

Çocuklarda İlaç Zehirlenmelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Drug Poisonings in Childhood

Abstract

Drug poisonings comprises in children as well as medication errors, due to giving higher dose than the treatment dose of drug by parents or accidental ingestion of adult prescription drugs by children. In addition drug poisonings can cause mild complications in children; sometimes it can lead to serious problems and death. Increasing awareness about drug poisoning in children who are more sensitive to the toxic effects of drugs compared to adults and their mortality rates reduced.

Özet

Çocuklarda gözlenen ilaç zehirlenmeleri tıbbi hataların yanı sıra ebeveynlerin ilaç tedavisi dozundan daha yüksek dozda vermesi veya kazara yetişkin ilaçlarını çocukların almasına bağlı oluşmaktadır. Çocuklarda ilaç zehirlenmeleri hafif komplikasyonlarla atlatılabildiği gibi, bazen ciddi sorunlara ve ölüme yol açabilmektedir. Zehirlenmeler konusundaki farkındalıkları artırarak yetişkinlere göre ilaçların toksik etkilerine daha duyarlı olan çocuklardaki ilaç zehirlenmeleri ve ölüm oranları azaltılabilir.

1. Parasetamol (Asetaminofen)

Parasetamol (N-asetil-p-aminofenol), çocuklarda ateş düşürücü ve ağrı kesici etkisi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. 5 yaş altındaki çocuklarda akut parasetamol zehirlenmesi genellikle kazara alımlar sonucu gözlenirken, daha büyük çocuklarda zehirlenmeler çoğu zaman intihar girişimi nedeniyle oluşmaktadır. Bebeklerde ise nadiren kasıtlı verilmesi sonucu zehirlenmeler olabilir (1). Çocuklarda gözlenen ilaç zehirlenmeleri arasında parasetamol zehirlenmeleri ile sık karşılaşılmasının nedeni, güvenli bir ilaç olduğuna inanılması ve reçetesiz satılması nedeniyle piyasada kolayca bulunabilmesidir. Ayrıca ebeveynlerin ilaçları yeterince güvenli muhafaza etmemesi, hekim veya eczacıların dozaj hataları nedeniyle de zehirlenmeler gözlenebilmektedir (2).

Parasetamolün yetişkinlerde bir kez 150 mg/kg dozda alımı, çocuklarda ise bir defada 200 mg/kg ve üstündeki dozlarda alımı akut zehirlenmelere yol açmaktadır. Birkaç gün süre ile çocuklarda 90 mg/kg/gün, yetişkinlerde ise 4 g/gün üzerinde pa-

Yrd. Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR
Farmasötik Toksikoloji AD, İnönü
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**
Farmasötik Toksikoloji AD, İnönü
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Malatya

Tel/phone: +90 0506 245 40 54
mail: songul.unuvar@inonu.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

İlaç zehirlenmeleri, çocukluk çağı, çocuk sağlığı, zehirlenme tedavisi.

Keywords:

Drug poisonings, childhood, pediatric, poisonings treatment.

Geliş Tarihi - Received
18/08/2016
Kabul Tarihi - Accepted
11/09/2016

parasetamol kullanılmasına bağlı zehirlenme tablosu oluşabilir (3,4). Parasetamolün pediatrik formülasyonlarına bağlı zehirlenme olgularının yanı sıra, yetişkin formülasyonlarının çocuklar tarafından kazara alınmasına bağlı zehirlenmeler de oluşabilmektedir. Parasetamol zehirlenmelerinin en önemli toksik etkisi, mikrozomal enzim indüksiyonuna ve glutatyon tüketimine bağlı olarak oluşan hepatotoksisitedir (5). Çocuklar parasetamole bağlı karaciğer hasarına karşı yetişkinlere göre daha dayanıklıdır (6). İlaç metabolizmasındaki ve detoksifikasyon yollarındaki gelişimsel farklılıklar nedeniyle parasetamolün hepatotoksik etkisinden daha az etkilenirler (1). Çocuklarda karaciğer ağırlığının vücut ağırlığına oranı yetişkinlere kıyasla nispeten daha büyüktür. Araştırmacılar büyük karaciğer ağırlığının daha fazla glutatyon depoladığını ve daha iyi bir koruma sağladığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, parasetamolün toksik düzeyi belirtilirken, vücut ağırlığı yerine karaciğer ağırlığının kilogramı başına miligram parasetamol olarak ifade edilmesinin daha uygun olacağı öne sürülmektedir (7). Parasetamol tedavi dozlarında alındığında, büyük bir kısmı, glukuroniltransferazlar veya sülfotransferazlarla konjuge olarak genellikle toksik olmayan metabolitlerine dönüşerek, böbreklerden atılır (2,8,9). Ancak, aşırı dozda alındığında, bu metabolik yollar doygunluğa erişeceğinden, geriye kalan parasetamol sitokrom-p450 (özellikle SİT-2E1 ve SİT3A4) enzim yolağında toksik elektrofilik metaboliti olan N-asetil-p-benzokinonimine (NAPQI) dönüşür. NAPQI deposu boşalınca kadar glutatyon tarafından detoksifiye edilir. NAPQI hücrel proteinlere bağlanarak hücre hasarına ve hücre ölümüne neden olur (2,9). Glutatyon sentetaz (GS) eksikliği bakımından heterozigot bireylerde NAPQI'in glutatyon ile konjugasyon yoluyla atılım kapasitesi sınırlıdır. Parasetamolün karaciğer toksisitesi bakımından aile öyküsü olan çocuklarda hepatotoksisite gelişme riski daha fazladır (10). GS eksikliği nadir görülen bir durum olmakla birlikte, ülkemizde yapılan bir çalışmada; GS eksikliği olan 9 aylık bir kız çocuğuna tedavi dozlarında 48 saat süreyle verilen parasetamole bağlı görülen konfüzyon ve inatçı metabolik asidoz şikayetiyle hastaneye başvurulmuş. Normal bilirubin düzeyleri ile birlikte anormal karaciğer fonksiyon testleri bulunmuştur. Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC/MS) ile idrar 5-oksoprolin atılımı takip edilmiş ve atılımın son derece iyi olduğu gözlenmiştir. 6 gün içinde karaciğer fonksiyon testleri normale dönerek hasta düzelmiştir. Eritrositlerdeki GS aktivitesinin normalin %5'i kadar olduğu saptanmıştır. GS geninde mutasyon olan hastalar parase-

tamol toksisitesi açısından büyük risk altındadır (11).

Çocuklarda parasetamol formülasyonunun hacmi, konsantrasyonu ve zehirlenme olayından sonra ambalajda kalan hacim, alınan doz konusunda yardımcı olabilir. Çocuklarda maksimum alınabilecek doza göre tedaviye başlanmalıdır (6). Pediatrik hastalarda tek doz 120-150 mg/kg vücut ağırlığı parasetamol hepatotoksisiteye neden olmaktadır (12). Çocuklarda parasetamolün hızlı metabolize olması ve ayrıca eliminasyon yarı ömrünün de kısa olması nedeniyle, kliniklerde parasetamolün serum düzeyleri 2 saat ara ile kontrol edilmelidir. Ancak 12 yaş üstü çocuklarda parasetamol metabolizması yetişkinlerdekine benzerlik gösterir. Çocuklarda parasetamol zehirlenmesi dört aşamada gerçekleşir. İlk birkaç saat içinde hastada iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik ve terleme gözlenir. İkinci aşamada ise hasta asemptomatiktir. İlk aşamadaki belirtiler kaybolurken, bunun yerini bazı hastalarda sağ üst kadranda ağrı veya hassasiyet, karaciğer büyümesi ve oligüri alabilir. Bilirubin ve karaciğer enzim düzeyleri yükselir ve protrombin zamanı uzar. Üçüncü aşamada (iki-üç gün sonra), hastada akut hepatit ve karaciğer yetmezliği belirtileri gözlenir. İştahsızlık, hipoglisemi, koagülopati ve ensefalopati, sarılık gibi karaciğer yetmezliği bulguları ile birlikte bulantı, kusma ve halsizlik görülür. Belirtiler 7-10 gün sonra kaybolur (2). Parasetamol zehirlenmesinde ayrıca merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu, şok, hipotermi ve metabolik asidoz da ortaya çıkabilir (8). Hastadan tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Bu testler hepatoselüler hasar riskini tahmin etmek için yardımcı olabilir (2)ç Yapılan bir çalışmada; parasetamol zehirlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış bulunmuştur. (13) Çocuklardaki bir çok olguda şiddetli hepatotoksisitenin; tek dozda büyük miktarda parasetamol alınmasına bağlı oluşan akut zehirlenmeden çok, tekrarlayan düşük dozlara bağlı kümülatif toksisite sonucu olduğu bildirilmiştir (14). Ölümün esas nedeni hepatotoksisiteye ve akut karaciğer yetmezliğine bağlı gözlenir (2,8).

Çocuklarda parasetamol zehirlenmesi tedavisinde antidot olarak N-asetil sistein (NAC) kullanılır (4-6). NAC, karaciğerde glutatyon tüketimini azaltarak karaciğeri korur. Hastaya oral yolla NAC verildikten sonraki 1 saat içinde kusma meydana gelirse doz tekrarlanmalıdır. Kusmayı önlemek için i.v. metoklopramid (0.5-1 mg/kg) ya da ondansetron (0.15 mg/kg) verilir. Kusma devam ederse, NAC nazogastrik tüp yardımıyla verilmelidir. En yüksek etkinlik NAC'ın zehirlenmeyi takiben ilk 8-10 saat içinde verilmesiyle sağlanır (3). Tedavi de NAC'ın yanı sıra metio-

nin de kullanılmaktadır. Her ikisi de genellikle oral yoldan verilmekle birlikte, NAC i.v. de verilebilir. NAC'ın yan etkilerinin olmadığı düşünülse de, genellikle i.v. infüzyonunu takiben bir saat içinde anafilaktik reaksiyonlar meydana gelebilir (1,8). Yetişkinlerde tedavide kullanılacak NAC için standart yetişkin normogramı kullanılır. Fakat çocuklar için böyle bir normogram bulunmadığı için, yetişkinlerde kullanılan şekli çocuklar için valide edilebilir (6,15). NAC'ın i.v. infüzyonuna bağlı olarak bazı durumlarda verildikten 30 dakika sonra bulantı, kusma, ateş basması ve ürtiker gibi döküntüler de gözlenebilir. Bu durumda infüzyon kesilerek antihistaminik verilmelidir. Alerjik durum düzelirse NAC tedavisine devam edilmelidir (6). Akut zehirlenmelerde alımı takiben 6-8 saat içinde aktif kömür verilebilir (16). Parasetamolün atılımını hızlandırmak ve böbrek yetmezliğini düzeltmek için tedaviye hemofiltrasyon, hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon eklenebilir. Metabolik asidoz için sodyum bikarbonat kullanımının yararlılığı tartışmalıdır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada sodyum bikarbonat infüzyonunun beyinde hücre içi pH'ı düşürdüğü bildirilmiştir (8). Protrombin zamanının uzamasına bağlı kanama varsa kas ya da ven içine K1 vitamini uygulanabilir (3).

Kliniklerde çocuklardaki parasetamol düzeyleri toksik aralıkta bulunmasa bile, akut karaciğer yetmezliği belirtilerinin ve toksisitenin olabileceği göz ardı edilmemelidir. Uzun süreli parasetamol tedavisi sonrasında parasetamol düzeyi toksik aralıkta ise ölüm gözlenme riski yüksektir. Dünya genelinde parasetamol zehirlenmesi en sık görülen ilaç zehirlenmelerinden birisi olmasına rağmen, tedavisi konusunda hala görüş birliği sağlanamamıştır (17).

2. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlara (TSA) bağlı zehirlenmeler, yetişkinlerde ve 6 yaşın üzerindeki çocuklarda özkıyım (intihar) amacıyla, daha küçük çocuklarda ise kazara meydana gelir. Ülkemizde başta amitriptilin olmak üzere, kломipramin, imipramin, opipramol, maprotilin ve mianserin ile zehirlenmeler sıkça görülmektedir (3). TSA zehirlenmeleri sonucu gözlenen ölümler çocuklarda ilaç zehirlenmelerine bağlı ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (5). Terapötik indekslerinin dar olması nedeniyle çocuklar daha büyük risk altındadırlar ve 10-20 mg/kg dozlarda alınması bile ölüme neden olabilir (4). 5 yaş altındaki çocuklarda, sadece bir veya iki tablet (10 mg/kg vücut ağırlığı) alımı ciddi klinik sonuçlar doğurabilir, bu yüzden çocuklarda TSA alınması tüm durumlarda ciddiye alınmalı ve en az 6 saat kardiyak fonksiyon-

lar gözlem altında tutulmalıdır. Tedaviye geç kalındığı veya zehirlenmenin ciddiye alınmadığı durumlarda ölüm kaçınılmaz hale gelir (5). Çocuklarda amitriptilin ve imipramin için toksisite belirtilerinin görülmesi 3 mg/kg dozda başlar. Amitriptilin ciddi toksisite eşik değeri 8 mg/kg, ölümün görüldüğü en düşük doz ise 15 mg/kg'dır. Çocuklarda imipramin ile komanın görüldüğü en düşük doz 3 mg/kg ve konvülsiyonların görüldüğü en düşük doz ise 7.5 mg/kg'dır (18).

Bu ilaçların toksik etkileri başlıca dolaşım ve MSS üzerinedir. Zehirlenme tablosu ilaçların kolinerjik veya α -adrenerjik reseptörleri bloke edici güçlerine, katekolamin geri alım kapasitelerine ve kalpte iletiyi baskılama özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Karaciğerde oluşan aktif metabolitleri ve enterohepatik dolaşıma girmeleri de toksik etkilerini arttırır. Dokulara ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaları nedeniyle, dağılım hacimleri büyük ve yarılanma ömürleri uzundur. Zehirlenmelerde belirti ve bulgular genellikle ilaç alımını takiben ilk 30-40 dakika içinde ortaya çıkar. Bu süre antikolinerjik etkileri nedeniyle mide boşalmasını geciktirdiklerinden 8 saate kadar uzayabilir. Başlangıçta uyanık olan hastaların bilinci hızla kapanabilir ve konvülsiyonlar görülebilir. Ventriküler fibrilasyon, dirençli kardiyojenik şok, status epileptikus ve solunum yetmezliği olan durumlarda ölüm gözlenebilir (3).

Trisiklik antidepresanların aşırı dozunda uyuşukluk, ataksi ve ajitasyon gibi antikolinerjik belirtiler görülür. Bunun yanı sıra konvülsiyonlar, MSS depresyonu ve hipotansiyon da oluşabilir. Derin koma sonucu tüm refleksler kaybolmuş olabilir. Uzamış QT, kardiyak aritmiler, refrakter hipotansiyon, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve miyokardiyal depresyon ölümlerin başlıca nedenleri arasındadır (6,19).

Toksik etkileri başlıca dört gruba ayrılır; sinir uçlarında norepinefrin geri alımının inhibisyonu, doğrudan α -adrenerjik blok, membran stabilizasyonu veya miyokardda kinidin benzeri etki ve antikolinerjik etkidir (4,5,19). Kardiyovasküler toksisite; iletim gecikmeleri, aritmiler ve hipotansiyona bağlı gelişir. Çocuklarda bunlara ilaveten bilinç kaybı, ajitasyon, MSS tutulumu ve diğer antikolinerjik belirtiler (ağız kuruluğu, gözbebeklerinde genişleme, hipertermi) görülebilir (4).

Tedavi yaklaşımları arasında hipotansiyon için vazopressörler, aritmiler için sodyum bikarbonat ve nöbet için benzodiazepinlerin kullanılması sayılabilir (19,20). Bay-sal ve ark.'nın (19) yaptığı çalışmada ciddi amitriptilin zehirlenme vakalarının tedavisinde β -blokörlerin kullanı-

mının yararlı olabileceği öne sürülmüştür. β -blokörlerin, amitriptilin intoksikasyonuna bağlı gelişen aritmilere iyi yanıt verdiği bulunmuştur. β -blokörler her ne kadar kan basıncında düşmeye neden olsalar da, bu çalışmada i.v. izotonik kristalloid solüsyon verilerek bu yan etkinin önüne geçilmiştir. Çocuklardaki şiddetli amitriptilin intoksikasyonuna bağlı oluşan ventriküler aritminin tedavisinde özellikle hipotansiyonu olmayan hastalarda selektif β -blokörlerin etkin bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir (19). Bunların yanı sıra, gastrik lavaj ve aktif kömür, uygulaması da diğer tedavi yöntemleri arasında sayılabilir (20). Çocuklarda 4 mg/kg'dan fazla TSA alımı durumunda 1 saat içinde aktif kömür verilmesi faydalı olabilir. İki saat sonra aktif kömürün ikinci dozu tekrarlanabilir (6). Tedavide ayrıca gastrointestinal dekontaminasyon önerilebilir. 7.50-7.55 arasında bir pH elde etmek için sodyum bikarbonat ile sodyum yüklemesi yapılabilir. TSA'ların alkali ortamda proteine bağlanma oranı azalır ve buna bağlı olarak; miyokardiyal kontraktilite, arter basıncı, QRS aralıkları ve aritmiler düzelir. Nöbetler genellikle kısadır, eğer gerekli ise benzodiazepinler tedavide tercih edilebilir. Güncel tedavi yöntemlerinden biri olan trisiklik-spesifik antikor parçalarının kullanımı; yüksek maliyeti, olası renal toksisitesi ve tedavide yüksek miktarın gerekli olması nedeniyle sınırlıdır (4).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada; 2.5 yaşında bir erkek çocuğun 20 tablet (500 mg) amitriptilin alımına bağlı komaya girmesi sonucu hastanede uygulanan aktif kömür hemoperfüzyonunun yararlılığı araştırılmıştır. Literatürlerde aşırı doz amitriptilin alımına bağlı zehirlenmelerde hemoperfüzyon tedavisi önerilmese de İşlek ve ark.'ları (20) klinikte uygulamanın olumlu sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca yapılan çalışmada aşırı dozun klinik bulgularını ve toksisiteyi değerlendirirken; QRS intervalinin, serum TSA konsantrasyonlarından daha güvenilir bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Aktif kömür hemoperfüzyonundan sonra Glasgow koma skorlarının 4'ten 7'ye yükseldiği ve komanın 1-3 gün içinde yavaş yavaş kaybolduğu bildirilmiştir. Hasta uygulamayı takiben saniyeler sonra tamamen uyanık ve bilinçli hale gelmiştir. Çalışmada çocuklardaki amitriptilin intoksikasyonunun tedavisinde aktif kömür hemoperfüzyonunun yarar sağladığı öne sürülmüştür (20).

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da yine aşırı dozda amitriptilin alımı sonucu gözlenen akut zehirlenmelerde aktif kömür hemoperfüzyonunun, ciddi kalp ve solunum sistemi tutulumu gözlenen çocuklarda veya destekleyici tedaviye yeterli klinik yanıtın alınmadığı du-

rumlarda hayat kurtarıcı olabileceği öne sürülmüştür (21). Bunun yanı sıra aktif kömür hemoperfüzyonu dışında, yalnızca hemoperfüzyonun kullanılmasının da akut amitriptilin zehirlenmesinde etkin olduğunu öne süren ülkemizde yapılmış klinik çalışmalar da mevcuttur (22). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise; çocuklardaki TSA toksisitesinde i.v. TSA-spesifik koyun poliklonal Fab kullanımının tedavideki yararlılığı değerlendirilmiştir. Kan ve idrar örnekleri alınarak TSA-Fab kompleksinin ve TSA'nın serbest ve toplam konsantrasyonları tayin edilmiştir. TSA-Fab kompleksi oluşumunun çocuklardaki zehirlenme tedavisinde etkinliği kesin olarak iddia edilmesede, bu kompleksin doku kompartmanlarındaki TSA'ya bağlanarak seruma geçtiği ve idrarla atıldığı öne sürülmüştür (23). Nadir olarak uygulanan bir diğer yöntem ise plazma değiştirilmesidir. Plazma değişimi ile tek uygulama sonrasında hastada amitriptilin plazma düzeyinde %59.5 oranında azalma olduğu bildirilmiştir (24).

Trisiklik antidepresan zehirlenmelerine bağlı ölümlerin, reçete edilen diğer ilaçlara bağlı ölümlerden daha fazla olduğu öne sürülmektedir (19). TSA yaygın reçete edilen ve aşırı dozları ölümcül sonuçlara neden olan ilaçlar arasında yer almaktadır. Yeni ve daha güvenli antidepresanların reçete edilmesi, olası TSA zehirlenmelerinin oranında azalmaya katkı sağlayacaktır (23). Acil servislerde TSA zehirlenmeleri sık görülen ve yaşamı tehdit eden zehirlenmelerdir. Bu hastalarda ölümün en önemli iki nedeni kardiyak ve nörolojik toksisitedir. Bu nedenle TSA zehirlenmesinde ikincil gelişen koma, EKG anormallikleri, aritmiler, hipotansiyon ve nöbetin tedavisi acil servis hekimleri tarafından çok iyi bilinmelidir (25).

3. Demir Preparatları

Demir preparatlarına bağlı zehirlenmeler nedeniyle acil servislere pediatrik başvuruların çok yaygın olduğu bildirilmiştir. Çocukluk çağındaki demir zehirlenmesine bağlı, ölüm oranı yaklaşık %1 civarındadır. Demir hapları veya demir içeren multivitaminler genellikle hamilelere ve çocuklara sık reçete edilen ilaçlar olmaları nedeniyle çocuklardaki demir zehirlenmesi sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle şekere veya sakıza benzeyen bu renkli haplar çocukların ilgisini çekmektedir (26). Oral demir preparatları tablet şeklinde, çabuk salınımlı, modifiye salınımlı kapsül formunda veya sıvı preparatlar şeklinde olabilirler. İçeriğindeki elementel demir miktarı toksisite açısından önemlidir (5). Elementel demirin toksik dozu 20 mg/kg, öldürücü dozu ise genellikle 180 mg/kg'dır. Dokulardaki serbest demir miktarı, demir bağlama kapasitesinden fazla ise toksisitenin görülmesi kaçınılmaz hale gelir (26).

Çocuklardaki demir zehirlenmelerinin en önemli nedenlerinden biri sık reçete edilen demir sülfat preparatlarıdır. Diğer zehirlenme etkenleri arasında demir fumarat, karbonil demir ve demir glukonat içeren multivitaminler sayılabilir (27). Demir fumarat %33, demir klorür %28, demir sülfat %20 ve demir glukonat ise %12 oranında elementel demir içerir (3). Demir toksisitesinin altında yatan mekanizma, serbest radikal oluşumu ile ilgilidir. Serbest demir süperoksit (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) ile reaksiyona girerek hidroksil radikali (OH⁻) gibi daha reaktif ve toksik serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Hidroksil radikalleri polisakkaritlerin depolimerizasyonuna, DNA iplikçiklerinde kırılmalara, enzimlerin inaktivasyonuna ve son olarak lipid peroksidasyona neden olarak, özellikle hücrel ve hücre içi membranların hasarına neden olan bileşiklerdir (27).

Eğer zehirlenme etkeni vitamin formülasyonu ise, formülasyondaki demir içeriğine bakılması gerekmektedir. 30 mg/kg'dan daha az elementel demir alınmışsa, tedavi gerektirecek bir durum olmaz, sadece kusma gözlenir. Kusma şiddetli ise sıvı desteği gerekebilir. 30 mg/kg'dan yüksek düzeylerde alındığında abdominal röntgen gerekebilir (5,6). Demir zehirlenmesinde beş aşama gözlenir. İlk aşamada (ilk yarım saat-2 saat) mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal şikayetler gözlenir. İkinci evrede (ilk 12 saat), mide ve bağırsak mukozasında demirin doğrudan korozif etkisi gözlenir. Bu aşama, belirgin klinik iyileşme ile gastrointestinal belirtilerde düzelenin gözlemlendiği asemptomatik bir evredir. Üçüncü aşamada ise (12-48 saat), demir zehirlenmesinin tanısına kesinlik kazandıran hipoperfüzyon ve şok gibi sistemik toksisite belirtileri gözlenir. Sepsis, çoklu organ yetmezliği, pıhtılaşma bozukluğu ve hipoglisemi de bu evrede gelişir. Dördüncü evre, sıvı ve şelasyon tedavisine başlandıktan kısa bir süre sonra klinik iyileşmenin gözlemlendiği dönemdir. Son aşama alımı takiben 2-8 hafta sonra oluşabilecek mide ve pilorik darlık gibi gastrointestinal komplikasyonların gözlemlendiği evredir (3,28). Bulantı, kusma gibi sindirim sistemine ilişkin bulguları olan ve 6 saat boyunca belirtileri kötüye gitmeyen hastalar genellikle normale dönerek iyileşirler. Ancak, ilk 12 saatteki belirtilerin gözlenmediği yanıtıcı dönem hafife alınmamalıdır (3,5,6). Demir zehirlenmelerinde kusmuk ve dışkı genellikle gri ya da siyah renktedir. Demir alımından yaklaşık 4 saat sonra alınacak olan serum örneğindeki demir düzeyi zehirlenmenin şiddeti konusunda iyi bir göstergedir (6). Ciddi zehirlenmelerde hızlı ve etkin tedavi gerekir. Gerekirse temel ve ileri yaşam desteği sağlanmalıdır.

Nekrotizan gastroenterit; kan ve sıvı kaybına, hipotansiyona ve şoka neden olabileceğinden i.v. sıvı desteği, hipotansiyon ve şok tedavisi uygulanmalıdır. Asidoz ve konvülsiyon varsa tedavi edilmelidir. Aktif kömür etkili değildir. Alınan elementel demir 20 mg/kg'ın üzerinde ise, zehirlenme belirtileri ya da radyolojik olarak midede demir bulunduğuna ilişkin bulgu varsa mide yıkanmalıdır. Yıkama sonrası radyolojik inceleme tekrarlanmalıdır. Düzeltme gözlenmezse polietilen glikol ile tamponlanmış elektrolit çözeltisi ile tüm bağırsak yıkanmalıdır. Serum demir düzeyi 1000 µg/dl'nin üzerinde ise hemoperfüzyon önerilebilir, ancak klinik etkinliği kanıtlanmamıştır (3).

Zehir danışma merkezlerine demir preparatlarına bağlı zehirlenme başvuruları fazla olmakla birlikte, ciddi olguların sayısı azdır. Demir özellikle pediatrik preparatlarda folik asit ve vitaminlerle kombine halde bulunur. Çözünmemiş demir tabletleri radyo-opaktır (5). Tabletlerin henüz midede bulunduğu hastalarda, gastrik lavaj veya endoskopik boşaltma faydalı olabilir (5,6). Çözünmüş tabletlerin radyo-opak özelliği yoktur, bu nedenle tespiti zordur. Tedavide serum demir düzeylerine göre demirin şelasyon ajanı olan desferoksamin kullanılır. Serum demir düzeyi 55 µmol/L'nin üzerinde olanlarda ciddi toksik etkiler gözlenir. Desferoksamin dozu 15 mg/kg/saat başlanarak 2-4 saat sonra azaltılabilir. 24 saat içinde en fazla 80 mg/kg doz uygulanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda demir-desferoksamin kompleksinin eliminasyonu için hemodiyaliz gerekebilir. Desferoksamin intramüsküler de verilebilir ancak büyük hacimde enjekte edilmesi gerektiği için enjeksiyon bölgesinde lokal ağrıya neden olabilir. Ayrıca, hasta eğer hipotansifse bu yolla absorpsiyonu düzenli olmayabilir. Desferoksamine bağlı pulmoner toksisite olasılığının demire bağlı pulmoner toksisiteden daha yüksek olması nedeniyle, desferoksamin tedavisinde 80 mg/kg dozun üzerine çıkılmamaya dikkat edilmelidir (5).

Ülkemizde yapılan bir olgu sunumunda; 18 aylık bir kız çocuğunda demir zehirlenmesi tedavisinde, yüksek doz desferoksamin infüzyonu verilmesi sonucu akut solunum sıkıntısı sendromu (acute respiratory distress syndrome) sonucu ölüm gözlenmiştir. Hastaneye getirildiğinde, gelmeden 1 saat önce hastanın 30 adet demir tableti aldığı, bunun da 110 mg/kg doz elementel demire karşılık geldiği ve hastaya 3 gün boyunca i.v. desferoksamin infüzyonu (15 mg/kg/saat) uygulandığı bildirilmiştir (29). Tanıdır ve ark.'larının (30) bir olgu sunumunda ise annesine ait demir tabletlerinden her biri 80 mg demir sülfat içeren 22 adet tablet yuttuğu ve hastaneye gelinceye ka-

dar birçok kez kustuğu öğrenilmiştir. Hastanın aldığı demir miktarının, vücut ağırlığına göre hesaplandığında 153 mg/kg elementel demire karşılık geldiği tespit edilmiştir. Elementel demir alımı 60 mg/kg'ın üzerinde olduğu için, hasta yüksek riskli zehirlenme olarak kabul edilmiştir. Tedavide hastaya dekontaminasyon amacıyla gastrik lavaj uygulanarak, aktif kömür verilmiş ve sonrasında bağırsak boşaltımını hızlandırmak için nazogastrik sonda ile polietilen glikol solüsyonu (250 cc/saat) verilmiştir. Şelasyon tedavisi için ise, eş zamanlı olarak 15 mg/kg/saat dozunda desferoksamin infüzyonuna başlanmıştır. Bu tedavi devam ederken idrarın gülkurusu renk aldığı gözlenmiştir (30).

Türkiye'de demir zehirlenmeleri konusunda net veriler bulunmamakla birlikte, demir içeren ürünlerin yaygın kullanımı nedeniyle ülkemizde demir zehirlenmesi sıklığının giderek arttığı bilinmektedir (26). 4 yaşından küçük çocuklarda demir zehirlenmesine bağlı hastaneye yatış oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde 8.7/100,000'dir (27). Türkiye'de bu konuda kayıtlı bilgi bulunmamakla beraber, Sipahi ve ark.'larının (26) yaptıkları çalışmada bu oranın kendi hastanelerinde 14.5/100,000 olduğunu bildirmişlerdir. Demir preparatlarının tek dozluk paketlenmesi, ilaçların çocukları cezbedici tat ve görünümde olmaması, ilaç kutularında çocuk koruyucu kapakların kullanılması, doktorların erişkin hastalara demir preparatlarını reçete ederken toksisite açısından aileleri uyarması ve gerekli bilgileri vermesi zehirlenme ve ölüm oranlarını azaltacaktır (30).

4. Salisilat Türevleri

En yaygın kullanılan salisilat aspirindir (asetil salisilik asit). Sodyum salisilat ve topikal metil salisilat türevleri ise tedavide daha nadir kullanılmaktadırlar (3). Aspirin preparatlarının reçetesiz olarak yaygın kullanılmasına karşın, salisilatların aşırı dozu veya intihar amacıyla kullanımı nedeniyle gözlenen zehirlenme olguları ve ölüm olayları oldukça nadirdir. Aspirinin yanı sıra, salisilat içeren merhemler, keratolitik ajanlar ve metil salisilat içeren preparatların topikal olarak yüksek doz kullanımına bağlı olarak ta salisilat zehirlenmeleri gözlenebilir. Bu preparatların çoğunluğunun sıvı olması, yoğunluklarının fazla olması ve yağda çözünür olmaları nedeniyle zehirlenme tablosu kısa sürede ortaya çıkar (31). Salisilat zehirlenmesinin belirti ve bulguları arasında; sindirim kanalı irritasyonu, solunum merkezinin uyarılması, metabolizmanın hızlanması, karbonhidrat ve yağ metabolizması ile hemostazın bozulması sayılabilir. Çocuklarda metabolik

asidoza daha sık rastlanır (3). Salisilat toksisitesinin görülme sıklığı, 1986 yılında pediatrik aspirin formülasyonlarının piyasadan çekilmesiyle büyük ölçüde azalmıştır. 4 yaş üstü çocuklarda solunum alkalozu, metabolik asidoz ve normal veya yüksek arteriyel pH görülürken, 4 yaş civarı veya daha küçük çocuklarda metabolik asidozla birlikte düşük arteriyel pH gözlenir (6). Çocuklardaki salisilat zehirlenmeleri nedeniyle hastaneye başvurularda solunum sıkıntısı ve metabolik asidozun gözlenmesi, klinisyenlerin salisilat zehirlenmesinde tanı koymasına kısmen yardımcı olabilmektedir (32). Ayrıca salisilat zehirlenmesinde bilinç değişiklikleri, kulak çınlaması, taşipne ve taşikardi gibi belirtiler de gözlenebilir (33). Ayrıca, çocuklar hipoglisemi açısından büyük risk altındadırlar (4).

Tedavide metabolik asidoz %1.26'lık sodyum bikarbonat verilerek düzeltilir ve idrar alkali hale getirilir. Tekrarlanan dozlarda aktif kömür verilmekle birlikte, bazı durumlarda hemodiyaliz gerekebilir (6). Dehidratasyon varsa %0.9'luk sodyum klorür verilir. Aşırı sıvı yüklemesi akciğer ödeme yol açabileceği için, sıvı desteği yapılırken dikkat edilmesi gerekir. Serum potasyum ve kreatinin düzeylerine bakılarak potasyum takviyesi yapılmalıdır. İdrarın alkalileştirilmesi sırasında hipopotasemi riski artabilir. Ciddi hipopotasemide, çocuklarda potasyum düzeyi 30 mEq/L'yi aşmamalıdır. Hipoglisemi varsa çocuklara i.v. %10'luk dekstroz çözeltisinden 2.5-5 mL/kg ya da %20'lik dekstrozdaki 2-4 mL/kg verilebilir. Hipertermi varlığında soğuk uygulanmalıdır. Konvülsiyonların tedavisinde ilk seçenek benzodiazepinlerdir. Diazepam 5 yaş altı çocuklara 0.1-0.3 mg/kg, 5 yaşın üstündeki çocuklara ise 1-2 mg, en çok 10 mg verilir. Diğer seçenek midazolamdır (i.v. 0.1-0.2 mg/kg). Salisilat zehirlenmelerinde, hasta kusturulmalıdır. İlaç toksik dozda alınmışsa ve/veya zehirlenme bulguları varsa zehirlenmeyi izleyen 1 saat içinde mide yıkama önerilmektedir (3).

5. Opiyat Türevleri

2001 yılı ABD Zehir Kontrol Merkezleri Derneği'nin raporuna göre; 6 yaşından küçük çocuklar tarafından narkotik veya opiyat içeren ürünlerin alınmasına bağlı gözlenen zehirlenme olgularının sayısının 5,914 olduğu bildirilmiştir. (34) Opiyat toksisitesinde MSS depresyonu, solunum depresyonu ve miyozisin gözlemlendiği bir toksidrom oluşur (35). Ayrıca bilinç bulanıklığı ve odaklanabilirlikte azalma da belirtiler arasında sayılabilir (6). Ölüm en çok solunum depresyonuna bağlı gözlenir. İkincil nedenler arasında hipoksi, aspirasyon pnömonisi ve pulmoner ödem sayılabilir. Birçok zehirlenmede olduğu gibi opiyat türevle-

rine bağı zehirlenmelerde de bebekler ve çocuklar yetişkinlere göre toksik etkilere karşı daha duyarlıdır. Çocuklarda aşırı doz opiyat alımına bağı zehirlenmelerde belirtiler geç ortaya çıkar. Ayrıca zehirlenme olgularında beklenmedik ve uzun süren şiddetli toksik belirtiler gözlenir. 3 yaş altındaki çocuklar, çabuk salınımlı opiyat formülasyonları (metadon, fentanil bantları vb.) dışındaki herhangi bir opiyat analjeziğe maruz kalmış ise en az 24 saat boyunca gözlem altında tutulmalıdır. Buprenorfin-nalokson kombinasyonu dahil buprenorfin içeren formülasyonlar ile zehirlenen çocuklar, yakın gözlem altında tutulmalıdırlar (36). Çocukların yaklaşık yarısında 1 mg/kg'dan fazla kodeinin oral alımından 1 saat sonra toksik belirtilerin gözlemlendiği tespit edilmiştir. Bebeklerde, 2.5 mg hidrokodon dozunun ölüme neden olduğu rapor edilmiştir (35). Opiyat zehirlenmesinde hızlı tanı konması oldukça önemlidir. Nalokson hem teşhis hem de tedavide önemli olmakla birlikte, öncelikli olarak solunum ve dolaşım desteğinin sağlanması gerekir. Hastada solunum durmuşsa, nalokson verilmesinden önce solunumun desteklenmesi önerilir (6). Nalokson, opiyatlarla indüklenen solunum depresyonunu ve MSS sistemi depresyonunu tersine çevirir. Çocuklarda opiyat dozu vücut ağılığına göre hesaplandığı için yetişkinlere kıyasla daha düşük dozda alınsalar bile yüksek toksisite gözlenir ve tedavide daha yüksek dozlarda naloksona ihtiyaç duyulur (36). Naloksonun etkisi 2 dakikadan daha kısa sürede gözlenmesine rağmen, bazen etkisi 20-90 dakika sürebilmektedir. Eliminasyon yarı ömrünün 60-90 dakika arasında olması nedeniyle genellikle tekrarlayan doz ya da sürekli infüzyona ihtiyaç duyulur. Hayati tehlikenin olmadığı durumlarda ve 5 yaş altı çocuklarda önerilen başlangıç dozu i.v. 0.01 mg/kg'dır. Aynı yaş grubundaki çocuklarda daha ciddi olgularda ise i.v. 0.1 mg/kg başlangıç dozu ile tedaviye başlanarak, doz 2 mg/kg'a kadar çıkarılabilir. Fakat 3-5 dakika aralıklarla maksimum doz olan 10 mg'ın üstüne çıkılmaması konusunda dikkat edilmelidir. 5 yaş ve üzeri çocuklara ise tedavi için i.v. 0.4 mg nalokson ile başlanarak, hayati tehlikenin olduğu durumlarda 3-5 dakika ara ile tekrarlayan dozlarda i.v. 2 mg/kg doz önerilir. Solunum ve MSS depresyonu 10 mg doz uygulanmasından sonra bile düzelme göstermiyorsa diğer zehirlenme etkenleri araştırılmalıdır (35).

6. β -Blokörler

β -blokörler, kateşolaminlerin β -reseptörlerine bağlanmalarını yarışmalı olarak antagonize ederek etki gösteren ilaçlardır. Kardiyovasküler toksisiteye neden olmaktadır. En yaygın gözlenen belirtileri bradikardi ve hipotan-

siyondur. Bunun yanı sıra diğer kardiyovasküler toksisite belirtileri arasında kalp bloğu, şok ve pulmoner ödem sayılabilir. Orta derecedeki zehirlenme belirtileri genellikle propranolol ile meydana gelir; uyuşukluk, halüsinasyonlar, hipoglisemi ve konvülsiyonlar görülür (37). β -adrenerjik reseptör antagonistleri, genellikle çocuklar tarafından iyi tolere edilen ilaç gruplarındandır. Ancak bununla birlikte bu grup ilaçların çocuklarda hipoglisemiyeye neden olduğu rapor edilmiştir. Hipoglisemik nöbetler ve koma hem kazara alınması hem de tedavi amacıyla kullanılması sonucu gözlenebilir. Propranolol gibi lipofilik yapıdaki ilaçlar, çocuklarda nöbetlere ve genişlemiş QRS (ventriküler depolarizasyon) aralığı ile ilişkili kardiyak aritmilere neden olabilirler. Asemptomatik çocuklara tedavide aktif kömür verilmesi önerilmektedir. Ayrıca hastanın 12 saat gözlem altında tutulması tavsiye edilir. Semptomatik çocukların ise, daha dikkatli izlenmesi gerekir. Özellikle yavaş salınımlı preparatlarla zehirlenmelerde hasta en az 24 saat gözlem altında tutulmalıdır (38). Hipotansiyon varlığında i.v. sıvı desteği önerilir. Yanıt almamayan olgularda, i.v. glikojen (%5'lik dekstroz içinde 50-150 mg/kg) verilebilir. Yüksek doz glikojen, β reseptörlerini atlayarak (bypassing) doğrudan miyokard adenilat siklazı uyarır. Bu durumda izoprenalin veya kalp pili gerekebilir. Ayrıca kan şekerinin de düzenli ölçülmesi gerekmektedir (37).

7. Digoksin

Digoksin, en sık kullanılan pozitif inotrop ilaçlar arasında yer almaktadır. Terapötik indeksinin dar olması nedeniyle dijital zehirlenmeleri kolay gelişebilmektedir (39). Dijital glikozitlerinin farmakolojik aktiviteleri ve farmakokinetik özellikleri aydınlatılmakla birlikte, terapötik aralığının dar olması nedeniyle erişkinlerde olduğu kadar çocuk ve yenidoğanlarda da digoksin zehirlenmesi hala ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Çocuklarda zehirlenme, digoksinin tıbbi hatalar nedeniyle yüksek dozlarda alınmasına bağı oluşabileceği gibi, ebeveynlerin ilacı yanlış dozda kullanmasından, ayrıca kazara yüksek doz digoksin alınmasından da kaynaklanabilmektedir (40). Ülkemizde digoksin zehirlenmelerinin değerlendirildiği bir çalışmada; hekim tarafından ventriküler septal defekt nedeniyle digoksinin damla formu reçete edilmiş olup ancak eczane tarafından tablet formu verilen ve annesinin iki tableti eriterek içirdiği öğrenilen 14 günlük yenidoğan bir hasta, digoksin intoksikasyonu tanısıyla kliniğe yatırılmıştır (39). Digoksin zehirlenmesi, digoksin tedavisi alan hastaların %5-15'inde gözlenen önemli bir kli-

nik sorundur. Özellikle küçük çocuklarda kalp ile ilgili bulguları ilk ve tek zehirlenme belirtisi olabilir. Çocuklarda en sık görülen diğer bir semptom olan kusma, çocukluk çağında birçok durumda görülebileceğinden, çocuklarda özellikle iletim bozukluklarına bağlı oluşan ve yüzey elektrokardiyografide (EKG) bulgu veren kalp ile ilgili belirtiler, digoksin zehirlenmesinin tanısında daha aydınlatıcıdır (40). Yarılanma ömrü yaklaşık 36 saat olan digoksinin erişkinlere kıyasla çocuklarda toleransı daha fazladır. Alımdan sonraki 6 saat boyunca yapılacak kan digoksin düzeylerinin ölçülmesi anlamlı değildir. Ayrıca kan düzeyleriyle klinik bulgular her zaman ilişkili olmayabilir. Akut zehirlenmelerde bulantı, kusma, ishal, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, hiperkalemi, bulanık ve renkli görme sayılabilir. Kronik zehirlenmelerde ise hiperkalemi yerine hipokalemi gözlenir (41). Çocuklarda geniş sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalıklarında kullanımı tartışmalıdır. Tedavi gereken olgularda diüretik ve vazodilatörlerin başlangıç tedavisi için daha uygun olduğu bildirilmiştir. Digoksin önerilirken, hastanın hidrasyonun bilinmesi önemlidir. Özellikle yenidoğanlarda dehidratasyonun çabuk gelişebileceği ve bunun intoksikasyonu kolaylaştıracağı unutulmamalıdır. Yenidoğan olgularda dijital intoksikasyonunun, genellikle ya doz aşımına ya da dehidratasyona bağlı olarak geliştiği bildirilmektedir. Daha büyük çocuklardaki digoksin intoksikasyonunda iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, huzursuzluk, uyuklama, yorgunluk ve renk algılamada bozukluk gibi bulgular görülebilir. Ancak yenidoğanlarda bu belirtileri görmek her zaman mümkün olmamakla birlikte, halsizlik, emmeme ve inleme gibi spesifik olmayan belirtiler gözlenebilir (39). Kalp hastalığı olan çocuklar özellikle daha büyük bir risk altındadır ve mutlaka tedavi uygulanmalıdır. Herhangi bir kalp rahatsızlığı olmayan çocukların 100 mg/kg vücut ağırlığının üstündeki dozda alımları da tedavi gerektirebilir (37). Digoksin intoksikasyonunun tedavisinde, öncelikle digoksinin kesilmesi, zehirlenme oral alıma bağlı gelişmişse ve 4 saatten az bir süre geçmişse, önce gastrik lavaj ve ardından aktif kömür verilmelidir. Eğer 4 saatten fazla bir süre geçmişse sadece aktif kömür verilmelidir (40). Aktif kömür uygulanmasına tekrarlanan dozlarda devam edilir. Kan basıncı ve EKG kontrol altında tutulur. Elektrolitler sık sık kontrol edilmelidir (37). Digoksin intoksikasyonuna yönelik tedavide ayrıca, hipokalemi, hipoksemi, dehidratasyon gibi tabloyu ağırlaştırabilecek durumlar düzeltilmeli, disritmiler tedavi edilmelidir. Hastanın toksisite belirtileri belirgin değilse sadece digoksinin kesilmesi ve varsa elektrolit dengesizli-

ğinin düzeltilmesi yeterlidir. Hastanın eğer disritmisi varsa, hasta koroner yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Bradikardi varsa standart dozda atropin verilmelidir (40). İzoproterenol gibi katekolaminler ventriküler aritmilere neden olabileceğinden kontrendikedir. Malign ventriküler disritmiler β -blokörler, lidokain, fenitoin, amiodaron ve propranolol ile tedavi edilmelidir (40,41). Asistole neden olabileceğinden mümkünse kardiyoversiyondan kaçınılmalıdır. Mutlaka yapılması gerekiyorsa en düşük enerji dozu ile yapılmalıdır. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda digoksinin normal dozda verilmesi bile intoksikasyona neden olabileceğinden dikkatli olunmalı, özellikle çocuklarda akut gastroenterit sonucu dehidratasyon ve böbrek yetmezliği gelişebileceğinden, gerekirse bu hastalarda digoksin dozu, kreatin klirensine göre ayarlanmalı veya tamamen kesilmelidir (40). Salbutamol ve kalsiyum infüzyonunun miyokard üzerindeki istenmeyen etkileri nedeniyle kaçınılmalıdır (37). Kuşkuolu kardiyak arrest durumlarında i.v. bolus uygulanabilir. Mide yıkamanın vagal tonusu artırarak bradikardiyi ağırlaştıracağı da unutulmamalıdır. Hemodinamik bozukluğa yol açmayan aritmiler genellikle tedaviye gereksinim göstermez. Atropin bradikardiyi ve atrioventriküler blokta 10-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda maksimum 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ olacak şekilde kullanılabilir. Gerekirse geçici kalp pili takılabilir. Taşiaritmilerde öncelikle potasyum düzeyleri düzeltilmelidir. Miyokard depresyonuna neden olabileceği için prokainamid, kinidin, disopiramid ve flekainid kullanılmamalıdır. Hayati durumlarda 25 μg gibi düşük dozlarda başlanmak üzere kardiyoversiyon uygulanabilir. Durdurulamayan aritmiler ve potasyum seviyelerinin >6 mmol/L olması gibi şiddetli durumlarda digoksin antikorları kullanılmalıdır (41). Digoksin-spesifik antikor Fab fragmanları ciddi digoksin zehirlenmelerini tersine çevirmede etkindirler. Hastaların destekleyici tedaviye yanıt vermediği durumlarda veya 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'ın üstündeki maruziyetlerde digoksin antikorlarının kullanılması tavsiye edilmektedir (37,40,42). Her flakon yaklaşık 0.6 mg digoksin bağlar (41). Digoksin-spesifik antikor Fab fragmanlarının çocuklarda erken kullanımı önerilmektedir. Fab fragmanlarının bildirilen birkaç yan etkisi dışında genellikle olumsuz etkileri bulunmamaktadır. Önerilen doz, digoksinin vücuttaki toplam miktarını bağlamak için gerekli olan Fab miktarına bağlıdır (42). Çocuklarda sık kullanılan pozitif inotrop ajanlardan biri olan digoksini tedavide kullanırken, endikasyon doğru belirlenmeli ve doz ayarlaması dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce EKG ve elektrolit dü-

zeylerine bakılmalıdır. Ayrıca aileler, ilacın dozu, uygulama şekli, intoksikasyon bulguları hakkında yeterince bilgilendirilmelidirler. Digoksin gibi ciddi yan etkileri olan ilaçların kullanımında ebeveynlerin yeterli bilgilendirilmesi son derece önemlidir (39).

8. Oral Hipoglisemikler

Sülfonilüre grubu ilaçlar, pankreatik β hücrelerini depolarize ederek ve insülin salınımını artırarak hipoglisemiye neden olurlar. Tek bir tabletin bile çocuklar tarafından alınması, semptomatik hipoglisemiye neden olabilir. Etkileri 16 saate kadar devam ettiği için, asemptomatik çocuklar 24 saat boyunca gözlem altında tutulmalıdırlar. Semptomatik çocukların ise daha dikkatli izlenmesi gerekir. Hipoglisemi i.v. dekstrozu infüzyonu ile tedavi edilmelidir. Dirençli hipoglisemide pankreas insülin salınımını inhibe eden somatostatin analogu oktreotidin subkutan enjeksiyonu faydalı olabilir. Metformin kaslara glikoz alımını artırarak, gastrointestinal alımını inhibe ederek ve karaciğer glikoneojenezini azaltarak etki gösteren bir biguanid türevidir. Doz aşımında önemli gastrointestinal rahatsızlıklar görülür. Hipoglisemiye ek olarak, metformin derin laktik asidozu indükler. Serum elektrolitleri, laktat ve bikarbonat düzeyleri izlenmelidir. Akarboz bağırsakta α -glikozidazı inhibe ederek, kompleks karbonhidratların emilimini ve sindirimini önler. Hipogliseminin yanı sıra ishal de gözlenebilir. Repaglinid bir diğer oral hipoglisemik ajandır. İnsülin salınımını uyararak etki gösterir, fakat etki süresi çok kısadır. Kan şekeri kontrol edilmeli ve semptomatik çocuklarda oral glikoz verilmelidir. Zehirlenmelerde aktif kömür önerilmektedir (37).

9. İzoniazid

Son yıllarda görülme sıklığı yeniden artan tüberküloz, ülkemiz için halen önemli bir toplum sağlığı sorunudur. İzoniazid, ucuz ve etkin olması nedeniyle en sık kullanılan anti-tüberküloz ilaçlardan biridir. Artan tüberküloz sıklığı ile uyumlu olarak son yıllarda acil polikliniklerinde akut izoniazid zehirlenmesiyle gelen olgularda da artış gözlenmektedir. Yüksek dozlarda alındığında konvülsiyon, metabolik asidoz, laktik asidoz, rabdomiyoliz, koma ve hatta ölüme sonuçlanabilir (43). İzoniazid, piridoksin ile reaksiyona girerek oluşan bileşik hızla idrarla atılır. Piridoksin, inhibitör nörotransmitter γ -aminobütirik asit (GABA) üretimi için gerekli bir bileşiktir. GABA eksikliği sonucunda görülen dirençli nöbetler, geleneksel anti-epileptik tedavilerle düzeltilemez. Asemptomatik çocukların tedavisinde aktif kömür verilmelidir. Semptoma-

tik çocuklarda ise alınan izoniazid mg miktarına eşdeğer dozda i.v. piridoksin verilmelidir (37). İzoniazid dozu kadar piridoksin, 50 mL dekstrozu ya da serum fizyolojik içinde 1g/dk hızda verilmelidir. Alınan doz bilinmiyorsa yetişkinde 5 g, çocukta 70 mg/kg i.v. uygulanır (3). Bu doz nöbetlerin kontrolü için 10 dakikalık aralıklarla tekrarlanabilir. Ayrıca destekleyici tedavi de gerekebilir. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda, izoniazid klirensini arttırmak için idrar alkalizasyonu veya hemodiyaliz düşünülebilir (37). İzoniazid zehirlenmesi uygun yöntemlerle tedavi edilmediğinde ölüme neden olabilmektedir. Bu nedenle tüm nedeni bilinmeyen ilaç zehirlenmelerinde nöbetle birlikte yüksek anyon açıklı metabolik asidoz mevcut ise mutlaka "izoniazid alım öyküsü" sorgulanmalı ve tedavinin en önemli basamaklarından birinin alınan izoniazid dozuna eşit miktarda verilen piridoksin olduğu da unutulmamalıdır (43).

Sonuç Olarak

Zehirlenme belirtileri çoğu zaman etkene özgü spesifik özellikler göstermez. Bu nedenle öncelikli olarak hastanın öyküsü iyi tanımlanmalıdır. Etiyolojisi bilinmeyen olgularda zehirlenme şüphesi göz ardı edilmemelidir. Akut zehirlenmelerde öncelikli olarak destek tedavi ile yaşamsal fonksiyonlar düzeltilmelidir. Zehirlenme etkeninin ne olduğu ve hangi miktarda alındığı konusunda bilgi varsa tedavi yaklaşımı daha kolay değerlendirilmeye birlikte bu durum her zaman mümkün olmayabilir. Etkenin ne olduğunun bilinmediği durumlarda ise klinik belirtiler yol gösterici olabilir. Özellikle çocuklardaki zehirlenme olaylarında zaman kaybı istenmeyen durumlarla sonuçlanabilir. Dolayısıyla tedavi planının acil olarak yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Penna A, Buchanan N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32 (2): 143-49.
2. Sia JYS, Chan YC. Case report: paracetamol poisoning in a 2-year-old child- from international overview to the role of the Hong Kong Poison Information Centre. *Hong Kong J Emerg Med* 2006; 13 (4): 225-31.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri (2006). Available: http://www.zipasilaclama.com/zehirlenmeler_sahauygulamasi.pdf (2015, November).
4. Penny L, Moriarty T. Poisoning in children. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2009; 9 (4): 109-13.
5. Jones AL, Dargan PI. What's new in toxicology? *Current Paediatrics* 2001; 11 (6): 409-13.
6. Jepsen F, Ryan M. Poisoning in children. *Current Paediatrics* 2005; 15: 563-68.
7. Bond GR. Reduced toxicity of acetaminophen in children: It's the liver. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (2): 149-52.
8. Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71 (1): 20-28.

9. Corcoran GB, Mitchell JR, Vaishnav YN, Horning EC. Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common acylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. *Mol Pharmacol* 1980; 18 (3): 536-42.
10. Spielberg SP. Acetaminophen toxicity in lymphocytes heterozygous for glutathione synthetase deficiency. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63 (5): 468-71.
11. Tokatlı A, Kalkanoglu-Sivri HS, Yüce A, Coşkun T. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in a glutathione synthetase-deficient patient. *Türk J Pediatr* 2007; 49 (1): 75-76.
12. Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154 (4): 346-50.
13. James LP, Farrar HC, Darville TL, et al. Elevation of serum interleukin 8 levels in acetaminophen overdose in children and adolescents. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70 (3): 280-86.
14. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997; 130 (2): 300-304.
15. Bisschops LA, Bisschops WA, Vroegop MP, Rossum LK, Kraemers C. Intentional paracetamol intoxication in children. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155: A2132.
16. Perry H, Shannon MW. Acetaminophen. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998: 664-674.
17. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998; 132 (1): 22-27.
18. Şahin G, Giray B, Erkekoğlu P. Trisiklik antidepresanlar ile zehirlenmelerde tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 533-43.
19. Baysal T, Oran B, Doğan M, Çimen D, Elmas Ş, Karaaslan S. Beta-blocker treatment in an adolescent with amitriptyline intoxication. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 (3): 324-25.
20. İşlek İ, Degim T, Akay C, Türkay A, Akpolat T. Charcoal haemoperfusion in a child with amitriptyline poisoning. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3190-91.
21. Bek K, Özkaya O, Mutlu B, et al. Charcoal haemoperfusion in Amitriptyline poisoning: Experience in 20 children. *Nephrology* 2008; 13 (3): 193-97.
22. Dönmez O, Çetinkaya M, Canbek R. Hemoperfusion in a child with amitriptyline intoxication. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (1): 105-107.
23. Yalındağ-Öztürk N, Goto CS, Shepherd G, Torres ON, Giroir B. A pilot pharmacokinetic study of tricyclic antidepressant ovine Fab for TCA poisoning in children. *Clin Toxicol* 2010; 48 (5): 418-23.
24. Belen B, Akman A, Yüksel N, Dilsiz G, Yenicesu İ, Olguntürk R. A case report of amitriptyline poisoning successfully treated with the application of plasma exchange. *Ther Apher Dial* 2009; 13 (2): 147-49.
25. Ünverir P. Acil serviste trisiklik antidepresan zehirlenmeleri: kritik hastalar. *Tr J Emerg Med* 2007; 7 (2): 86-95.
26. Sipahi T, Karakurt C, Bakırtaş A, Tavil B. Acute iron ingestion. *Indian J Pediatr* 2002; 69 (11): 947-49.
27. Ioannides AS, Panisello JM. Acute respiratory distress syndrome in children with acute iron poisoning: The role of intravenous desferrioxamine. *Eur J Med* 2000; 159 (3): 158-59.
28. Morris CC. Pediatric iron poisonings in the United States. *South Med J* 2000; 93 (4): 352-58.
29. Atas B, Caksen H, Tuncer O, Oner AF, Kirimi E, Akbayram S. Acute respiratory distress syndrome due to overdose desferrioxamine: report of a child. *Med J Malaysia* 2005; 60 (1): 91-93.
30. Tanıdır İC, Şilfeler İ, Acar Y, Kaçar A, Pekün F. Ölümcül dozda demir zehirlenmesi: olgu sunumu. *J Kartal TR* 2012; 23 (2): 99-102.
31. Reingardiene D, Lazauskas R. Acute salicylate poisoning. *Medicina* 2006; 42 (1): 79-83.
32. Musumba CO, Pamba AO, Sasi PA, English M, Maitland K. Salicylate poisoning in children: report of three cases. *East Afr Med J* 2004; 81 (3): 159-63.
33. Kekeç Z. Zehirlenme olgularına acil yaklaşım. *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12 (2): 81-88.
34. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM, Youniss J, Cronch B, Lee S. 1998 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 435-87.
35. Michael JB, Sztajnkrzyer MD. Deadly pediatric poisons: nine common agents that kill at low doses. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22 (4): 1019-50.
36. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* 2012; 367 (2): 146-55.
37. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 5: Rare and dangerous poisons. *Arch Dis Child* 2002; 87 (5): 407-410.
38. Braitberg G, Oakley E. Small dose, big poison. *Aust Fam Physician* 2010; 39 (11): 826-33.
39. Kervancıoğlu M, Özbek MN, Devcioğlu C, Sucaklı İ. Ondört günlük bir yenidoğanda digoksin intoksikasyonu: Olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33 (1): 45-47.
40. Olgun H, Karacan M, Ceviz N. Çocukluk çağında digoksin intoksikasyonu: 12 vakanın retrospektif incelenmesi. *Güncel Pediatr* 2007; 5: 87-91.
41. Penbegül ML. İlaç zehirlenmesi olan çocuk olgularda demografik özellikler ve ailesel etkenlerin değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Uzmanlık tezi, 2006.
42. Hougen TJ. Digitalis use in children: an uncertain future. *Prog Pediatr Cardiol* 2000; 12 (1): 37-43.
43. Dede T, Yılmaz HL, Yıldızdaş DR, Aydemir Ş. İzoniazid zehirlenmesi: üç olgunun sunumu. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 2010; 27 (4): 431-34.