	Nigrostriatal, hipotalamospinal ve mesolimbik yollardaki dopamin reseptörleri	Otonom sinir sistemi bulguları, hipertermi, ekstrapiramidal sistem bulguları, bilinç durumundaki değişiklikler, konfüzyon, koma, katatoni	Destek tedavi, Bromokriptin, Dantrolen, Antipiretik ajanlar
Antikolinergik Toksik Sendrom	Trisiklik antidepresanlar, Antihistaminikler, Atropin, skopolamin, Belladon alkaloidleri Boru otu (Jimson weed), bazı antipsikotikler	Muskarinik asetilkolin reseptörleri	Taşikardi, hipertermi, midriyazis, sıcak ve kuru cild, idrar retansiyonu, ileus, mental durum değişiklikleri, deliryum, halüsinasyonlar	Destek tedavi, Fizostigmin, Glukagon
Sempatomimetik Toksik Sendrom	Amfetaminler, Kokain, MDMA (Ekstazi), Fenilpropanolamin, efedrin, Teofilin, kafein	Alfa and beta adrenerjik reseptörler	Taşikardia, hipertansiyon, midriyazis, ajitasyon, konvülsiyonlar, hipertermi, diaforez, psikoz	Destek tedavi, Benzodiazepinler
Sedatif-Hipnotik Toksik Sendrom	Benzodiazepinler, barbitüratlar	Gama-aminobutirik asit reseptörleri	Sedasyon, solunum baskılanması	Destek tedavi, Flumazenil
Opioid Toksik Sendromu	Difenoksilat, fentanil, eroin, metadon, morfin, pentazosin, propoksifen	Opioid reseptörleri	Hipoventilasyon, hipotansiyon, sedasyon, miosis, azalmış bağırsak sesleri, hipotermi	Destek tedavi, Naloxon, Nalmefen
Kolinergik Toksik Sendrom	Karbamatlar, bazı mantarlar, Organofosfatlar, fizostigmin, Pilokarpin, Piridostigmin, Kara dul örümceği ısırığı, Nicotin	Muskarinik ve nikotinik asetilkolin reseptörleri	Değişmiş mental durum, ajitasyon, konvülsiyon, miosis, lakrimasyon, salivasyon, diare, gastrointestinal kramplar, abdominal ağrı, diaforez, bronkospazm, kusma, bradikardi, kas fasikülasyonları	Destek tedavi, Atropin, Pralidoksin

SSRI: Selektif Serotonin geri alım inhibitörleri; MAOI: Monoamin oksidaz inhibitörleri

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) aşırı dozda kullanan olguların yaklaşık %14'ünde görüldüğü bildirilmektedir.[5] Ciddi serotonin toksisitesi çoğunlukla serotonerjik ilaçların birlikte kullanıldığı durumlarında görülmektedir. Bunlar arasında SSRI'ların monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)'leri, opiatlar, metoklopramid, fentanil, metilen mavisi (yüksek dozları monoamin oksidaz inhibisyonu yapar) ve fenelzin ile birlikte kullanımı, MAOI ile meperidin veya herhangi bir sınıftan antidepresan ile tramadol'un birlikte kullanımı sayılabilir.[6-9]

Tablo.2. Serotonin Toksisitesine Neden Olan İlaçlar

Mekanizma	İlaçlar
Serotonin geri alım inhibisyonu	SSRI'lar : fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram; Diğer antidepresanlar: venlafaksin, klomipramin, imipramin; Opioid analjezikler: pethidin, tramadol, fentanil, dekstrometorfan Sarı kantaron (St John's wort) Kokain
Monoamine oksidaz inhibitörleri	Fenelzin, tranilsipromin, moklobemid Diğer: linezolid, metilen mavisi
Serotonin-salıcı ajanlar	Fenfluramin Amfetaminler Metilendioksimetamfetamin (MDMA; ecstasy)

Serotonin sendromu sinaptik serotonin konsantrasyonu ile ilişkili bir fenomendir.[10] Serotonerjik etki mekanizması olmayan ve serotonin sendromuna neden olmadığı bilinen amitriptilin, trazodon, nefazodon, mirtazapin, karbamazepin, levodopa, buspiron gibi ilaçlarla ilgili yanlış pozitif pek çok olgu bildirimini literatürde bulunmaktadır ve çeşitli çalışmalarla analiz edilmişlerdir.[10-14] Toksikite oluşması için gerekli serotonin artış düzeyi bazal düzeyin 10-50 katıdır. Mirtazapin veya nefazodon gibi ilaçlar serotoninin bazal düzeyinin iki katına ancak ulaşabilmektedir ki bu düzey C vitaminiyle oluşabilenden fazla değildir.[11] L-triptofan, lityum ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) inhibitörleri gibi diğer ilaçlarla ciddi serotonin toksisitesi gösterilmemiştir. Ayrıca triptanların (ergotamin, bromokriptin, liserjik asid dietilamid (LSD), lisurid, pergolid ve buspiron) SSRI'lar ile birlikte kullanımında serotonin sendromu oluştuğunu bildiren olgu sunumlarının geçerliliği ve Amerikan Yiyecek ve İlaç Birliğinin (FDA) bu konudaki uyarısı da halen tartışma konusudur.[14]

Klinik Belirtiler ve Tanı

Kesin tanı koymada yardımcı herhangi bir laboratuvar testi mevcut değildir.[7] İlaç etkileşimini takiben nispi olarak hızlı bir şekilde dakikalarla birkaç saat içinde klinik etkiler başlar. Serotonin sendromundan şüphelenilen bir hastanın klinik değerlendirilmesinde tremor, myoklonik kasılmalar, diaforez, oküler klonus ve ajitasyonun gözlenmesi tanısız açıdan oldukça önemlidir. Vital bulgularda (kalp hızı, kan basıncı ve vücut ısısı) değişiklikler, genellikle tanısız otonomik bulgu olarak saptanabilir.

Tablo.3. Sternbach Serotonin Sendromu Tanı Ölçütleri

1. Son günlerde bilinen bir serotonerjik ajanın alınması veya dozunun artırılması
2. Diğer muhtemel etyolojik etkenlerin yokluğu (enfeksiyon, madde kötüye kullanımı veya yoksunluğu, vs.)
3. Aşağıdaki semptomlardan en az üçünün varlığı:
 - a. Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, hipomani)
 - b. Ajitasyon
 - c. Myoklonus
 - d. Hiperrefleksi
 - e. Diaforez
 - f. Ürperme (Shivering)
 - g. Tremor
 - h. Diare
 - i. Inkoordinasyon
 - j. Ateş

Fizik muayenenin en önemli kısmını nörolojik muayene oluşturur. Nörolojik muayenede mental durum (yönelim, konsantrasyon, kısa süreli bellek), üst-alt ekstremitte tonusu, klonus ve refleksler, pupiller büyüklük, pupil reaksiyonu ve ekstraoküler hareketler (opsklonus) değerlendirilmelidir (Tablo.4). Diğer önemli bir nokta ise, bulgulara bireysel farklılıkların gözlenmesidir.[15] Bazı özgül nörolojik bulgular ise diğer pek çok durumda görülmediklerinden dolayı serotonin toksisitesini direk olarak düşündürmelidir. Bunlardan en önemlisi yaygın hiperrefleksidir. Uzamış klonus genellikle ayak bileklerinde görülür. Oküler klonus da oldukça sıktır. Yaygın spontan klonus orta-ciddi düzeydeki olgularda vakalarda görülür ve serotonin toksisitesi dışındaki durumlarda nadiren bildirilmiştir.[16] Alt ekstremiteler, genellikle üst ekstremitelerden daha fazla hiperrefleksi ve klonus gösterirler.

Serotonin sendromu tanısını koymak için çeşitli tanı ölçütleri geliştirilmiştir. İlk ve en sık kullanılanı Sternbach ölçütleridir (Tablo.3).[17] Bununla birlikte Sternbach ölçütlerinde yer alan on klinik bulgu serotonin sendromu için özgül bulunmamıştır.[12,16] Daha sonra geliştirilen Hunter Serotonin

Toksisitesi Ölçütleri (Tablo.4), SSRI ve diğer serotonerjik ilaç aşırı dozu alan 2000 civarı hasta üzerinde yapılan araştırma sonucu oluşturulmuştur. Bu ölçütler yüksek duyarlılık (%84) ve özgüllük (%97) göstermektedir.[16] Şekil.1'de Hunter Serotonin Toksisitesi Ölçütleri tanı diagramı yer almaktadır.

Tablo.4. Hunter Serotonin Toksisitesi Ölçütleri

1. Spontan klonus
2. İndüklenebilen klonus, ek olarak ajitasyon/diaforez
3. Oküler klonus, ek olarak ajitasyon/diaforezis
4. Tremor ve hiperrefleksi
5. Hipertoni
6. Vücut sıcaklığı > 38°C, ek olarak oküler/indüklenebilen klonus

Serotonin sendromunun oluşturduğu toksisite (Tablo.5) gerekli tıbbi girişimin ciddiyetine göre üç gruba ayrılabilir:

1. Hafif serotonerjik özellikler: hastaları fazla etkilemeyebilir ve pek çok serotonerjik ajanın terapötik dozlarında görülebilir.
2. Orta düzeyde toksisite: semptomlar hastalarda ciddi sıkıntı oluşturur ve semptomatik tedavi gerektirir.
3. Ağır serotonin toksisitesi: kas rijiditesi ile ilişkili hızla yükselen ateşle karakterizedir ve eğer saatler içerisinde tedavi edilmezse çoklu organ yetmezliğine ilerler.

Tablo.5. Serotonin Toksisitesinin Klinik Özellikleri

Nöromusküler etkiler	Otonomik etkiler	Mental durum değişiklikleri
Hiperrefleksi	Hipertermi: hafif < 38.5°C; ciddi ≥ 38.5°C	Ajitasyon
Klonus	Taşikardi	Hipomani
Myoklonus	Terleme	Anksiyete
Ürperme (shivering)	Flushing	Konfuzyon
Tremor	Midriyazis	
Hipertoni/rijidite		

Bu tıbbi bir acil durumdur ve hemen her zaman farklı bölgelere etkili ilaçların kombinasyonlarında görülür (MAOI ve SSRI'lar gibi). Serotonin sendromunda ciddi mortalite ve ölüm riski serotoninin veya serotonin agonistlerinin 5-HT_{2A} reseptörleri üzerinden neden olduğu hipertermiden dolayıdır. Siproheptadin gibi 5-HT_{2A} reseptör antagonistleri bunu hafifletirler veya önlerler.[12,14,18] Bununla birlikte medulladaki 5-HT_{1A} reseptörlerinin aşırı uyarılması serotonin sendromuna katkıda bulunur.[19]

Ayırıcı Tanı

Başlangıçta diğer ilaç etkileşimleri yanlışlıkla serotonin sendromu olarak tanı alabilmekle birlikte, klonus, hiperrefleksi ve kas tonusu artışı gibi özgül nörolojik bulguların dikkatli bir şekilde taranması diğer durumların ayırıcı tanısını mümkün kılmaktadır. Serotonin sendromuyla sıklıkla karışan durumlar Tablo.6'da yer almaktadır.

Tablo.6. Serotonin Sendromunun Ayırıcı Tanısı [2]

Ayırıcı tanılar	Ayırıcı özellikler
Neuroleptik malign sendrom	Nöromuskular eksitasyon bulgularının olmayışı (hiperrefleksi, klonus ve myoklonus) ve bradikinezi, kurşun-boru rijiditesi ve ekstrapiramidal bulgular
Non-konvulsif nöbet	Elektroensefalografi bulguları ve benzodiazepine cevap
Akut baklofen yoksunluğu	İntratekal baklofen pompası öyküsü ve baklofenle bulgularda düzelme cevabı
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu - Ensefalit, menenjit	Nöromuskular eksitasyon bulgularının olmayışı (hiperrefleksi, klonus ve myoklonus)
Antikolinergic deliryum	Nöromuskular eksitasyon bulgularının olmayışı (hiperrefleksi, klonus ve myoklonus), bağırsak seslerinin olmayışı ve kuru cilt
Sempatomimetik toksisitesi	Nöromuskular eksitasyon bulgularının olmayışı (hiperrefleksi, klonus ve myoklonus)
Malign hipertermi	Anestezi öyküsü, ve nöromuskular eksitasyon bulgularının olmayışı (hiperrefleksi, klonus ve myoklonus)

En sıklıkla karışan tablolar; nöroleptik malign sendrom, antikolinergic deliryum ve malign hipertermidir. Serotonin sendromunda görülen hiperkinezi, hiperrefleksi ve klonusun aksine nöroleptik malign sendrom bradikinezi, kurşun boru rijiditesi, ve diğer ekstrapiramidal bulgularla karakterizedir. Ayrıca nöroleptik malign sendrom daha dereceli başlayan bir durumdur.[2] Bazı olgu bildirimlerinde 5-HT_{2A} antagonisti olan olanzapin gibi atipik antipsikotiklerin serotonin sendromuna neden olduğu bildirilmektedir. Bu durumun daha az özgül olan tanı ölçütlerinin (Sternbach ölçütleri) kullanımından kaynaklandığı öne sürülmüştür.[20] Bununla birlikte, bazı atipik antipsikotiklerin örneğin aripiprazol, ziprasidon, klozapin ve ketiyapinin 5-HT_{1A} reseptörlerine parsiyel agonistik etkisi mevcuttur ve bu

antipsikotiklerin kendilerinin serotonerjik olmaları nedeniyle toksisiterinde gelişen klinik tablonun karışmasına neden olabilirler. 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin blokajı, 5-HT_{1A} reseptörlerinin bloke edilmediği ve aşırı uyarıldığı hallerde serotonin sendromuna yatkınlığı arttırabilir.[21]

Tedavi

Serotonin sendromunun tüm formlarının tedavisinde, öncelikle kullanılan serotonerjik ilaçların tümü kesilmeli ve destek tedavisine başlanmalıdır. Çoğu hasta serotonerjik ilacın kesilmesinden sonraki 24 saat içinde iyileşir. Fakat uzun yarı ömürlü ilaçlara maruz kalındığında bu süre uzayabilir.[21] Ciddi serotonin sendromu bir tıbbi acil durumdur ve öncelikle havayolu, solunum ve dolaşımın kontrolü üzerine odaklanılmalıdır. Destek tedavide hastanın pasif ve aktif soğutulması, sedasyon, entübasyon ve kas paralizisi yer almalıdır ve herhangi bir farmakolojik tedaviden daha önceliklidir. Ajitasyonların kontrolü için benzodiazepinler kullanılabilir. Hipertermi ve kas rijiditesi en önemli mortalite sebepleridir ve destek tedavi bunlara bağlı gelişebilecek rabdomiyoliz, renal yetmezlik ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi komplikasyonları önleyebilir.[2]

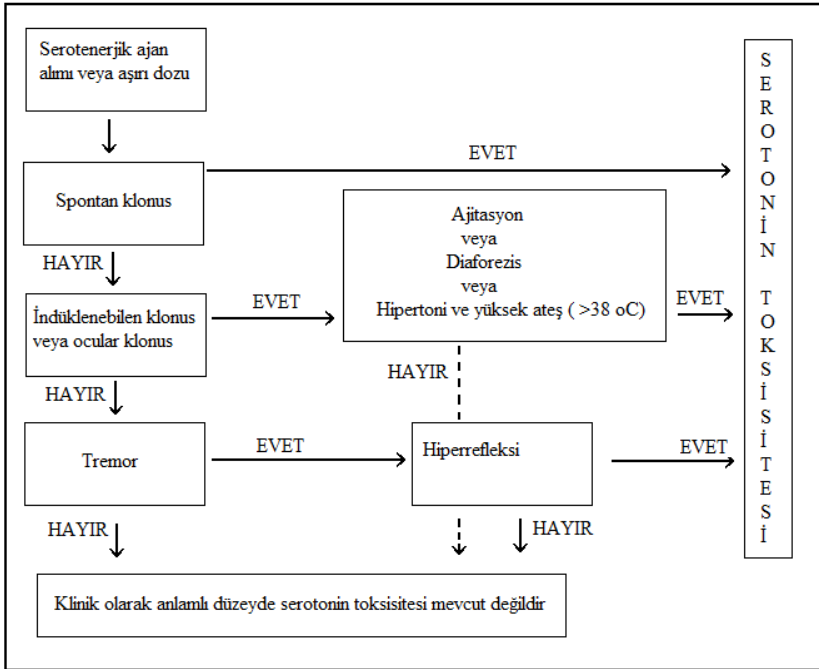
Serotonin sendromu etyolojisinde ve tedavisinde 5-HT_{2A} reseptörlerinin rolü hayvan deneyleriyle de gösterilmiştir.[18] Siproheptadin ve klorpromazin serotonin sendromunun tedavisinde en yaygın kullanılan 5-HT_{2A} antagonisti ilaçlardır. Siproheptadinin önerilen dozu 4-12 mg/g ve en sık yan etkisi sedasyondur.[23] İlacın etkinliğinden dolayı mı yoksa serotonin sendromunun kendiliğinden mi düzeldiğini tanımlamak, ayırt etmek zordur. Siproheptadinin sadece oral formu bulunmaktadır ve eğer hastaya aktif kömür verilmişse siproheptadin aktif kömür tarafından bağlanacağı için emilimi ve etkinliği mümkün değildir. Ciddi serotonin sendromu bulunan hastalarda bu durum siproheptadinin kullanımını sınırlamaktadır.

Ciddi serotonin sendromunda benzodiazepinler ve klorpromazinin kullanılması diğer rutin sedasyon sağlayan ilaçlardan daha uygun bulunmuştur.[24] Klorpromazinin hipotansiyona neden olabileme riskinden dolayı hastaya yeterli sıvı yüklenmesi yapılmalıdır. Atipik antipsikotikler gibi diğer seçici olmayan 5-HT_{2A} antagonistlerinin etkinliği ile ilgili olgu bildirimleri bulunmakla birlikte henüz kullanımları sınırlıdır.[25]

Nöroleptik Malign Sendrom

Nöroleptik malign sendrom antipsikotik tedavisine karşı gelişen yan etkiler arasında nadir fakat en ciddi ve potansiyel olarak ölümcül olanıdır.[26] nöroleptik malign sendrom ilk kez 1960'larda Delay ve arkadaşları tarafın-

dan antipsikotik tedavisi ile ilişkili olarak gelişen ve ateş, kas rijiditesi, tremor, otonomik disregülasyon bulguları, mental durum değişikliği ve laboratuvar anomalileriyle (yükselmiş kreatin fosfokinaz, polimorfonükleer lökositosis, yükselmiş karaciğer enzimleri ve myoglobinüri) karakterize bir tablo olarak tanımlanmıştır.[27]



Şekil.1. Hunter Serotonin Toksikitesi Ölçütleri Tanı Diagramı

Nöroleptik malign sendrom prevalansı %0.02-2.44 arasında değişmektedir. Mortalite oranı ise %10 civarındadır.[28] Prevalans oranlarında önceki yıllara göre bir azalma gözlenmektedir. Bu durum yeni antipsikotiklerin kullanıma girmesine, daha düşük doz antipsikotik kullanılmasına ve daha az polifarmasi yapılmasına bağlanmaktadır.[29] Bununla birlikte nöroleptik malign sendrom herhangi bir antipsikotikle görülebilmektedir, bunlara klozapin, risperidon, olanzapin ve ketiapin gibi atipik antipsikotikler de dahildir.[30]

Nöroleptik malign sendrom diğer ilaç sınıflarının kullanımında da gözlenmektedir. Örneğin antiemetikler (proklorperazin), pro-peristaltik ajanlar (metoklopramid), anestetikler (droperidol), sedatifler (prometazin), trisiklik

antidepresanlar, SSRI'lar ve venlafaksin kullanımıyla da bildirilmiştir.[31-34] Serotoninin dopamin üzerine olan baskılayıcı etkisi SSRI ve venlafaksinin neden olduğu ekstrapiramidal yan etkilerden sorumlu tutulmuştur.[35,36] Parkinson hastalarında L-dopa veya katekol-0-metil transferaz inhibitörleri gibi dopaminerjik ajanların ani kesilmesi sonrası da nöroleptik malign sendrom tanımlanmıştır.[37,38] Bu gözlemler, nöroleptik malign sendrom gelişiminde dopamin reseptör fonksiyonlarındaki değişikliklerin büyük rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Tablo.7. Nierenberg Nöroleptik Malign Sendrom Tanı ölçütleri

Zorunlu ölçütler	<ol style="list-style-type: none"> 1. son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı 2. son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı 3. son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi
Major ölçütler	<ol style="list-style-type: none"> 1. hipertermi (sıcaklık diğer sebepler olmaksızın >38°C) 2. muskuler kurşun boru rijiditesi 3. serum kreatin fosofokinaz (CK) düzeyinde yükselme (>3 fazla normalden) 4. otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı) 5. değişmiş bilinç durumu
Minor ölçütler	<ol style="list-style-type: none"> 1. otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi, veya henüz major kriterler altında yer almayan özelliklerden bir tanesi), 2. solunum sıkıntısı (takipne, dispne, hipoksemi, veya solunum yetmezliği) 3. lökositoz (Beyaz küre sayısı>12000) 4. ekstrapiramidal bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler).

Nöroleptik malign sendrom nöroleptik tedavisinin herhangi bir anında görülebilmekle birlikte daha sıklıkla tedavinin başlangıcından veya özellikle yüksek dozlarla doz arttırımından 24-72 saat sonra veya parenteral kullanımda görülme eğilimindedir. Belirtilerin 1 ile 44 gün arasında, ortalama 1 ile 10 gün sürdüğü bildirilmektedir.[39]

Nöroleptik malign sendroma yatkınlaştırıcı faktörler arasında; dehidratasyon, malnütrisyon, bitkinlik, parenteral nöroleptik uygulaması, yüksek doz nöroleptik kullanımı, ileri yaş, erkek cinsiyeti, nöropsikiyatrik bozukluklar, travmatik beyin hasarı, ajitasyon, organik beyin hasarı, dopamin aktivitesi veya reseptör fonksiyonlarını etkileyen daha önceden bulunan beyin abnormaliteleri, demir eksikliği, minor enfeksiyonlar, HIV

infeksiyonu, ve eş zamanlı olarak lityum, antikolinergik ajanlar ve bazı antidepressanların (ör; venlafaksin) kullanımı sayılabilir.[40,41]

Patofizyolojisi

Nöroleptik malign sendromun patofizyolojisi karmaşıktır ve halen çok az anlaşılmıştır. Pek çok yayın nöroleptik malign sendromun idiosenkreatik bir ilaç reaksiyonu olduğunu ve sorumlu tutulan ilacın kan düzeyi ile ilişkili olmadığını bildirmektedir.[42] Bununla birlikte idiosenkreatik ilaç reaksiyonu deyimi tüm nöroleptik malign sendrom olgularını açıklamaz. Herhangi bir nöroleptiğin tek dozundan sonra tüm bireylerde gelişmez. Sadece hassas bireylerde doz bağımlı olarak görülebilir.[39,43]

Nöroleptik malign sendrom, genellikle merkezi sinir sisteminde özellikle nigrostriatal, hipotalamospinal ve mesolimbik dopaminerjik yollarla ilişkilendirilmektedir. Nöroleptik malign sendromun oluş mekanizmasında dopamin, norepinefrin, serotonin, GABA ve glutamat gibi çok sayıda nörotransmitterin işe karıştığı düşünülmektedir. Merkezi dopaminerjik hipoaktivitenin yanı sıra periferik sempatik hiperaktivite de eşlik etmektedir.[43] Preoptik anterior hipotalamusta dopamin reseptörlerinin blokajı, nöroleptik malign sendrom ile ilişkili hipertermiden sorumlu uzamış kas kontraksiyonlarıyla ilişkilendirilmektedir. Kas rijiditesi ve sonucunda oluşan rabdomyolizin, nigrostriatal yolda D₂ reseptör blokajı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Otonomik disregülasyonun sempatik ve spinal yollarda dopamin antagonizmasının yanı sıra hipotalamus ve bazal ganglionlarda nöroleptik malign sendromda görülen disfonksiyona ikincil olduğu düşünülmektedir. Nöroleptik malign sendrom Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan dopaminerjik ajanların ani kesilmesi sonrasında görülebilmesi bozukluğun patogeneğinde merkezi bir relatif hipodopaminerjik durumu daha fazla desteklemektedir.[44]

Nöroleptik malign sendrom geliştiren hastalarda kalsiyum taşıyıcısında, sempatik nöronlardaki kalsiyum taşıyıcısı miktarında ve iskelet kaslarında sarkoplazmik retikulumda çoklu genetik defektler olabileceği öne sürülmektedir.[43] Bazı çalışmalarda da D₂ reseptörlerinde ve CYP2D6 enzimindeki polimorfizmlerin nöroleptik malign sendrom ile ilişkili olduğu saptanmıştır.[45,46]

Klinik Belirtiler ve Tanı

Nöroleptik malign sendromun ana klinik bulguları arasında; bilinç durumu değişiklikleri (ör; konfüzyon, koma, katatoni), hipertermi, diaforez, yükselmiş veya labil kan basıncı, disfaji, inkontinans, kurşun-boru rijiditesi, akinezi

veya distoni, kaba tremor ve nadiren dışlı çark, rabdomyoliz, myoklonus yer almaktadır. Fakat tüm bulgular her zaman bir arada bulunmayabilir.[47] Diğer bulguları konvülziyon, piramidal traktus bulguları, ocular flutter ve kardiyak aritmilerdir. Genellikle ekstrapiramidal belirtiler otonomik belirtilerden önce başlar.[39] Kreatin fosfokinaz artışı, lökositoz (sola kaymayla birlikte 10.000-40.000 hücre/mm³) ve myoglobinüri sık rastlanan laboratuvar bulgularıdır.[47] Tanı, bazen hipertermi ve kas rijiditesi gibi klasik bulguların gecikmesi veya olmaması nedeniyle silik bulgular yüzünden karışabilir.[48] Beyin omurilik sıvısı genellikle normaldir ve elektroensefalografide (EEG) diffüz yavaşlama görülebilir.

Nöroleptik malign sendrom için çeşitli tanı ölçütleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan ve diğer tanı ölçütlerine göre en az sınırlayıcı olan Nierenberg ve arkadaşları tarafından oluşturulan ölçütleridir.[49-53] Nierenberg nöroleptik malign sendrom tanı ölçütleri zorunlu, major ve minor olarak üçe ayrılır (Tablo.7). Tanı için 4 major ölçüt veya 3 major, 3 minor ölçüt yeterlidir.

Nöroleptik malign sendrom tanısı koymak hastanın vücut ısısı ve kas tonusunda ciddi abnormalite göstermediği durumlarda oldukça güçtür.[54] Bir çalışmada nöroleptik malign sendrom hastalarının %59'unda ekstrapiramidal sendrom, %23'ünde ateş ve ekstrapiramidal sendrom aynı anda saptanmışken, olguların %9'unda kas rijiditesi saptanamamıştır.[55] Bazı nöroleptik malign sendrom olgularında ateş geç ortaya çıkmış veya hiç görülmemiştir.[56,57] Kas rijiditesine atipik antipsikotiklerle oluşan nöroleptik malign sendrom olgularında daha az rastlanabilir. Atipik antipsikotiklerin neden olduğu nöroleptik malign sendrom olgularının yaklaşık %10-40'ında ateş ve rijiditenin daha hafif olduğu veya sadece birinin bulunabileceği bildirilmiştir.[58] Bu köşe taşı belirtilerinin yokluğunda tanı yanlışlıkla birincil psikotik bozukluğun kötüleşmesi, ilaçların ekstrapiramidal etkileri veya nörolojik, infeksiyöz veya diğer sebeplere bağlı deliryum düşünülebilmesi nedeniyle gecikebilir.[59] Ciddi nöroleptik malign sendromda hastalar genellikle sessiz ve akinetiktir. Daha hafif formlarda, özellikle belirtilerin saatler veya günler içerisinde dalgalanma gösterdiği durumlarda da tanı problemi yaşanabilir.[60] Bir uçta ciddi nöroleptik malign sendromdan diğer uçta hafif olguların görüldüğü nöroleptik malign sendrom formlarına uzanan bir spektrum konsepti bulunduğu öne sürülmüştür.

Komplikasyonları

Nöroleptik malign sendrom nadir görülmesine karşın akut ve ölümcül tıbbi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında otonomik instabilite, beyin hasarı, akut renal yetmezlik, rijiditeye ikincil pulmoner embolizm, donuklaşmaya (obtundation) veya disfajiye ikincil

aspirasyon pnömonisi, pnömomediastenum, konvülziyon, myokardial enfarktüs, fatal aritmi ve solunum yetmezliği yer almaktadır.[61] Trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma geliştiği bildirilen olgular mevcuttur. Nöroleptik malign sendromda genel mortalite oranı %4-20 arasındadır. Böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda oran %50'ye çıkmaktadır.[39,62]

Nöroleptik malign sendroma bağlı kalıcı nöropsikiyatrik sekellerde gelişebilir. Nörolojik sekeller arasında serebellar dejenerasyon, parkinsonizm, kontraktürler, persistant myoklonus, demyelizan periferel polinöropati ve brakial pleksopati sayılabilir. Psikiyatrik sekelleri ise amnestik sendrom, demansiyel sendrom, ciddi bilişsel bozukluk, reziduel katatoni, depresyon, özkiyim ve mevcut psikotik hastalığın kötüleşmesidir.[63]

Ayırıcı Tanı

Çeşitli nörolojik ve metabolik bozukluklar, madde ve ilaçla ilişkili durumlar nöroleptik malign sendromun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer durumlardır (Tablo.8). Literatürde bilateral subdural hematoma nöroleptik malign sendrom olarak yanlış tanı aldığı bildirilmesi özellikle ateş veya rijiditenin bulunduğu tüm durumların ayırıcı tanısında dikkatli olunması gereğini göstermektedir.[64]

Nöroleptik malign sendromun ayırıcı tanısında en büyük güçlük serotonin toksik sendromu, malign katatoni ve antikolinerjik deliryum ile ayırım yapılırken gözlenmektedir. Nöroleptik malign sendrom ve serotonin sendromunu örtüşen klinik özellikler nedeniyle birbirinden ayırmak zaman zaman oldukça güçtür. Her ikisinde de ateş, kas abnormaliteleri, deliryum, tremor, otonomik instabilite ve keratin fosfokinaz yükselmesi bulunabilir. Diare ve myoklonusun bulunması serotonin sendromunu telkin eder. Hiperkinezi, hiperrefleksi, anlamsız konuşma ve klonus gibi belirtiler relatif olarak serotonin sendromu için karakteristiktir. Aksine nöroleptik malign sendrom bradikinezi, kurşun boru rijiditesi ve diğer ekstrapiramidal bulgularla karakterizedir. Gastrointestinal bulgular (bulantı, kusma, diare) sıklıkla serotonin sendromunda görülür. Bununla birlikte her iki sendromunun belirtileri ve gelişimi benzerlik gösterebilir.[21] Serotonin sendromu serotonerjik ajanların aşırı dozunun alınmasını takiben başlar ve merkezi gri nükleus ve medullada 5-HT_{1A} reseptörlerinin ve 5-HT₂ reseptörlerinin aşırı uyarımı sonucu oluştuğu bildirilmiştir.[65] Bazı atipik antipsikotiklerin örneğin aripiprazol, ziprasidon, klozapin ve ketiyapinin 5-HT_{1A} reseptörlerine parsiyel agonistik etkisi mevcuttur ve bu antipsikotikler serotonerjiktirler. Ayrıca 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin blokajı, 5-HT_{1A} reseptörlerinin bloke edilmediği ve aşırı uyarıldığında serotonin sendromuna yatkınlığı artırılabilir.

Dopaminerjik ve serotonerjik sistemler arasında karşılıklı etkileşimin bulunması da dopaminerjik sistemin blokajı veya serotonerjik sistemin uyarılması ile homeostazisin benzer bir yolla bozulmasına sebep olabilir.[21] Böylece serotonin sendromu ve nöroleptik malign sendromda gözlenen bulgular iki farklı patofizyolojik sürecin sonucunda tek ortak yol olarak hem atipik antipsikotiklerle ve hem de antidepressanlarla benzer ortak belirtilerin görülmesine yol açabilir.[43] Nöroleptik malign sendrom için en duyarlı olan ve atipik formlarının da tanınmasını kolaylaştıran Nierenberg ve arkadaşları tarafından önerilen tanı ölçütlerinin uygulanması daha erken tanıyı kolaylaştıracak ve mortalite ve morbiditenin azalmasına katkıda bulunabilecektir.

Tablo.7. Nöroleptik Malign Sendrom Ayrıcı Tanısı

Nörolojik	Parkinson Hastalığı., menenjit, ensefalit, çoğul sistem atrofini (Shy–Drager sendromu), epilepsi, strok, beyinde yer kaplayan lezyonlar, serebral vaskülit
Metabolik Psikiyatrik	Hipertroidizm, hipokalsemi,hipomagnezemi, feokromasitoma, Deliryum, katatonik özellikli depresyon/mani, katatonik şizofreni/psikoz, madde ile ilişkili katatoni
İlaçla ilişkili	Serotonin sendromu, ekstrapiramidal ilaç etkileşimi, atipik antipsikotiklerle ilişkili benign yan etkiler, dopaminerjik ilaçların hızlı kesimi (ör.;L-dopa), dopamin depleasyonu yapan ilaçlar (ör.; rezepin, tetrabenazin), lityum intoksikasyonu, alerjik ilaç etkileşimleri, alerjik ilaç reaksiyonları
Madde ilişkili	Antikolinergik zehirlenme, kokain intoksikasyonu, fensiklidin intoksikasyonu, alkol/benzodiazepin yoksunluğu, striknin zehirlenmesi
Diğer	Sıcak çarpması, malign hipertermi, akut intermittan porfiriya, sistemik lupus eritematosus, tetanus, botulizm

Lityum da tek başına nöroleptik malign sendroma neden olabilmekle beraber, sıklıkla nöroleptiklerle kombinasyonunda nöroleptik malign sendrom ortaya çıkar.[58] Nöroleptik malign sendromun ayrıcı tanısına ilaç ile ilişkili ateşin önemli bir sebebi olan malign hipertermi de dahil edilmelidir. Hem nöroleptik malign sendrom hem de malign hipertermi, hipertermi, rabdomyoliz, takipne, bilinç değişiklikleri ve akut renal yetmezlikle karakterizedir. Bununla birlikte malign hiperterminin uçucu anesteziyelere veya depolarizan kas gevşeticilere maruz kalma sonucu tetiklenen iskelet kaslarının genetik bir hastalığına bağlı bir tablo olduğu düşünülmektedir.

Sıcak çarpması ateş, ajitasyon ve konfüzyonla karakterize nöroleptik malign sendrom ile karışabilen bir durumdur. Sıcak çarpmasında kaslar gevşek ve cilt kurudur, nöroleptik malign sendrom'de görülen rijidite ve terleme ayrıcı tanıda yardımcı olabilir.[66]

Antikolinerjik deliryum konfüzyon ve ateşle karakterizedir. Cilt kurudur ve kaslarda rijidite görülmez, nöroleptik malign sendrom'de görülen kas tonusu artışı, rijidite ve terleme ayırıcı tanıyı kolaylaştırır.

Tedavi

Nöroleptik malign sendromun tedavisinin belirtilerin yaşamı tehdit edici özelliği nedeniyle yoğun bakım şartlarında yapılması gerekmektedir.

Nöroleptik malign sendromda önerilen medikal tedavisi şu şekildedir:

1. Antipsikotik ve diğer sorumlu tutulan ilaçların kesilmesi,
2. Destek tedavi,
3. Dopamin reseptör agonistleri veya dopaminerjik sistem fonksiyonlarını arttıracak ilaçlar,
4. Sarkoplazmik retikuluma kalsiyum girişini inhibe ederek kas tonusunu ve ısı üretimini azaltan dantrolen,
5. Vücut sıcaklığını düşürmek için antipiretik ajanlardır. [67]

Nöroleptik malign sendrom tedavisindeki ilk basamak olan şüpheli ajanın kesilmesi oldukça önemlidir. Destek tedaviye, ateşin düşürülmesi (fiziksel yöntemler ve gerekirse antipiretik ilaç tedavisi), parenteral hidrasyon, aspirasyonun önlenmesi, derin ven trombozuna yönelik profilaksi ve beslenme desteği dahil edilmelidir.[31] Hafif düzeydeki belirtilerde destek tedavisi tek başına yeterli olabilmektedir.

Vücut ısısının 40°C ve üzerine çıktığı durumlarda ısının hızla düşürülmesi önemlidir çünkü hiperterminin derecesinin yanı sıra süresi de prognozla ilişkilidir. Mekanizma tam olarak açıklanamamış olmakla beraber hiperterminin özellikle serebellumda beyin hasarına sebep olduğu; hiperterminin direk serebellar purkinje hücrelerine termal hasar yaptığı veya otonomik disregülasyon sonucu oluşan serebellar iskeminin de sorumlu olabileceği bildirilmiştir.[68] Ayrıca ölçülen merkezi vücut ısısı (rektal, özefageal) ve beyin ısısı arasında farklılık olduğu ve beyin ısısının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle agresif biçimde ısı regülasyonu önemlidir ve kutanöz vazokonstriksiyon nedeniyle periferik soğutma yöntemlerinin başarısız olabileceği bildirilmektedir. Storm ve arkadaşları bir olgu sunumunda sadece destek tedavi ve ekstrakorporal soğutma ile nöroleptik malign sendrom tablosunun düzelebileceğini ileri sürmüşlerdir.[69]

Nöroleptik malign sendromun farmakolojik tedavisine yönelik herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Nöroleptik malign sendrom tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik ajanlar dantrolen ve bromokriptindir. Ayrıca amantadin ve L-dopa kullanımı da bildirilmiştir.[70] Bromokriptin, amantadin ve diğer dopamin agonistleri destek tedavisi başladıktan sonra

herhangi bir düzelme göstermeyen hastalarda endikedir. Ciddi rijidite ve hipertermisi olan olgularda dantrolen tedavisi uygulanmalıdır.

Dantrolen kas sarkoplazmik retikulumundan kalsiyum salınımının inhibisyonuyla merkezi vücut ısısını ve periferal kas rijiditesini azaltabilmektedir.[39] Dantrolenin başlangıç dozu 2 mg/kg ve idame dozları 6 saat arayla 1 mg/kg şeklindedir, maksimum 10 mg/kg'a çıkılabilmektedir ve intravenöz uygulanmaktadır. Merkezi vücut ısısındaki düşüş dantrolen uygulanmasından sonraki 10 dakika içinde görülmelidir.[71] Hepatotoksisitesinden dolayı dantrolen kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Bir dopamin agonisti olan bromokriptin, nöroleptik malign sendromun klinik belirtilerini düzeltmek için 2.5-10 mg doz aralığında her 6 saatte bir verilebilir ve günlük maksimum dozu 45 mg'dır.[47] Bromokriptinin potansiyel yan etkileri hipotansiyon ve psikozun alevlenmesidir.[39] Dantrolen ve bromokriptin yan etkilerde herhangi bir artış olmaksızın eş zamanlı olarak da verilebilmektedirler.[71] Ciddi hipertansif olgularda sodyum nitroprussid kan basıncını düşürmenin yanı sıra ciltte oluşturduğu vazodilatasyon nedeniyle vücut ısısının dağılımını da arttırarak merkezi vücut ısısını düşürür.[48] Alternatif farmakolojik tedaviler arasında amantadin, pancuronyum ve L-dopa /karbidopa yer almaktadır. [39] Özellikle katatoni benzeri belirtiler gösteren nöroleptik malign sendrom olgularında nondepolarizan kas gevşeticilerle birlikte yapılan elektrokonvulsif tedavi etkili bulunmuştur.[72]

Nöroleptik malign sendromun farmakolojik tedavisi belirtilerdeki olası yinelemeyi önlemek için 1-3 hafta, tipik olarak oral nöroleptikler için 10 gün parenteral nöroleptikler için iki-üç hafta sürdürülmelidir.[31] Parkinson hastalığında gelişen nöroleptik malign sendrom'un tedavisi temel olarak aynı olmakla birlikte parkinsonyan tedavi en kısa sürede başlanmalıdır.

Nöroleptik malign sendromun ortaya çıkmasından 2-3 hafta sonra, hastanın çok iyi monitörize edilmesi durumunda, antipsikotik tedavi olarak düşük dozda düşük potanslı bir nöroleptik başlanabilir. Hastaya eş güçte bir nöroleptiğin tekrar başlanması durumunda %80 olasılıkla nöroleptik malign sendrom'un tekrarladığı görülmektedir. Öte yandan eğer hastaya daha düşük potanslı bir nöroleptik veya başlangıçtaki nöroleptiğin daha düşük dozları başlanırsa nöroleptik malign sendromun tekrarlama oranı %10 olarak gözlenmiştir.[39]

Erken tanı ve agresif tedaviyle mortalite oranı %5 düzeyine düşmüştür (en büyük iyileşme son 20 yılda sağlanmıştır). Hastaların çoğu tam bir düzelme gösterirken bazı olgularda kalıcı parkinsonizm, ataksi ve demans gelişebilir. Nöroleptik malign sendromun ölümcül komplikasyonlarının görülme oranı oldukça değişkendir (%1-50). Bu hastalardaki en sık ölüm ne-

denleri arasında derin ven trombozuyla birlikte pulmoner embolizm, akut renal yetmezlik, pnömoni ve diğer pulmoner yetmezlik nedenleri (özellikle rabdomyolizle birlikte yetişkin solunum sıkıntısı sendromu), myokardial enfarktüs, sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma ve ateş düşürmek için nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı sonucu gelişebilen gastrointestinal kanamalar yer almaktadır.[62,73] Ayrıca hipertermi tedavisi için verilebilecek diğer bir ajan olan dantrolenin karaciğer hasarı yapıcı etkisi de mortaliteye neden olabilmektedir.[74]

Antikolinerjik Toksik Sendrom

Antikolinerjik toksik sendroma asetilkolinin muskarinik reseptörlere bağlanmasını önleyen bir grup ilaç veya madde neden olur.[75] Muskarinik reseptörler bağlantılı oldukları G-proteinleri aracılığıyla voltaja duysuz kalsiyum kanallarını (M_1 , M_3 ve M_5 alt tipi), fosfolipazları (M_{1-5}), tirozin kinaz ($M_{1,3,5}$) ve adenilat siklazın ($M_{2,4}$) aktivitelerini düzenlerler.[76] Muskarinik reseptörlerin bilinen 5 alt tipi pek çok dokuda kompleks bir karışım halinde bulunmalarına rağmen M_1 beyin ve ganglionlarda, M_2 kalpte, M_3 salgı bezlerinde, mide ve vasküler endoteliumda, M_4 akciğerler ve striatumda ve M_5 korteks ve hipokampusun belli bölgelerinde bulunmaktadır.[77] İlaçların antikolinerjik etkisi aynı zamanda periferel sempatetik regülasyonu da etkileyebilir. Çünkü ter bezlerinin ve bazı kan damarlarının semptomimetik innervasyonu kolinerjik transmisyon aracılığıyla olmaktadır.

Antikolinerjik toksik sendromun nedenleri arasında trisiklik antidepresanlar (TSA), antihistaminikler, karbamazepin, atropin, skopolamin, antiparkinson ilaçlar (benztropin, biperiden, ethopropazin, orfenadrin, prosiklidin triheksifenidil), antipsikotikler, antispasmodikler (hyosiyamin, oksibutinin, propanetelin vs.) yer almaktadır. Bununla birlikte psikotrop ilaçların muskarinik reseptörlere afinitesinde önemli farklar mevcuttur.[78] Ek olarak ülkemizde ve dünyada yaprakları çay olarak tüketilen ve psikotrop etkileri nedeniyle kötüye kullanılan boru otu (Jimson weed, *Datura Stramonium*, Mengilik) ve güzel/deli avrat otu (*Folia Belladonnae*/Herba *Belladonnae*) da antikolinerjik toksik sendrom nedenleri arasındadır (Resim.1). [79]

Klinik Belirtiler ve Tanı

Antikolinerjik toksik sendrom, TSA, nöroleptikler ve antidepresanların yanı sıra yukarıda sayılan antikolinerjik etkili pek çok ilacın ve bazı bitkilerin (*datura* vs.) aşırı doz alımı ile gerçekleşir. Pupiller genelde dilatedir fakat hafif genişlemiş veya küçük olarak da bulunabilir. Akomodasyon paralizi

bulanık görmeye neden olabilir. Pupiller ışığa nispi olarak zayıf cevap verir. Diğer antikolinergik etkiler; ateş, ileus, flushing, taşikardi, disritmi, idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, bağırsak seslerinde azalma, myoklonus, koreatetoz, psikoz, işitsel ve görsel halüsinasyonlar, konvülsiyonlar ve komadır. En büyük problemlerden biri ajite deliryum gelişmesidir. Orta-ciddi düzeyde zehirlenen hastalar çok sıklıkla deliryum geliştirebilirler. Şüpheliklik, işitsel ve görsel varsanılar hafif-orta düzeyde zehirlenme bulguları gösteren hastalarda da izlenebilir. [80]



Resim.1. Sol: Boru otu (Jimson weed, Datura Stramonium, Mengilik); Sağ: Güzel (deli) avrat otu (Folia Belladonnae/Herba Belladonnae)

Trisiklik Antidepresanlar (TSA)

TSA psikiyatrik hastalıkların tedavisindeki yerlerini daha az toksik olan SSRI'lara büyük oranda bırakmış durumda olmakla birlikte migren, spinal ağrı ve diğer amaçlarla halen yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Yoğun bakım ünitelerinin zehirlenmiş hastalara bağlı iş yükünün önemli bir kısmı TSA'ya bağlı aşırı dozlar sonucu olduğu bildirilmektedir.[81] Yapılan çalışmalarda, olguların %9'unun 6 yaşın altındaki çocukların oluşturduğu ve %32'sinin istem dışı TSA maruziyeti sonucu olduğu saptanmıştır. TSA toksisitesi tek bir doz ilaç alımı sonrası akut olarak ortaya çıkabilmektedir ve tedavi dozlarında yetişkinlerde ve çocuklarda bir kısmı idiosenkreatik bir kısmı da doz-bağımlı toksik etkiler görülebilmektedir Günlük dozun on katı trisiklik dozu öldürücü bulunmuştur ve en sık ölüm nedeni kardiyak toksisite sonucudur. TSA'ya akut maruz kalım 8 saatten daha fazla olmayan dönemde görülen ve kronik maruz kalım 8 saatten daha uzun dönemde görülen durumlar olarak tanımlanmıştır.[81]

TSA'nın tedavi dozlarında görülen tipik yan etkileri arasında antikolinergik belirtilerde yer almaktadır. Bunlar taşikardi, midriyazis, ağız kuruluğu, kırmızı sıcak kuru cilt, gecikmiş gastrik boşalma, yavaşlamış

intestinal peristaltizm hatta ileus, uriner retansiyon ve konfüzyon veya ajitasyondur. Konstipasyon, anoreksiya, bulantı ve epigastrik distres gibi gastroentestinal belirtiler, baş ağrısı, halsizlik, anksiyete, artmış intraokular basınç, bulanık görme, uyuşukluk hali, halsizlik, baş dönmesi ve huzursuzluk sıkça görülür. Diğer yan etkileri oftalmopleji veya dik bakış paralizi ve akut pankreatittir.

Ciddi zehirlenmenin kardinal bulguları hayatı tehdit eden kardiyak aritmiler ve ileti bozuklukları, bilinç düzeyinde ani değişimler, koma ve konvülsiyonlardır ve ani ölümdür. Pulmoner komplikasyonları (solunum depresyonu, ani apne, aspirasyon pnömonisi, erişkin tip respiratuvar distres sendromu ve pulmoner ödem) hayatı tehdit edici olabilir. TSA zehirlenmesinin diğer bulguları çarpıntı, taşikardi, hipertansiyon, ileus, tremor, myoklonus, konfüzyon, deliryum ve letarjidir.[82]

Ventriküler aritmi ve hipotansiyon gibi potansiyel olarak ölümcül kardiyovasküler etkileri, kinidin-benzeri etkiler, kontraktilitenin azaltılması ve α -adrenerejik etkileri nedeniyle oluşmaktadır. Potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilen nörolojik etkileri merkezi sinir sistemi depresyonu ve konvülsiyonlardır.[83] Elektrokardiyografi (EKG) ciddi TSA zehirlenmesinde oldukça kullanışlı bir profnoz belirleyicisidir. Aritmi veya konvülsiyon geliştirmek için ciddi risk altındaki hastaların büyük bölümünde QRS kompleksi 160 milisaniyeden daha geniştir veya QRS kompleksi vektörünün frontal planının terminal 40 mili saniye sağa kayması mevcuttur.[84] Bununla birlikte EKG değişiklikleri muhtemel toksisiteyi dışlamaz veya gerektirmez. Toksikite asidoz, hipotansiyon veya hipertermi nedeniyle kötüleşebilir.

Antipsikotikler

Pek çok tipik ve atipik antipsikotiğin anlamlı düzeyde antikolinerejik etki potansiyelleri bulunmaktadır. Antipsikotik ilaçlar antikolinerejik etkilerini parasempatik sinir sisteminde kolinerjik postganglionik lifler ve postsinaptik muskarinik tip asetilkolin reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Gençlerle karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda, yaşla ilişkili kolinerjik iletideki bozuklukların yanısıra, ilaç metabolizması veya atılımı daha yavaşlamış veya bozukluklar mevcuttur.[85] Antipsikotik ilaçların başlıca antikolinerejik etkileri; görme bulanıklığı, konstipasyon, deliryum, ağız kuruluğu, erektil empotans, parolitik ileus, taşikardi ve üriner retansiyondur. Antipsikotik ilaçlar arasında en yüksek antikolinerejik etki potansiyeli olanlar klorpromazin, tioridazin, flupentiksol, züklopentiksol, pimozid, flufenazin, perfenazin, zotepin, klozapin, olanzapin, ketiyapin, sülpirid ve haloperidoldür. [85] Doksepin, klozapin, olanzapin ve tioridazinin en yüksek afinitesi M_1 reseptörlerine-

dir.[86] Yüksek dozlarında veya diğer antikolinergik etkili ilaçlarla (biperiden vs.) kombinasyon antikolinergik deliryuma neden olabilirler.[85]

Antihistaminikler

Genellikle allerji, bulantı ve kusma, soğuk algınlığı veya grip semptomlarının tedavisinin yanı sıra anksiyolitik veya hipnotik olarak da kullanılmaktadırlar. Bu ilaçların aşırı dozlarında en çok bilinen sedatif etkilerinin yanı sıra antikolinergik etkiler de ortaya çıkarak varsanılar, ekstasyon, konvülsiyonlar, opsklonus, stupor ve komaya kadar varan bilinç değişiklikleri, otonomik instabilite, rabdomyoliz görülebilir.[87,88] Birinci nesil antihistaminikler, bunlara ek olarak kardiyotoksitesite ve aritmilerle ilişkilidir.[87]

Ayrırcı tanı

Antikolinergik toksik sendromunun hipoglisemi, menenjit, nöroleptik malign sendrom, lityum, amfetamin, metamfetamin, kokain, halusinojenler, MAOI'leri, fensiklidin, tiroid hormonu toksisite ve şizofreni ile ayrırcı tanısının yapılması önemlidir.

Tedavi

Hastaneye ulaşana kadar geçen sürede, oksijenizasyonun sağlanmasıyla birlikte güvenli ve hızlı ulaşım önemlidir. Pek çok hastada gastrointestinal dekontaminasyonun ardından destek tedavisi yeterli olabilmektedir. Hastalar destek tedavi ile sıklıkla düzelirler. Kardiyak monitörizasyon, kusma, konvülsiyonlar gibi komplikasyonların yanı sıra hastanın eksite ve şiddet içerikli davranışlarına karşı uyanık olunmalıdır.

Ciddi miktarda TSA alanlara ilk bir saat içinde aktif kömür verilmelidir.[89] Koma, konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve hipotansiyon standart resusitasyon teknikleri ve ilaçlarıyla tedavi edilmelidir. Ateş için aktif soğutma yöntemleri veya antipiretikler kullanılabilir. Konvülsiyonların tedavisinde benzodiazepinler (diazepam veya lorazepam) kullanılabilir. İnatçı konvülsiyonların tedavisi için fenobarbital veya diğer barbitüratlar önerilmektedir. Konvülsif aktivitenin hemen ardından EKG tekrarlanmalıdır. Çünkü belli ajanlarla iletim abnormalitesi asidozda tetiklenmiş olabilir.

Otomatisitenin bozulmasıyla veya atrioventriküler iletinin baskılanmasıyla oluşturulan bradiaritmiler geçici pacemaker kullanımı veya kronotropik ajanlarla tedavi edilebilir. Kalsiyum klorid ve diğer antiaritmiklerin (özellikle sınıf 1A ve 1C antiaritmikler) TSA zehirlenmesinde kullanımları hem kardiovasküler hem de sinir sistemi toksisitesini kötüleştirir ve kontrendikedir. Taşikardi kristaloid infüzyonuyla genellikle düzelir, ventriküler aritmiler lidokain ile tedavi edilebilir. Yüksek doz intravenöz

glukagonun ciddi TSA zehirlenmesinde pozitif inotropik ve potansiyel olarak bir antiaritmik olarak faydalı olduğu gösterilmiştir. [90] Fizostigmin bazı antikolinerjik belirtileri düzeltmekle birlikte, tümünde etkili değildir, kardiyotoksisiteyi kötüleştirmediği gibi malign aritmileri de provoke edebilir. Tedaviye sodyum bikarbonat eklenmesinin yaşam şansını arttırdığı saptanmıştır.[91]

Varsanların olduğu hastalarda, ciddi psikomotor ajitasyon yoksa özgül tedaviye gerek kalmaksızın hastalar sıklıkla güven telkin etmeye (reassurance) cevap verebilir. Ajitasyon özgül antidot fizostigmin veya benzodiazepinlerle tedavi edilebilir. Fizostigmin, eğer EKG'de uzamış PR ve QRS intervalleri yoksa ajite deliryumun kontrolünde güvenli ve etkindir. Klorpromazin gibi antikolinerjik özelliği olan antipsikotikler bu hastalarda kontrendikedir.

Antikolinerjik toksik sendromun özgül antidotu fizostigmindir. Fizostigmin etkin biçimde kan-beyin bariyerini geçer ve geridönüşümlü olarak antikolinesteraz inhibisyonu yapar. Fizostigmin, koma, konvülsiyon, ciddi diskinezi, varsanılar, ajitasyon ve solunum depresyonu gibi merkezi etkileri geri döndürebilir. Fizostigminin en sık endikasyonu ajite deliryumdur. En sık yan etkileri bulantı, diare, abdominal kramplar, terleme gibi periferik kolinerjik belirtilerdir. Fizostigmin, özellikle TSA zehirlenmesinde kullanıldığında yan etkileri arasında konvülsiyonlar da bulunmaktadır. Pek çok hasta fizostigmin vermeden güvenle tedavi edilebilir. Fakat hemodinamik bozulmaya neden olan taşidisritmi, hastanın kendisi veya başkaları için tehlike oluşturduğu ciddi ajitasyon veya psikoz varsa fizostigmin kullanımı önerilmektedir.[75]

Pek çok antikolinerjik ajan yüksek dağılım hacmi ve oldukça fazla proteine bağlanma özelliği gösterdiğinden dolayı hemodiyaliz veya hemoperfüzyon etkili değildir. Fakat plazma değişimi (exchange) ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. [81,92]

Sempatomimetik Toksik Sendromu

Sempatomimetik ajanlarla toksisite hem reçete ile satılan (astım ve narkolepsi tedavisinde kullanılanlar, efedrin, psödoefedrin içeren soğuk algınlığı ilaçları) hem de reçetesiz olarak yasadışı suistimal edilen (kokain, amfetaminler, metamfetamin, efedra alkaloidleri, ma huang, 3,4-metilendioksi metamfetamin [MDMA, "ekstazi"]) maddelerle görülebilir.

Sempatomimetik ajanlar fizyolojik ve toksik etkilerini 5 farklı yolla gerçekleştirirler:

1. Alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin direk stimülasyonu (albuterol: çok sık kullanılan beta 2 agonistlerden biridir)
2. Norepinefrinin presinaptik sitoplazmadan indirek salınımı (amfetamin ve deriveleri bu mekanizma ile etkilerini gösterirler).
3. Adrenerjik reseptörlerin direk stimülasyonu ile birlikte indirek olarak presinaptik norepinefrin salınımı (dopamin miks etkili bir ajan olarak klasik örnektir).
4. Norepinefrinin presinaptik geri alımını önleme (kokain ve trisiklik antidepresanlar)
5. Norepinefrin metabolizmasının önlenmesi (norepinefrin monoamin oksidaz (MAO) tarafından metabolize olduğu için MAO inhibitörleri bu sınıfın klasik bir örneğidir.)

Tipik olarak semptomimetik toksik sendroma neden olan ajanlar solunum yoluyla veya oral olarak kullanılırlar. Genel olarak oral alınan semptomimetiklerin tümü hızla emilirler. Solunum yoluyla kullanılanların (ör; albuterol, crack kokain) etkilerinin başlangıcı daha çabuktur ve etki süreleri daha kısadır.

Semptomimetik toksisitesi tipik olarak sorumlu ajanının alınmasından 1-4 saat sonra başlar ve 4-8 saat sürer, fakat yavaş salımlı tabletlerde bu gidiş değişebilir. İntravenöz kullanılan ajanlarla toksisite dakikalar içinde başlar ve etki süresi alım şekline göre değişir. Örneğin kokain oral olarak alındığında 3 saat, nazal alındığında 1-2 saat, solunum yoluyla 15-30 dakika, iv 15-30 dakika gibi değişen etki sürelerine sahiptir. Methamfetaminin oral alım sonrası fiziksel etkileri 6-12 saat devam etmekle birlikte bazı etkileri 12 saatten sonra da sürebilir. Yasadışı olarak kullanılan semptomimetiklerin etki süreleri kimyasal yapılarına bağlı olarak değişmektedir (2-24 saat). Semptomlar maddeye maruz kaldıktan sonra yaklaşık 2 saat içerisinde ortaya çıkar. Yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ise 2-6 saat içerisinde görülür. [93,94]

Klinik Belirtiler ve Tanı

Alım şekline bakılmaksızın öfori, artmış kendini iyi hissetme, güç ve güven duygusu, azalmış iştah, azalmış uyku ihtiyacı, artmış enerji ve konsantrasyon pozitif pekiştirici etkileridir. Bu ajanlarla oluşan toksisite, klasik semptomimetik bulgu ve belirtileri oluşturmaktadır ve bunlardan bazıları ölümcül olabilir. Huzursuzluk, midriyazis, ciltte kızarma (flushing), piloereksiyon, terleme, ateş/hipertermi, konvülsiyonlar, taşikardi, aritmi, hipertansiyon, myokard enfarktüsü, serebral kanama, dolaşım kollapsı, bulantı, kusma, daire, rabdomyoliz, koagülopati başlıca belirtilerdir. Bu toksisite sırasında görülen psikiyatrik belirtiler, anksiyete, panik, kavgacılık,

ajitasyon, konfüzyon, paranoya, çeşitli sanrılar, açık psikoz, dokunsal varsanılar ve intoksikasyon deliryumudur.[93-95]

Bronkospazm ve hırıltılı solunum (wheezing) crack kokain dumanını solunum yoluyla alan hastalarda görülebilir. Ayrıca bu kişilerde astımın kötüleşmesi, pnömotoraks ve akciğer hasarı oluşabilir. Sempatomimetik toksisite ile ilişkili hipertermi bu hastalarda yıkıcı ve ajite davranışlara ikincil olarak oluşabilir. Bu maddelerin sıcak ve rutubetli yerlerde alınması hipertermiyi kötüleştirir. Aşırı doza bağlı konvülsiyonlar da hipertermiye neden olabilir. Sempatomimetiklerin neden olduğu hipertermi ve bunun sonucu olarak yaygın damar içi koagülasyon, rabdomyoliz, hepatik ve renal yetmezlik ölüm gibi ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilir.[94]

Tablo.8. Sempatomimetik Toksik Sendromunda Ayırıcı Tanı

Alkol ve madde kötüye kullanımı
 Deliryum tremens
 Hipertansif aciller
 Hipertiroidizm, tiroid fırtınası, Graves hastalığı
 Tiroid hormon toksisitesi
 Hiponatremi
 Panik bozukluğu
 Akrep ısırığı zehirlenmeleri
 Fensiklidin toksisitesi
 Feokromasitoma
 Malign hipertermi
 Nöroleptik malign sendrom
 Serotonin sendromu
 Akut antikolinergik sendrom

Sempatomimetik toksisitesi asemptomatik hipertansiyonla da sonuçlanabilir ve acil kan basıncı düşürülmesini gerektiren bir durumdur. Sempatomimetik ajanlarla ciddi hipertansiyon ortaya çıkabilir ve baş ağrısı, hipertansif ensafalopati ve intrakranial kanamaya neden olabilir. Kardiyak aritmiler (sinüs ve supraventriküler taşikardi (atriyal fibrilasyon ve flutter dahil), prematür ventriküler atım, hızlanmış idioventriküler ritimler, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, ve torsades de pointes, ikinci ve üçüncü derece kalp blokları) sempatomimetik toksisitesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Sempatomimetikler aynı zamanda göğüs ağrısını indükleyebilir, myokardiyal iskemi, infarktüs ve kardiyomyopatiye (ör; kokain) neden olabilirler. Strok ve intraserebral kanamalar, dissekan torasik anevrizmalar, hemoraji, vazospazm veya serebral vaskülitis ve mezenterik iskemi sempatomimetik toksisitesinin diğer komplikasyonları arasında yer almaktadır. [96]

Ayırıcı tanı

Sempatomimetik toksik sendromundan midriyazis, bilinç değişiklikleri, artmış kalp hızı ve kan basıncı, ve/veya artmış vücut ısısı ve ajitasyon varlığında şüphelenilmelidir. İdrarda toksik madde taraması tanıda yardımcı olabilir. Örneğin amfetamin alımından sonraki 24 saat içinde, kokain alındıktan 1-3 gün sonrasına kadar idrarda genellikle saptanabilmektedir.[94] Sempatomimetik ajanlarla oluşan toksik sendromun ayırıcı tanısı Tablo 8'de yer almaktadır.

Malign hipertermi genellikle inhale anestezi ajanlar veya süksinilkolin uygulaması sonrasında görülmektedir. Öykü tanıyı kolaylaştırır ve genellikle acil serviste rastlanan bir hasta grubu değildir. İskelet kasının sarkoplazmik retikulumunda kalsiyum salınımının regülasyonunu etkileyen genetik bir defekt sonucu oluşur. Dantrolen ile tedavi edilebilir.

Akut antikolinergik sendromda görülen kuru cilt ve aksilla, sempatomimetik sendromda ise bilinç değişiklikleri, nemli cilt ve genellikle dilate pupiller ayırıcı tanıda yardımcı olur. Akut amfetamin intoksikasyonun hipomani veya maniye andırabilir, amfetamin deliryumu ve psikozuysa şizofreni veya diğer psikotik bozukluklarla örtüşebilir. Bazı olgularda ciddi anksiyete veya panik atak gelişebilir. Kokain intoksikasyonu, hipertiroidizm ve feokromasitoma, akut amfetamin intoksikasyonu ile örtüşen bir klinik tablo gösterebilir.[94]

Tedavi

Sempatomimetik ajanlarla oluşan toksisitede hastaların çoğunun ajite bir durumda oldukları gözlenmektedir. Hastada ajitasyonun fiziksel ve farmakolojik tedaviyle kontrolü önemlidir. Öncelikte hipoglisemi de ajitasyonun ayırıcı tanısında yer alan bir durum olması ve eş zamanlı bulunabilmeleri nedeniyle hızlı bir kan şekeri kontrolü ve hipoglisemi varsa düzeltilmesi önemlidir. Herhangi bir antidot bulunmaması nedeniyle sempatomimetiklerle oluşan toksik sendromlarda genel destek tedavisi önemli yer tutar. Havayolu, solunum ve dolaşımın değerlendirilmesi ve vital bulguların yakın takibi önemlidir.[97]

Sempatomimetiklerle ilişkili ajitasyonu veya hipertermisi olan hastaların fiziksel olarak sınırlanması ani ölümlerle anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Ajitasyonun tedavisi için benzodiazepinlerin kullanılması en güvenli ve ilk tercih edilen yaklaşımdır. Genellikle dozları titre edilerek kullanılırlar. Oral alınan sempatomimetiklerin gastrik dekontaminasyonu uygulanabilir. Bununla birlikte gastrik dekontaminasyon ile ilişkili olarak bulantı ve kusma

oluşabileceğinden dolayı, gastrik içeriğin aspirasyonunun önlenmesi açısından bu sırada hava yolu kontrolü önemlidir.

Hipertansiyon, sedasyon sonrası düzelmediğinde, sodyum nitroprussid gibi hızlı etkili ve kolay titre edilen bir ajanın başlanması gereklidir. Konvülziyonlar benzodiazepinler veya barbitüratlarla hızla kontrol edilebilir. Beyin tomografisi konvülziyon, fokal nörolojik defisit veya ciddi baş ağrısı tanımlayan tüm semptomimetik toksisitelerinde önerilmektedir. Psikotik belirtilerin kontrolünde genellikle haloperidol kullanımı önerilmektedir.

Semptomimetiklerle zehirlenen hastalarda merkezi vücut ısısının kontrolü önemlidir. Hipertermi saptandığında standart soğutma yöntemlerine başlanmalıdır. Ajitasyonun kontrolü de hiperterminin azalmasına önemli derecede katkı sağlar. Hiperterminin prognozu potansiyel olarak fatal komplikasyonlara (disemine intravasküler koagülasyon, rabdomyoliz, hepatik ve renal yetmezlik) hızla sebep olabilmesinden dolayı, son kullanılan maddenin tam yapısına ait bilgi olmaksızın klinik karar verilmesi gerekebilir. Bu nedenle idrarda ilaç/madde taramasına ek olarak başlangıçtaki laboratuvar testlerine elektrolitler, kan üre nitrojeni, kreatinin, serum kreatin kinaz, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı dahil edilmelidir. Eğer hasta hiponatremik bulunursa idrar osmolaritesini istenmelidir, çünkü MDMA (ekstazi)'ya bağlı uygunsuz antidiüretik hormon salınımı olabilmektedir ve eğer tedavi edilmediğinde donuklaşma (obtundation), konvülziyonlar ve komaya neden olabilir. Total kreatin kinaz düzeyinin bakılması, rabdomyolizin varlığını araştırmak için gerekebilir. Deliryum, konvülziyonlar, koma, hipotansiyon, kardiyak disritmi ve kardiyak arrest rabdomyoliz gelişimi için önemli risk faktörleridir.[98,99]

Sedatif Hipnotik Toksik Sendromu

Sedatif hipnotikler merkezi sinir sistemi (merkezi sinir sistemi) depresyonuna yol açan bir grup ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Benzodiazepinler ve barbitüratlar bu sınıftaki en bilinen ilaçlardır. Ayrıca, non-benzodiazepin sedatif hipnotikler (zolpidem, etiklorvinil, glutetimid, kloralhidrat, meprobamat, metaqualon, metiprilon, carisoprodol, gama-hidroksibutirat (GHB) ve onun analogu gama-butirolakton (GBL) bulunmaktadır. Tüm sedatif hipnotikler merkezi sinir sistemi depresanlarıdır ve çoğunlukla merkezi sinir sistemi'de başlıca inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın aktivasyonunu uyarırlar. GHL, merkezi sinir sistemi'de bir nöroinhibitör nörotransmitter veya nöromodülatördür. GABA_B reseptör aktivitesini ve dopamin düzeyini de arttırdığı saptanmıştır. [94] Çoğu olguda özkıyımamaçlı ilaç alımı görülür. Bu ilaçlar kötüye kullanılan diğer ilaçların

(ör;amfetaminler ve halusinojenler gibi), stimülan etkilerini dengelemek için de kullanılmaktadırlar.

Sedatif Hipnotik İlaçlar

Benzodiazepinler

1960'da klordiazepoksidin kullanıma girmesinden bu yana benzodiazepinler, anksiyete bozuklukları ve uykusuzluk tedavisinde kullanılan birinci sıra ilaçlar olarak barbitüratların ve diğer sedatif hipnotik ajanların yerini almışlardır. Ayrıca benzodiazepinlerin, barbitürat ve barbitürat benzeri maddelerin aksine intoksikasyonda daha geniş bir güvenlik aralıklarının olması daha hızlı kabul görmelerinin bir başka nedenidir. İmidazopridin türevi bir hipnotik olan zolpidem, kimyasal olarak benzodiazepinlerden farklı olmasına rağmen benzodiazepinlerle benzer klinik etkileri vardır ve GABA_{A1} benzodiazepin reseptör kompleksi üzerinde etkisini gösterir. Genel olarak benzodiazepinlere bağlı hafif toksisite etanol intoksikasyonuna benzerdir. Tek başına benzodiazepin alımı genellikle sedasyon, ataksi ve davranışsal disinhibisyon dışında bir etkiye neden olmaz. Çok nadiren ölümlerle sonlanır. Bu etkiler benzodiazepinlerin alkolle birlikte alındığında daha fazladır.[100,101] Alprazolam aşırı doz alımda diğer benzodiazepinlere göre daha toksiktir.[102]

Barbituratlar

Benzodiazepinlerin geliştirilmesinden sonra, barbitüratların modern tıpta kullanımı sınırlı olmuştur. Fenobarbital ise halen özellikle çocuklarda bir antikonvülzan ve sedatif olarak reçetelenmektedir. Pek çok kombinasyon preparatının bileşenidir ve semptomimetik ajanların uyarıcı etkisini azaltmaktadır. Barbitüratlar ve barbitürat benzeri maddeler düşük dozlarda alındığında ortaya çıkabilecek intoksikasyonun klinik bulguları alkol intoksikasyonu ile ilişkili bulgulardan ayırt edilemez. Başlıca belirtiler yavaşlık, inkoordinasyon, düşünme güçlüğü, bellek zayıflığı, konuşma ve algımanın yavaşlaması, yargılama güçlüğü, cinsel ve saldırgan dürtülerin disinhibisyonu, dikkat aralığının daralması, duygusal labilite ve temel kişilik özelliklerinin aşırılığdır. Diğer olası psikiyatrik belirtiler ise düşmanlık sergilemek nadiren paranoid ve özkıyım düşüncelerdir. Barbituratların nörolojik etkileri arasında nistagmus, diplopi, strabismus, ataksik yürüyüş, pozitif Romberg bulgusu, hipotoni ve azalmış yüzeysel refleksler sayılabilir.

Barbitüratlar aşırı dozda alındıklarında solunum depresyonu yapmalarından dolayı ölümcüldürler. Özkıyımı girişimi amaçlı aşırı doz alımlarına ek olarak istemeden veya kazara aşırı doza da sık rastlanır. Barbitüratlar çocuklarda aşırı doza bağlı ölümlerin sık bir sebebidir. Barbitüratların ölümcül

etkisi diğer sedatif-hipnotik ilaçlarla (örneğin alkol, benzodiazepinler vs.) birlikte alındıklarında artmaktadır. Barbitürat aşırı dozu koma, solunum arresti, kardiyovasküler yetmezlik ve ölüme neden olur. Ölümcül doz, uygulama şekline ve uzun süre kötüye kullanım ve tolerans öyküsünün bulunup bulunmamasına göre değişmektedir. En sık kötüye kullanılan barbitütürler için ölümcül (lethal) / etkin doz oranı 3/1 ile 30/1 aralığında değişmektedir.[94,101]

Methaqualon:

Barbitüret zehirlenmesini taklit eder. Ataksi gibi motor problemler daha ön plandadır. Ciddi kas hipertonisitesi ve konvülsiyonlara neden olabilir. 8 mg/Lt'nin üzerindeki serum konsantrasyonları ölümcül olabilir.[94]

Glutethimid

Beyin sapı reflekslerinin kaybı, flassidite, antikolinergik etkiler, gecikmiş gastrik boşalma ve hipertermi ve sıcak çarpmasına neden olabilir. 3 mg/dL'nin üzerindeki serum konsantrasyonlarında hemodializ düşünülmelidir.[1019]

Etiklorvinol

Nefes ve gastrik içerik keskin kokuludur. İki haftanın üzerinde uzamış koma, intravenöz kullanımda özellikle akut respiratuvar distres sendromu görülmektedir. 100 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda içildiğinde veya serum konsantrasyonu 10 mg/dL'yi geçtiğinde kömür hemoperfüzyon önerilmektedir.[101]

Kloral hidrat

Alkolle sinerjistik etki, serebellar inkoordinasyon, ciddi gastrit ve gastrointestinal kanama, çoğul dermatolojik lezyonlar (purpura, bül, ürtiker ve eritema multiforme), kardiyovasküler kollapsla birlikte merkezi sistemi depresyonu, hepatit, gastrit, proteinüri, disritmi ve hastalarda armut kokusu görülebilir. Kloral hidratın radyoopak olmasından dolayı abdominal radyografinin tanısız değeri olabilmektedir. Ölümcül dozu 10 gramdır ve 100 mcg/mL'nin üzerindeki kan düzeyleri toksiktir.[94]

İmidazopiridin

Uyurgezerlik veya diğer kompleks bizar davranışlar, uzamış koma ve solunum yetmezliği, zaleplon aşırı dozu ile kromatüri (mavi-yeşil idrar renklenmesi) görülebilir.[94]

Meproamat

Merkezi sinir sistemi ve solunum depresyonu, hipotansiyon (sık olarak), koma (6-20 mg/dL dozlarında) görülür. 20 mg/dL'nin üzerindeki serum konsantrasyonları ölümcüldür.[101]

Gama-hidroksibutirat (GHB) ve Gama-butirolakton (GBL)

İçilmesinden sonraki 15 dakika içinde etkileri görülmeye başlar ve 1,5-2 saat içinde zirve yapar. GHB'nin atılımı hızlıdır (eliminasyon yarı ömrü 1-2 saat) ve klinik etkilerin görülme süresi 2-8 saat arasındadır. Hafif intoksikasyonda, heceleri karıştırarak konuşma, disinhibisyon, öfori, hafif letarji görülmektedir. Orta derece intoksikasyonda, merkezi sinir sistemi ve hafif solunum depresyonu, uyarıldığında ajitasyon, myoklonus görülmektedir. Ciddi intoksikasyonda; koma, miyozis, bradikardi, hafif hipotansiyon, konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve apne görülmektedir.[94]

Klinik Belirtiler ve Tanı

Benzodiazepin intoksikasyonu özellikle alkolle beraber alındıklarında daha fazla olmak üzere davranışsal disinhibisyonla ve düşmanca saldırgan davranışlarla sonuçlanabilir. Bununla birlikte benzodiazepinlerle ilişkili solunum depresyonunun minimal olması nedeniyle ölümcü (lethal) doz /etkin doz oranı yaklaşık olarak 200/1'dir. Çok yüksek miktarlarda alınsa bile (2 gr'dan fazla) belirtiler genellikle uykululuk, ataksi, konfüzyon ve vital bulguların hafif depresyonudur. Çok daha ciddi bulgular benzodiazepinlerin aşırı dozlarının alkol gibi diğer sedatif hipnotiklerle birlikte alındığında görülür. Böyle olgularda benzodiazepinlerin küçük dozları bile ölüme neden olabilir. Benzodiazepin intoksikasyonu barbitüratlarla olandan daha az solunum depresyonuyla ilişkilidir.[94,97,101]

Sedatif-hipnotik ilaçların içinde barbitüratlar en yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olanlardır. Barbitüratlarla hafif toksisite, ataksi, inkoordinasyon, nistagmus, heceleri karıştırarak konuşma (slurred speech) ve bilinç düzeyinde değişikliklerle karakterizedir. Orta düzeyde zehirlenme, solunum depresyonu ve hiporefleksiye neden olur. Ciddi zehirlenme, gevşek arefleksik komaya (flaccid areflexic coma), apne ve hipotansiyona neden olur. Fleksör veya ekstensör postür alma sedatif ilaç entoksikasyonu sonucu gelişen komalarda görülebilmektedir ve yapısal beyin hasarı ile ilişkili değildir. Genellikle hipnotik dozun 10 katı ciddi toksisiteye neden olur. Nadiren hiperrefleksi, rijidite, klonus ve babinski işareti bulunabilir. Miyozis sıkı fakat barbitürat olmayan ajanlarla (ör; metiprilon and glutetimid) midriyazis görülebilir. Hipotansiyon genellikle vazodilatasyona ve negatif kardiyak inotropik etkiye ikincildir. BU maddelerin kullanımının başlıca komplikasyonları, kardiyak kökenli olmayan pulmoner ödem, hipotermi, gecikmiş gastrik boşalmasıdır (lavaj ve tekrarlayan kömür uygulaması etkilidir). Cilt lezyonları ise (temas yüzeylerinde eritamatöz bir zeminde temiz vezikül ve bül) tüm zehirlenmelerin %6'sında, ölümcül olanların da yaklaşık %50'sinde

görülmektedir. Kısa etkili barbitüratlarda ölümcül doz 3 mg veya 3.5 mg/dL'den yüksek serum konsantrasyonları, uzun etkililerde ise ölümcül doz 5-10 gr veya 8 mg/dL'nin üzerindeki serum konsantrasyonlarıdır. Sedatif hipnotiklerle ölüm genellikle solunum depresyonu sonucudur. Benzodiazepin intoksikasyonu, barbitürat intoksikasyonundan daha az solunum depresyonuyla ilişkilidir. Sedatif hipnotiklerin diğer merkezi sinir sistemi depresanlarıyla beraber alındığında ciddi solunum depresyonu daha büyük ihtimalle görülmektedir. [94,100-103]

Tablo.9. Sedatif-hipnotik Toksik Sendromu Ayırıcı Tanısı

Alkol-madde kötüye kullanımı
 Beyin absesi, Beyin tümörleri
 Deliryum tremens
 Diabetik ketoasidoz
 Epidural ve subdural enfeksiyonlar
 Herpes simpleks ensefaliti
 Hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma
 Hipoglisemi
 Metabolik asidoz
 Alkaloidler; isoquinolin, quinolin, glikozidler, kumarin,

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda alkol-madde kötüye kullanımı, deliryum tremens, beyin absesi, beyin tümörleri, epidural ve subdural enfeksiyonlar ve diğer metabolik bozuklukların düşünülmesi gerekmektedir (Tablo.9).

Tedavi

Öncelikle iv yolun açılması, oksijenizasyon sağlanması ve yoğun bakım şartlarında agresif destek tedavisi gereklidir. Aşırı dozda görülen en önemli komplikasyonlar; aspirasyon, solunum depresyonu veya yetersizliği, hipoksi, hipotansiyon ve kardiyak aritmilerdir. İlaç alımından sonraki ilk bir saat içinde emilimin önlenmesi için gastrik lavaj yapılabilir. Aktif kömür kullanımı tartışmalıdır ve yaygın kullanımından vazgeçilmektedir. Genel olarak emilimin önlenmesinin veya atılımın artırılmasının ilaç toksisitesine bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir. Bununla birlikte aktif kömür aspirasyonu ile ilişkili önemli ölçüde morbidite mevcuttur. Tekrarlayan dozlarda aktif kömür (20-50 g her 4 saatte) uygulaması barbitüratlar, glutetimid ve metrobomat zehirlenmesinde ise önerilmektedir. Alkalın diürez fenobarbital ve diğer uzun etkili barbitüratların eliminasyonunu arttırmaktadır ve uzun etki süreli tüm barbitürat toksisitelerinde tüm semptomatik hastalara önerilmektedir. Hemodiyaliz veya hemoperfüzyon, glutetimid,

metiprilon, phenobarbital, meprobamat, and kloral hidrat zehirlenmelerinde düşünölmelidir. [98,101]

Flumazenil kompetitif ve geri dönüşömlü olarak benzodiazepin reseptörlerine bağlanır. Benzodiazepin aşırı dozunda flumazenilin kullanımı ise tartışmalıdır. Eğer kullanılacaksa büyük dozların ajitasyon ve yoksunluğa sebep olmasından dolayı yavaş olarak uygulanması (0.2 mg/dak) önerilmektedir. Flumazenilin kontrendike olduğu durumlar, artmış intrakranial basınç, kapalı kafa travması, epilepsi öyküsü ve TSA kullanımındır.[104]

Opioid Toksik Sendromu

Opioid reseptörlerin aktivasyonu, merkezi ve periferik sinir sisteminde sinaptik nörotransmisyonun baskılanması ile sonuçlanır. Opioidler üç ana reseptör sınıfına bağlanırlar. Merkezi ve periferik sinir sisteminde opioidlerin fizyolojik etkileri başlıca mu ve kappa reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Mu reseptörü analjezi, öfori, solunum depresyonu ve miyozise neden olurken kappa reseptörü analjezi, miyozis, solunum depresyonu ve sedasyon yapar. Sigma reseptörleri disfori, varsanı ve psikoza, delta reseptörü öfori, analjezi ve konvülziyonlara neden olmaktadır. Opioid antagonistleri (naloksan, naltrekson, nalmefen, vd.) bu dört opioid reseptörünün etkilerini de antagonize ederler.[105]

İğne izleri kötüye kullanım şekline bağlı olarak görölebilir. Sokak kullanıcıları sıklıkla eroin ve morfini subkutan ve intravenöz injeksiyon şeklinde kullanmaktadır. İşlenmemiş opium genellikle yenir veya dumanı içilir ve bazen tozu burundan koklanarak alınır. Transdermal opioid bandları (ör. fentanil) da toksisiteye neden olabilmektedir.[106]

Klinik Belirtiler ve Tanı

Gece kabusları, anksiyete, ajitasyon, öfori, dispne, depresyon, paranoya ve varsanılar yüksek dozlarda sıklıkla görölebilir. Pruritus, ciltte kızarma ve ürtiker histamin salınımına bağlı gelişebilir. Uyuşukluk ve uniform olmayan konjonktival kızarıklık sıklıkla görölmektedir. Bulantı ve kusmaya başlangıçtaki yatkinlık geçicidir. Opioidler gastrointestinal geçiş süresini uzatırlar, uzamış ve gecikmiş absorbsiyon bu nedenle görölebilir. Generalize konvülziyon nadirdir, en sık merkezi sinir sisteminin başlangıç eksitasyonu nedeniyle infantlarda ve çocuklarda görölebilir. Yetişkinlerdeki epileptik aktivite ise daha çok meperidin ve propoksifen alımını akla getirir. Diğer önemli intoksikasyon bulguları arasında ventriküler aritmi ve akut bilinç değışiklikleri sayılabilir.

Opioid intoksikasyonu bilinç düzeyinin depresyonuyla karakterizedir. Merkezi sinir sistemi depresyonu, solunum depresyonu ve pupiller miyozis klinik triadı bulunduğu opioid toksisitesinden süphelenilmelidir. Opioid maruz kalma her zaman miyozisle sonuçlanmayabilmesi nedeniyle solunum depresyonu en özgül bulgudur. Bradipne ve hipopne görülür. Orta-ciddi intoksikasyonlarda solunum sayısının dakikada 4-6'ya kadar düştüğü görülebilir. Eğer toksikasyon ağırsa merkezi sinir sistemi hipoksisi nedeniyle hipertansiyon ve pupiller dilatasyon görülebilir.[94,97,107]

Opioid intoksikasyonu ciddiyetine göre değişebilir. Opioid aşırı dozunun ciddi olgularında genellikle koma, ciddi solunum depresyonu ve iğne ucu (pin point) pupiller mevcuttur. Ağızda köpüklü balgamla birlikte ciddi pulmoner ödem tablosu görülebilir ve akciğer filminde daha az ciddi intoksikasyon olgularında bile pulmoner değişiklik bulguları izlenebilir. Pulmoner ödem bir opioid etkisidir ve tıbbi açıdan kullanılan oral opioidlerin aşırı dozuyla da görülebilir. Hastanın ne zaman görüldüğüne bağlı olarak siyanotik, soğuk nemli cildi ve düşük vücut sıcaklığı olabilir. Kan basıncı düşüktür fakat sadece ciddi hipoksida dramatik olarak düşer ve bu durumda pupiller dilate de olabilir. Kardiyak aritmi anoksi ile ilişkili olarak veya opioidin içine eklenen kinine bağlı olarak bildirilmiştir. Opioid intoksikasyonuna bağlı morbidite ve mortalitenin başlıca sebebi solunumun baskılanmasıdır. Daha az sıklıkla akut akciğer hasarı, status epileptikus ve kardiyotoksisite gelmektedir.[94,97,107]

Ayrırcı Tanı

Opioid intoksikasyonu, opioidlerin sadece minör bir rol oynadığı karışık intoksikasyon durumlarından ayırt edilmelidir. Genellikle naloksanın orta düzeylerindeki dozlarına cevap alınamaması opioidler dışındaki intoksikasyon nedenlerini akla getirir. Özellikle yaşlılar olmak üzere bazı hastalar mu agonistlerinin terapötik dozlarına disfori ve konfüzyonla cevap verebilirler ki bu reaksiyonlar genellikle kısa sürelidir ve daha sıklıkla karışık agonist-antagonistlerle görülürler. Bu durumda opioid intoksikasyonuna bağlı deliryum veya opioidin neden olduğu psikotik bozukluktan çok atipik opioid intoksikasyonu düşünülmelidir.[94,107] Ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken diğer durumlar Tablo.10'da yer almaktadır.

Tablo.10. Opioid Toksik Sendromu Ayrırcı Tanısı

Metabolik ve Tıbbi Nedenler	Diğer Toksik Durumlar
Diabetik ketoasidoz	Alkol
Hiperkalsemi	Barbitüratlar
Hipernatremi	Benzodiazepinler

Hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma	Diğer sedatif hipnotikler
Hipoglisemi	Karbon monoksit
Hiponatremi	Klonidin
Menenjit	Siyanid
Strok	Etilen glikol
Subdural hematom	Gama-hidroksi bütirat
Senkop	Lokal anestezikler
	Nöroleptikler
	Organofosfat ve karbamat
	Fensiklidin
	Valproik asit

Tedavi

Opioid agonistleriyle oluşan aşırı doz solunum depresyonuna neden olması nedeniyle tıbbi bir acil durumdur. Yapılması gereken ilk iş uygun havayolu- nu açmaktır. Bir opioid antagonisti verilene kadar hasta mekanik solunum cihazına bağlanmalıdır. Opioid aşırı dozunu geri döndürmek için halen iki tane parentarel uygulanabilen opioid antagonisti (naloxon, nalmefen) bulunmaktadı. Naloksonun yarı ömrü nispeten kısadır (60-90 dakika) ve daha uzun ömürlü opioidlerle (ör.metadon) olan aşırı dozlarda tekrar tekrar uygulanmalıdır. Başlangıç iv naloksan dozu yaklaşık olarak 0.8 mg/kg'dır. Solunum hızının artması ve pupiller dilatasyon gibi iyileşme bulguları çabuk ortaya çıkmalıdır. Eğer başlangıç dozuna cevap alınamazsa nalokson birkaç dakikalık intervallerle tekrarlanabilir.

Nalmefen daha uzun etki süresine sahiptir (yarı ömrü yaklaşık 10 saat) ve nalmefenin tek bir dozu opioid agonistlerinin aşırı dozunun etki süresini geri dönmesine yetecek uzunlukta olabilir. Nalmefenin etkileri tipik olarak iv uygulamadan sonra dakikalar içerisinde başlar ve olağan başlangıç dozu 0.5 ile 1 mg arasındadır. Opioid bağımlısı hastalarda nalokson veya nalmefen aşırı dozun etkilerini geri döndürmenin yanı sıra opioidlerin yoksunluk belirtilerini ortaya çıkarabilirler. Bazı durumlarda presipite edilen yoksunluk semptomları yüzünden hastalar ajite olabilirler. Naloksonun bir diğer avantajı presipite edilen yoksunluk semptomlarının, eğer ortaya çıkmışlarsa, süresinin kısa olmasıdır. Aksine nalmefenin presipite ettiği yoksunluk semptomları saatler sürebilir. Geçmişte, nalokson veya nalmefen uygulanmasından sonra eğer cevap gözlenmemişse, merkezi sinir sistemi depresyonunun tek sebebinin opioidler olmayabileceği düşünülürdü. Bununla birlikte, buprenorfin aşırı dozunu opioid antagonistleriyle geri

döndürmek zordur ve nalokson veya nalmefenin daha yüksek dozları gerekebilir.[94,97,108]

Kolinerjik Toksik Sendromu

Kolinerjik toksik sendroma sıklıkla yaygın olarak kullanılan organofosfatlar ve karbamatlar neden olur. Bunun dışında fizostigmin, pilokarpin, kolinerjik ajanlar, nikotin, betanekol, piridostigmin, kara dul örümceği ısırığıda bu sendroma neden olabilir. Bu maddeler kolinesteraz inhibitörü olarak etki ederler. Böylece hem periferde hem de merkezi sinir sisteminde asetilkolin birikmesine neden olmaktadır. Asetilkolinin birikmesi merkezi sinir sisteminde kolinerjik sinapslarda, parasempatik terminallerde ve bazı sempatik terminallerde (muskarinik etki), somatik sinirlerde ve otonimik ganglionik sinapslarda (nikotinik etki) başlangıçta geçici olarak stimülasyona ve daha sonra paralizye neden olur. Başlangıçtaki belirtiler daha çokmuskariniktir. Nikotinik ve merkezi sinir sistemi belirtilerinin gelişmesi ciddi toksisiteyi gösterir. İnsektisidlere (sinek ilaçlarına) maruz kalma oral, mukoz membranlar, deri, gastrointestinal ve solunum yoluyla olabilir. Belirtilerin başlaması tipik olarak birkaç saate yayılır. Bunun istisnası olarak sinir gazlarının solunması sonrası toksisitenin başlangıcı dakikalar içindedir.[109-111]

Oluşan toksisite insektisidlerin ve diğer toksik maddelerin yapısına bağlıdır. Geri dönüşümsüz bağlanmaları ve sonrasında kolinesterazın inaktivasyonuna sebep olmaları nedeniyle organofosfatlar daha toksiktir. Karbamatlarla kolinesteraza geri dönüşümlü olarak bağlanırlar ve merkezi sinir sistemi penetrasyonları zayıftır. Sonuçta belirtiler daha az ciddi ve daha kısa sürelidir. Myastenia gravis tedavisinde kullanılan ilaçların (pidostigmin) aşırı dozu da kolinerjik bulgulara (bulantı, kusma, solukluk, terleme, diare, halsizlik) veya kolinerjik toksik sendroma neden olabilir. Bazı mantarların tüketimi de kolinerjik toksik sendroma neden olabilir.[97,111]

Organofosfatlar veya karbamatlarla kolinerjik toksisitenin doğrulanması için eritrosit kolinesteraz aktivitesinin (gerçek kolinesteraz) veya plazma kolinesteraz aktivitesinin (pseudokolinesteraz) düştüğü gösterilebilir. Serum kolinesterazı daha az özgüldür. Malnütrisyonda, akut enfeksiyonda, anemide ve genetik bir varyant olarak da düşük olabilir.[111]

Klinik Belirtiler ve Tanı

Kolinerjik toksik sendromun klinik bulguları arasında baş ağrısı, konfüzyon, ataksi, deliryum, psikoz, dizartri, kusma, daire, abdominal kramplar, bronkospazm, bradikardi, miyozis, salivasyon, respiravuar hipersekresyon,

terleme, tremor, kas güçsüzlüğü, ajitasyon, konvülsiyonlar ve koma sayılabilir.[97,111]

Ayrırcı Tanı

Opioid toksik sendromu ile yapılmalıdır. Ayrıca Türkiye’de ‘deli bal zehirlenmesi’ olarak çok az bilinen rhododendron cinsinden Ericaceae ailesinden olan bitkinin polen ve nektarlarından yapılan balda bulunan ve bir sodyum kanal blokörü olan grayanotoksin ile oluşan zehirlenme de kolinerjik sendromu taklit edebilmektedir.[112]

Tedavi

Başlıca destek tedavisi önemlidir ve özgül antidotları atropin ve pralidoksindir. [113]

Sonuç

Toksik sendromlar klinik pratikte sık karşılaşılan, zaman zaman önemli ayrırcı tanı sorunları yaşatan, uygun tedavi edilmediğinde morbidite ve mortalitesi yüksek olan durumlardır. Major toksik sendromların tümünde psikiyatrik bulgu ve belirtilerin eşlik etmesi, özellikle serotonin sendromu, nöroleptik malign sendrom ve antipsikotiklere bağlı antikolinerjik deliryum gibi toksik sendromların psikiyatrik tanıları olan ve tedavi alan hastalarda görülmesi, toksikolojinin bu bölümünü en az acil veya yoğun bakım hekimleri kadar psikiyatristlerin de hakim olmaları gereken bir alan haline getirmektedir. Özellikle psikotrop ilaçlarda yaşanan gelişmeler ve yeni etki mekanizmaları olan yeni moleküllerin yaygın kullanıma girmesi, nöroleptik malign sendromda olduğu gibi, toksik sendromların görünümünü de etkilemiş, tanıda kafa karışıklıklarına ve önemli ayrırcı tanı sorunlarına neden olmuştur. Bu nedenle major toksik sendromlar halen psikiyatristler için sık bilgi güncellemesini gerektiren oldukça önemli alanlardan biridir.

Kaynaklar

1. Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ. The approach to the patient with an unknown overdose. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25:249-281.
2. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007; 187:361-365..
3. Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:284-287.
4. Attar-Herzberg D, Apel A, Gang N, Dvir D, Mayan H. The serotonin syndrome: initial misdiagnosis. *Isr Med Assoc J* 2009; 11:367-370.
5. Isbister KG, Bowe JS, Dawson A, Whyte MI. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *Clin Toxicol* 2004; 42:277-285.

6. Guo SL, Wu TJ, Liu CC, Ng CC, Chien CC, Sun HL. Meperidine-induced serotonin syndrome in a susceptible patient. *Br J Anaesth* 2009; 103:369-370.
7. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6:17-21.
8. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7:587-596.
9. Gillman PK. CNS toxicity involving methylene blue: the exemplar for understanding and predicting drug interactions that precipitate serotonin toxicity. *J Psychopharmacol* 2010, doi:10.1177/0269881109359098.
10. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1046-1051.
11. Gillman PK. A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine in humans: implications for its dual action status. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21:117-125.
12. Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: Implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:205-214.
13. Freijo Guerrero J, Tardón Ruiz de Gauna L, Gómez JJ, Aguilera Celorrio L. Serotonin syndrome after administration of mirtazapine in a critical care unit. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2009; 56:515-516.
14. Gillman PK. Is there sufficient evidence to suggest cyclobenzaprine might be implicated in causing serotonin toxicity? *Am J Emerg Med* 2009; 27:509-510.
15. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:208-221.
16. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96:635-642.
17. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705-713.
18. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin (5-HT)_{2A} receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res* 2001; 890:23-31.
19. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003; 168: 1439-1442.
20. Isbister GK, Downes F, Whyte IM. Olanzapine and serotonin toxicity. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57:244.
21. Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? *Curr Drug Saf* 2009; 4:84-93.
22. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112-1120.
23. Gaudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998; 16:615-619.
24. Graham PM. Successful treatment of the toxic serotonin syndrome with chlorpromazine. *Med J Aust* 1997; 166:166-167.
25. Boddy R, Dowsett RP, Jeganathan D. Sublingual olanzapine for the treatment of serotonin syndrome. *Clin Toxicol* 2006; 44:426.
26. Adityanjee, Aderibigbe YA, Matthews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:151-158.

27. Delay J, Deniker P. Drug-induced extra-pyramidal syndromes. In *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 6: Diseases of the Basal Ganglia (Eds PS Vincken, GW Bruyn): 248–266. North-Holland, New York, Elsevier, 1968.
28. Sarkar P, Natarajan C, Gode N. Prevalence of neuroleptic malignant syndrome in 672 consecutive male in-patients. *Indian J Psychiatry* 2009; 51:202-205.
29. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23(Suppl 1):15-26.
30. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009; 23:477-492.
31. Caroff SN, Rosenberg H, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Neuroleptic malignant syndrome in the critical care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:2609 –2610.
32. Lu TC, Chu PL, Wu CS, Tsai KC, Chen WJ. Neuroleptic malignant syndrome after the use of venlafaxine in a patient with generalized anxiety disorder. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:90-93.
33. Langlow JR, Alarcon RD. Trimipramine-induced neuroleptic malignant syndrome after transient psychogenic polydipsia in one patient. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:144-145.
34. Gupta S, Racaniello AA. Neuroleptic malignant syndrome associated with amoxapine and lithium in an older adult. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12:107-109.
35. Tsai HC, Kuo PH, Yang PC. Fever, consciousness disturbance, and muscle rigidity in a 68-year-old man with depressive disorder. *Chest* 2003; 124:1598-1601.
36. Goldberg RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: infrequent medical adverse effects. *Arch Family Med* 1998; 7:78–84.
37. Ong KC, Chew EL, Ong YY. Neuroleptic malignant syndrome without neuroleptics. *Singapore Med J* 2001; 42:85-88.
38. Iwuagwu CU, Riley D, Bonoma RA. Neuroleptic malignant-like syndrome in an elderly patient caused by abrupt withdrawal of tolcapone, a-catechol-o-methyl transferase inhibitor. *Am J Med* 2000; 108:517-518.
39. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ* 2003; 169:439-442.
40. Berardi D, Amore M, Keck PE Jr, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry* 1998; 44:748-754.
41. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164:870-876.
42. Isbister GK, Buckley NA. Clomipramine and neuroleptic malignant syndrome: literature on adverse reactions to psychotropic drugs continues to confuse. *BMJ* 2005; 330:790-791.
43. Margetić B, Margetić BA. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19:429-435.
44. Serrano-Duenas M. Neuroleptic malignant syndrome-like, or —dopaminergic malignant syndrome — due to levodopa therapy withdrawal. Clinical features in 11 patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9:175-178.
45. Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Kato D, Ishigami T, Kosaka K. Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D(2) receptor gene. *Mol Psychiatry*.2004; 9:293-298.

46. Zivković M, Mihaljević-Peles A, Sagud M, Silić A, Mihanović M. The role of CYP2D6 and TaqI A polymorphisms in malignant neuroleptic syndrome: two case reports with three episodes. *Psychiatr Danub* 2010; 22:112-116.
47. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Serv* 1998; 49:1163-1172.
48. Hall RC, Appleby B, Hall RC. Atypical neuroleptic malignant syndrome presenting as fever of unknown origin in the elderly. *South Med J* 2005; 98:114-117.
49. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
50. Pope HG Jr, Cole JO, Choras PT, Fulwiler CE. Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174:493-495.
51. Mathews T, Aderibigbe YA. Proposed research diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2:129-144.
52. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Sivestri G, et al. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:580-586.
53. Adityangee, Mathews T, Aderibigbe YA. Proposed research diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Neuropsychopharm* 1999; 2:129-144.
54. Farver DK. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2:21-35.
55. Addonozio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 1987; 22:1004-1020.
56. Meterissian GB. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome: a case report and review. *Can J Psychiatry* 1996; 41:52-54.
57. Sachdev P, Kruk J, Kneebone M, Kissane D. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: review and report of new cases. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:365-371.
58. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:464-470.
59. Seitz DP. Diagnostic uncertainty in a case of neuroleptic malignant syndrome. *Can J Emerg Med* 2005; 7:266-272.
60. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23 (Suppl 1):15-26.
61. Taniguchi N, Tanii H, Nishikawa T. Classification system of complications in neuroleptic malignant syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19:193-199.
62. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:18-25.
63. Labuda A, Cullen N. Brain injury following neuroleptic malignant syndrome: case report and review of the literature. *Brain Inj* 2006; 20:775-778.
64. Akhaddar A, Karouache A, Elmostarchid B, Boucetta M. Bilateral chronic subdural haematoma misdiagnosed as neuroleptic malignant syndrome. *Emerg Med J* 2010; 27:233.
65. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003; 168:1439-1442.

66. Simon HB. Hyperthermia. *N Engl J Med* 1993; 329:483-487.
67. Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsuura S, Hata S, Sakai M, Shirakura K. The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52:433-438.
68. Brown TM: Clozapine, neuroleptic malignant syndrome, and pancerebellar syndrome. *Psychosomatics* 1999; 40:518-520.
69. Storm C, Gebker R, Krüger A, Nibbe L, Schefold JC, Martens F et al. A rare case of neuroleptic malignant syndrome presenting with serious hyperthermia treated with a non-invasive cooling device: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3:6170.
70. Kaufman KR, Levitt MJ, Schiltz, Sunderram J. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome in the critical care setting: case analysis. *Ann Clin Psychiatry*. 2006; 18:201-204.
71. Rosenbaum HK, Miller JD. Malignant hyperthermia and myotonic disorders. *Anesthesiol Clin North Am* 2002; 20:623-664.
72. Ihara M, Kohara N, Urano F, , Ichinose H, Takao S, Nishida T, et al. Neuroleptic malignant syndrome with prolonged catatonia in a dopa-responsive dystonia patient. *Neurology* 2002; 59:1102-1104.
73. Mannaioni G., Baronti R, Moroni F. Gastrointestinal bleeding and massive liver damage in neuroleptic malignant syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1:225-229.
74. Donegan JH, Danegan WL, Cohen EB. Massive hepatic necrosis associated with dantrolene therapy. *Digest Dis Sci* 1978; 23:48-52.
75. Burns MJ, Linden CH, Graudins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* 2000; 35:374-381.
76. Felder CC. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors. *FASEB J* 1995; 9:619-625.
77. Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Pharm Des* 2006; 12:3573-3581.
78. Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:576-580.
79. Spina SP, Taddei A. Teenagers with Jimson weed (*Datura stramonium*) poisoning. *CJEM* 2007; 9:467-468.
80. Krenzelok EP, Leikin JB. Approach to the poisoned patient. *Dis Mon* 1996; 42:509-607.
81. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45:203-233.
82. Pierog JE, Kane KE, Kane BG, Donovan JW, Helmick T. Tricyclic antidepressant toxicity treated with massive sodium bicarbonate. *Am J Emerg Med* 2009; 27:1168.e3-7.
83. Jones AL, Dargan PI. *Churchill's Textbook of Toxicology*. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 2001.
84. Harrigan RA and Brady WJ. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Emerg Med* 1999; 17:387-393.
85. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:141-146.

86. Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:576-580.
87. Sharma AN, Hexdall AH, Chang EK, Nelson LS, Hoffman RS. Diphenhydramine-induced wide complex dysrhythmia responds to treatment with sodium bicarbonate. *Am J Emerg Med* 2003; 21:212-215.
88. Irioka T, Yamanami A, Uchida N, Iwase M, Yasuhara H, Mizusawa H. Opsoclonus caused by diphenhydramine self-poisoning. *J Neuroophthalmol* 2009; 29:72-73.
89. Jones A. Recent advances in the management of poisoning. *Ther Drug Monit* 2002; 24:150-155.
90. Teece S, Hogg K. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon in tricyclic overdose. *Emerg Med J* 2003; 20:264-265.
91. Vrijlandt PJ, Bosch TM, Zijlstra JG, Tulleken JE, Ligtenberg JJ, van der Werf TS. Sodium bicarbonate infusion for intoxication with tricyclic antidepressives: recommended in spite of lack of scientific evidence. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145:1686-1689.
92. Belen B, Akman A, Yüksel N, Dilsiz G, Yenicesu I, Olguntürk R A case report of amitriptyline poisoning successfully treated with the application of plasma exchange. *Ther Apher Dial* 2009; 13:147-149.
93. Liang HK. Clinical evaluation of the poisoned patient and toxic syndromes. *Clin Chem* 1996; 42:1350-1355.
94. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th edition. Baltimore, Wolters Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
95. Kiyatkin EA, Sharma HS Acute methamphetamine intoxication brain hyperthermia, blood-brain barrier, brain edema, and morphological cell abnormalities. *Int Rev Neurobiol* 2009; 88:65-100.
96. Greene SL, Dargan PI, Jones AL. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J* 2005; 81:204-216.
97. Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31:2794-2801.
98. Boyle JS, Bechtel LK and Holstege CP. Management of the critically poisoned patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17:29.
99. Yamamoto BK, Moszczynska A, Gudelsky GA. Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1187:101-121.
100. Salzman C. The benzodiazepine controversy: therapeutic effects versus dependence, withdrawal, and toxicity. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4:279-282.
101. Worthley LI. Clinical toxicology: part I. Diagnosis and management of common drug overdosage. *Crit Care Resusc* 2002; 4:192-215.
102. Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM. Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:88-95.
103. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59:1067-1076.
104. Thomson JS, Donald C, Lewin K. Use of Flumazenil in benzodiazepine overdose. *Emerg Med J* 2006; 23:162.

105. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 1999; 94:961-972.
106. Hutchins KD, Pierre-Louis PJ, Zaretski L, Williams AW, Lin RL, Natarajan GA. Heroin body packing: three fatal cases of intestinal perforation. *J Forensic Sci* 2000; 45:42-47.
107. Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care* 2008; 12:202.
108. Henry JA. Management of drug abuse emergencies. *J Accid Emerg Med* 1996; 13:370-372.
109. Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, Ikizceli I, Avsarogullari L, Ozkan S et al. Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients. *Intern Med* 2007; 46:965-969.
110. Moretto A. Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:509-513.
111. Wagner SL. Diagnosis and treatment of organophosphate and carbamate intoxication. *Occup Med* 1997; 12:239-249.
112. Gunduz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46:437-442.
113. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:2136-2141.