



Aksaray Üniversitesi

TIP BİLİMLERİ DERGİSİ



1.

29 ŞUBAT 2020

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ
KONFERANS SALONU

BAŞLANGIÇ - BİTİŞ
08:30 - 15:30

ULUSAL MULTİSENTRİK MULTİDİSİPLİNER

T PSİKOLOJİ SEMPOZYUMU

Sempozyum
ÖZEL SAYISI

AKSARAY

ÜNİVERSİTESİ

Yayıncı: Aksaray Üniversitesi

Yılı: 2020

Sayısı: Özel Sayı 1 (Sempozyum Özel Sayısı)

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/asujms>

EDİTÖRLER KURULU

Baş Editör

Prof. Dr. Namık ÖZKAN

Editör Yardımcısı (Cerrahi Bilimler)

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Betül ÖZTÜRK

Editör Yardımcısı (Dahili Bilimler)

Prof Dr. Emel ÇALIKOĞLU

Editör Yardımcısı (Temel Bilimler)

Doç. Dr. Mehmet TAŞPINAR

Dil Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Erdem ARSLAN

İstatistik Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Can ATEŞ

Yazı İşleri Editörü

Doç. Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU

- Prof. Dr. Sıdıka Ayşegül ERTAŞKIN- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr.Emine Arzu KÖSE- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr.Cüneyt TURAN – Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr.Muammer Hakan POYRAZOĞLU - Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr.Ayhan SARITAŞ - Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr.Levent AVŞAROĞULLARI- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr.Hatice Sühan TOMAÇ- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr.Fikret Şahin – Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Doç. Dr. Sinan İNCİ- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Doç. Dr. Mehmet Akif DİRİ- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Doç. Dr. Adnan BAYRAM - Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dr. Öğr Üyesi Burcu GÖRKEM- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dr. Öğr Üyesi Can ATEŞ- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dr. Öğr Üyesi Sema Nur DİKMEN - Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dr. Öğr Üyesi Serkan GÜLER - Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dr. Öğr Üyesi Ersin ÖZEREN- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dr. Öğr. Üyesi Filiz TAŞPINAR- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dr. Öğr. Üyesi Melike ORDU - Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dr. Öğr. Üyesi Erdem ARSLAN- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Dr. Öğr. Üyesi Nurhan AKARAS- Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof.Dr. Mevlüt Pehlivan- Düzce Tıp Fakültesi
- Prof.Dr. Volkan Genç- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof.Dr. Ayşe Yılmaz- Çorum Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr. R. Doğan Köseoğlu- Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr. Mesut Öktem- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof.Dr. Gamze Doğu- Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Doç. Dr. Gülşen Ünlü- Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
- Prof. Dr. Ali Yıldırım- Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi



Değerli Meslektaşların ve Sevgili Bilim İnsanları,

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. Ulusal Multisentrik Multidisipliner Toksikoloji Sempozyumu'na hoş geldiniz. Genç bir fakülte olarak ilk bilimsel toplantımızda sizinle beraber olmaktan ve sizi Aksaray'da ağırlamaktan büyük onur duymaktayım.

Fakültemiz, dinamik, teknolojiyi yakından takip eden üretken kadrosuyla bilim dünyasına katkı sunmaya bu bilgi şöleni ile başlamıştır. Sempozyum konusu olan "Toksikoloji" insanların yaşam boyunca karşılaşılabilecekleri hayati öneme sahiptir. Bu bağlamda sempozyuma katılan seçkin bilim insanlarının verecekleri değerli bilgiler katılımcıların medikal uygulamalarına büyük katkı sunacaktır.

Sempozyum etkinliğimiz ve sizler Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi geçmişine adınızı yazdırarak bilimsel etkinlik tarihimizin mihenk taşı oldunuz. Sempozyumun gerçekleşmesinde katkı sunan Aksaray Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Yusuf ŞAHİN'e, Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği'ne, Tıp Fakültemiz Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Ayşegül ERTAŞKIN'a ve yine büyük emek sarf eden Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Betül ÖZTÜRK'e teşekkür eder, yeni bilimsel etkinliklerde tekrar bir araya gelmek umuduyla herkese şükranlarımı sunarım.

Prof. Dr. Namık ÖZKAN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı



Değerli Meslektaşlarım,

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ilk tıp sempozyumu olan "1. Ulusal Multisentrik Multidisipliner Toksikoloji Sempozyumu" nu 29 Şubat 2020 Cumartesi günü, çoğu il dışından olmak üzere büyük bir katılımı ile gerçekleştirdik. Konuşmacı olarak 3 Üniversite ve 3 Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alanlarında uzman birbirinden değerli öğretim üyeleri "zehirlenmeler ve tedavileri" konusunda yaptıkları değerli sunumları ile katılımcılara bilimsel bir ziyafet sunmuşlardır. Ayrıca genç arkadaşlara da görev vererek onların önlerini açmaya çalıştık. Katılımcıların büyük çoğunluğunun Aksaray ili dışından olması ve hocaların "Aksaray, eskiden kongrelere gidergen mola yerimizdi ama artık bilimsel faaliyetler için geldiğimiz Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yeri olmuştur" şeklindeki söylemleri ve toplantının her yıl gerçekleştirilmesi yolundaki talepleri haklı bir gurur duymamıza sebep olmuştur.

Sempozyumuza desteklerinden dolayı Sayın rektörümüz Prof. Dr. Yusuf Şahin'e, Sayın dekanımız Prof. Dr. Namık Özkan'a, sempozyum duyurularını dernek web sayfasında yayınlamalarıyla desteğini esirgemeyen Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Başkanı Sayın Prof. Dr. Ömer Kurtipek'e, özellikle Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Betül Öztürk olmak üzere düzenleme kuruluna, gerek konuşmacı gerek dinleyici olarak katılarak bizi yalnız bırakmayan değerli öğretim üyeleri ve asistanlara sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sempozyum Başkanı
Prof. Dr. Ayşegül Ertaşkın
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Başkanı



SEMPOZYUM PROGRAMI

DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Ayşegül ERTAŞKIN, Prof. Dr. Namık ÖZKAN,
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Betül ÖZTÜRK, Dr. Hakan YENİCE,
Dr. Kemal ÖZTÜRK, Dr. Adem YILMAZ

08:30 - 09:00 Toplanma ve Günaydın Kahvesi
09:00 - 09:20 Açılış Konuşması

1. OTURUM BAŞKANI: PROF. DR. HAKAN POYRAZOĞLU

09:20 - 09:40 Pediatrik Zehirlenmelerde Acil Yaklaşımlar
Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK
09:40 - 10:00 Pediatrik Zehirlenmelerde Yoğun Bakım Yönetimi
Dr. Mehmet Semih DEMİRTAŞ
10:00 - 10:10 Kahve Molası

2. OTURUM BAŞKANI: DOÇ. DR. BETÜL BAŞARAN

10:10 - 10:30 Çoklu İlaç Zehirlenmelerinde İlaç Etkileşimleri
Dr. Asiye CEYLAN
10:30 - 10:50 Lokal Anestezik Toksisitesi
Doç. Dr. Adnan BAYRAM
10:50 - 11:00 Kahve Molası

3. OTURUM BAŞKANI: PROF. DR. KARAMEHMET YILDIZ

11:00 - 11:20 Lipid İnfüzyon Tedavisi
Prof. Dr. Ayşegül ERTAŞKIN
11:20 - 11:40 Karbonmonoksit Zehirlenmesi ve
Hiperbarik Oksijen Tedavisi
Prof. Dr. Çetin KAYMAK

11:40 - 13:00 Yemek Molası

4. OTURUM BAŞKANI: PROF. DR. İSMET PARLAK

13:00 - 13:30 Zehirlenmelerde Yoğun Bakım Öncesi Acil Yaklaşımlar
Prof. Dr. Levent AVŞAROĞULLARI

5. OTURUM BAŞKANI: PROF. DR. NURULLAH GÜNAY

13:30 - 13:50 Hayvan İsrık ve Sokmalarında Zehirlenmeler
Dr. Kemal ÖZTÜRK
13:50 - 14:10 Yeni Nesil Antitrombotik Zehirlenmeler
Dr. Öğr. Üyesi Taner ŞAHİN
14:10 - 14:20 Kahve Molası

6. OTURUM BAŞKANI: DOÇ. DR. OĞUZHAN ARUN

14:20 - 14:40 Kardiyak İlaçlarla Zehirlenmelerin
Yoğun Bakım Yönetimi
Doç. Dr. Ayşe ÜLGEY
14:40 - 15:00 Antidotlar Dr. Öğr. Üyesi Onur KARACA
15:00 - 15:10 Kahve Molası

7. OTURUM BAŞKANI: PROF. DR. POLAT DURUKAN

15:10 - 15:30 Bitkisel Ürünlere Bağlı Zehirlenmeler
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BOL

1. ULUSAL MULTİSENTRİK MULTİDİSİPLİNER

29 ŞUBAT 2020

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ
KONFERANS SALONU

BAŞLANGIÇ - BİTİŞ
08:30 - 15:30

Toksikoloji SEMPOZYUMU

KATILIM
ÜCRETSİZDİR

İçindekiler

Sayfa

1. Çocuklarda Zehirlenme Yönetimi

Dr. Tuçe Kalın, Dr. Yılmaz Seçilmiş, Dr. Seda Gümüştekin, Prof. Dr. M. Adnan Öztürk..... 1-5

2. Pediatrik Zehirlenmelerde Yoğun Bakım Yönetimi

Dr. Mehmet Semih Demirtaş..... 6-13

3. Çoklu İlaç Zehirlenmelerinde İlaç Etkileşimleri

Dr. Asiye Ceylan.....14-22

4. Lokal Anestezik Toksisitesi

Doç. Dr. Adnan Bayram.....23-27

5. İntravenöz Lipid Emülsiyon Tedavisi

Prof. Dr. Sıdıka Ayşegül Ertaşkın.....28-32

6. Karbonmonoksit Zehirlenmesi

Prof. Dr. Çetin Kaymak.....33-36

7. Zehirlenmelerde Yoğun Bakım Öncesi Acil Yaklaşımlar

Prof. Dr. Levent Avşaroğulları.....37-43

8. Hayvan Isırık ve Sokmaları

Dr. Kemal Öztürk.....44-48

9. Yeni Nesil Antitrombotik Zehirlenmeleri

Dr. Öğr. Üyesi Taner Şahin.....49-52

10. Kardiyak İlaçlarla Zehirlenmelerde Yoğunbakım Yönetimi

Doç. Dr. Ayşe Ülgey.....53-57

11. Antidotlar

Dr. Öğr. Üyesi Onur Karaca.....58-62

12. Bitkilerde Zehirlenmeler

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bol.....63-65



Aksaray Üniversitesi TIP BİLİMLERİ DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Journal homepage: <https://dergipark.org.tr/pub/asujms>

Aksaray, Türkiye

Çocuklarda Zehirlenme Yönetimi

Dr. Tuçe Kalın*, Dr. Yılmaz Seçilmiş**, Dr. Seda Gümüştekin*, Dr. M. Adnan Öztürk*

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Bilim Dalı

**Erzurum Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Ünitesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

Giriş:

Belirli bir miktarı vücuda girdiğinde o organizmanın hayatı fonksiyonlarını bozan maddelere 'toksik madde' denir. Vücudun bu maddelerden zarar görmesi ise 'intoksikasyon' olarak adlandırılır. Toksikolojide 'zehirlenme' olarak bildiğimiz olaylar aşağıdaki tanımlarla ifade edilir:

- Alım (ingestion); reçete edilmeyen bir ilacın istemli veya istemsiz şekilde toksik olmayan dozda alınmasıdır.
- Yüksek doz (overdose); ilacın istemli veya istemsiz olarak toksik dozda alınması veya verilmesidir.
- Maruziyet (exposure); toksik maddeyle inhalasyon, deri veya göz yoluyla karşılaşmaktır.
- Zehirlenme (poisoning); non-medikal bir maddenin toksik etkilere yol açmasıdır.

İntoksikasyon olguları acil servislerde %0,8-5 oranında karşılaşılan bir kısmı yoğun bakım yatışı gerektiren vakalardır (1). Acil servise yapılan zehirlenme başvurularının çoğunu çocuk hastalar oluşturmaktadır (2). Bu nedenle hekimlik pratiğinde çocuk zehirlenme olgularına yaklaşımı bilmek büyük önem taşımaktadır.

Tanı için çok iyi bir öykü almak ve şüpheli olup iyi seçilmiş sorularla gerekli bilgileri toplamak çok önemlidir. Zehirlenme etyolojisinde en sık neden ilaçlardır. Koroziv maddeler, besin ve mantarlar, insektisitler, karbonmonoksit, hayvan sokmaları, alkol, gaz ve buhara maruziyet, uyuşturucular, uyarıcılar (amfetamin vb.), uçucular (tiner vb.) ve savaş gazları diğer etkenler arasında sayılabilir. Maddenin alınış yolları, konsantrasyonu ve fizikokimyasal özellikleri emilimi etkilemektedir. Toksik maddeler vücutta enzimlerin etkisi ile etkisiz duruma getirilebilir veya toksikmetabolitlere dönüştürülebilirler; metil alkolün formaldehid, asetaminofenin N-asetilbenzokininomine dönüştürülmesi örnek olarak verilebilir. Biyotransformasyon sonrası bu ürünler safra, renal, tükürük, gözyaşı, terleme ve süt gibi çeşitli itirah yollarıyla vücuttan atılırlar (3).

Zehirlenen bir çocuğa yaklaşımda hem zehirlenme etkeninin araştırılması, hem zehirlenmenin şiddeti, hem destekleyici tedavi hem de gerekli ise dekontaminasyon işlemleri aynı

anda yürütülmelidir. Zehirlenen bir çocuğa yaklaşımda aşağıdaki algoritmanın kullanılması uygundur (4).

1. Hasta stabilize edilir ve öncelikler belirlenir.
2. Öykü; 2H2N1E ile formüleleştirilebilir: Hangi madde?, hangi yolla?, ne zaman alındı?, ne kadar alındı?, ek madde alımı var mı?
3. Yaşamsal bulguların (Ateş, nabız, solunum kan basıncı gibi) belirlenir
4. Detaylı fizik muayene yapılır.
5. Toksik sendromlarından birine uyup uymadığı değerlendirilir.
6. Gastrointestinal dekontaminasyon ve ileri uzaklaştırma yöntemlerinin gerekliliği belirlenir.
7. Gerekli laboratuvar tetkikleri kararlaştırılır.
8. Karşıt maddesi olup olmadığı belirlenir ve gerekli ise verilir.
9. Belirti ve bulgulara yönelik destekleyici tedavi uygulanır.
10. Hastanın acil gözleme veya yoğun bakıma yatırılması veya önerilerle eve gönderilmesi kararı verilir.
11. Aile zehirlenmeden korunma ve çocuğa karşı sorumlulukları konusunda bilgilendirilir.

Zehirlenen Çocuğa İlk Müdahale:

Çocuk acil servisine zehirlenme şüphesiyle başvuran bebek ve çocuklar sıra bekletilmeden muayene edilmelidir. Çünkü alınan maddenin gastrointestinal sistem (GİS) emilimi, kandaki düzeyi ve dokulara yayılımı zaman geçtikçe artar. Böylece maddenin yan etkileri daha çok ortaya çıkabilir, tedavi başarısı düşebilir ve klinik tablo daha da ağırlaşabilir.

Hasta ihtiyaç halinde başvurulabilecek ekipmanın hazır olduğumüdahale odasına vakit geçirilmeden alınır. Öncelikli genel durumu ve şuuru değerlendirilir, havayolu-solunum-dolaşım (ABC) güvenliği sağlanır, vital bulgularına bakılır

durumu stabilize edilir. Ardından sistem muayeneleri yapılır. Bu süreçte hasta yakınından kısa bir öykü alınır. İhtiyaç duyulan testler istenir. Hastanın yaşamsal öneme sahip işlevleri sağlanır sağlanmaz, hekim alınan maddenin henüz mide barsak sisteminden emilmiş olan kısmının biyokullanımını nasıl önleyebileceğini veya en az indirebileceğini, eğer varsa kullanacağı karşıt maddenin (antidotun) hangisi olduğunu belirlemeyi ve alınan maddenin vücuttan daha hızlı ve daha fazla miktarda atılabilmesi için diğer uzaklaştırma yöntemlerini kullanıp kullanmayacağını belirlemesi gerekmektedir. Hastanın devam eden takiplerinde fizik muayenesi ve öykü alınması tekrar edilerek pekiştirilir, yeni bilgi ve bulgular gözlemlenir.

Öykü:

Mümkün olduğunca hızlı bir şekilde alınan maddenin kilo başına düşen doz miktarı tespit edilmelidir. Bunu küçük çocuklarda tespit etmek zordur. Bu durumda boş ilaç kaplarından veya şurup şişesinin eksilen kısmından alınan maksimum miktarla ilgili tahminde bulunulabilir. Birden fazla çocuğun ilacı paylaştığı durumlarda her çocuğun maksimum doz aldığı varsayılarak yaklaşılmalıdır.

Fizik Muayene:

Zehirlenen hasta acile geliş anında fizik bakı bulguları çok değişken olup bir kez yapılan fizik muayene yetersizdir. Bu nedenle belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Fizik muayene esnasında önem verilmesi gereken noktalar; vücut ısısı değişiklikleri, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri, solunumsal bozukluklar, pupil değişiklikleri, cilt bulguları, nöromusküler anormallikler, bilinç değişiklikleri, bağırsak sesleri, idrar çıkışı ve karakteristik kokular olarak sıralanabilir.

Fizik muayeneye başlamadan önce hastanın kıyafetleri çıkartılmalı ve dikkat çeken bir koku olup olmadığına bakılmalıdır. Ardından cildin rengi görünümü ve ısıya bakılmalıdır. Asit ve korozif madde alımlarında ağız, dudak ve dilde yanık izleri mutlaka aranmalıdır.

İyi bir fizik muayene ile etkene yönelik fikir sahibi olunabilir. Örnek vermek gerekirse miyozis ülkemizde en sık kolinerjik zehirlenmelerle birlikte olup erken dönemde hırçınlık saldırganlık geç dönemde ise bilinç baskılanması eşlik eder. Miyozis, hipotansiyon birlikteliğinde ise klonidin zehirlenmesi düşünülmelidir.

Tanımlanabilen Zehirlenme Sendromları:

Bazı zehirlenmeler bilindik bulguların bir arada olduğu klinik bir seyir izlemektedir. Ortaya çıkan çok sayıda bulgu birleşimine 'toksik sendrom' veya 'toksidrom' denilmektedir (Tablo 1) Doğru tanı konabilmesi için toksidrom sendromlarının bilinmesinde fayda vardır. Ancak bir çoktoksik madde için intoksikasyon bulgularının ortak olabileceği ve kişisel farklılıklar gösterebileceği unutulmamalıdır. Sıklıkla görülen toksikolojik sendromlar:

1. Sempatomimetik etki: huzursuzluk aşırı konuşma, taşikardi, halüsinasyon, uykusuzluk
2. Kolinerjik etki:
 - a) Muskarinik etkiler: bulantı, kusma, diyare, hipersalivasyon, iğne başı pupil, öfori, bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm
 - b) Nikotinik etkiler: parastezi, kas fasikülasyonları, taşikardi, hipertansiyon, hiperglisemi

3. Antikolinerjik etki: Kuru cilt, taşikardi, azalmış bağırsak sesleri, midriyazis, psikoz, koma, konvulziyon

4. Seratorjik etki: ajitasyon, parastezi, tremor, myoklonus, hiperrefleksi, takipne, taşikardi

Laboratuvar Testleri:

Rutin olarak yapılması gereken incelemeler; serum ozmolalite açıkları, kan şekeri, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, EKG, idrar incelemesi, koagülasyon parametreleri, kan gazı, serum elektrolitleri, hemogram, travma eşlik eden olgularda tomografidir. Ancak rutin laboratuvar incelemeleri nadiren yarar sağlamaktadır. Tanısal ve adli amaçlı, tedavi girişiminden önce mide içeriği, idrar ve kan örnekleri alınmalıdır.

Tedavi:

Zehirlenme ile gelen hastalarda genellikle bilinç açık ve yaşamsal bulgular normal sınırlar içindedir. Çok daha az sıklıkta bilinç düzeyi değişmiş, şokta ya da aktif olarak havale geçiyor olabilir. Bu hastalarda öncelikle havayolu (airway-A), solunum (breathing-B), dolaşım (circulation-C)(ABC) sağlanmalıdır.

İnhalasyon yoluyla olan intoksikasyonlarda (CO gibi) hasta hemen ortamdan uzaklaştırılmalı ve %100 oksijen (O₂) verilmelidir. Gözle temas eden kostik ajanlarda göze en az 30 dk irriyasyon yapılmalıdır. Deri temasında irriyan ajanlar ve asit maddeler en az 15-30 dk, alkalilerde ise en az 30 dk süreyle yıkanmalıdır. Kostik alkaliler ise en az 30 dk'lık yıkama gerektirir. Organik fosfor intoksikasyonlarında ise hasta soyulmalı ve 30 dk suyla yıkanmalıdır çünkü elbiselerde kalan bulaş insektisit devamlı olarak emilir.

Sindirim sisteminden toksinin uzaklaştırılmasında artık ipeka şurubu önerilmemektedir. Mide yıkaması ise artık çok kısıtlı durumlarda önerilen bir girişim olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu işlem artık zehirlenmeye neden olan madde yaşamı tehdit edecek kadar fazla miktarda alınmışsa veya alınan madde güçlü toksik etkiye sahipse ve alımdan sonra en fazla bir saat gibi bir zaman geçtiyse önerilmektedir. Ancak mide boşalmasını geciktiren durumlarda (antikolinerjikler gibi 2-4 saate kadar yapılması önerilmektedir. Kontraendike olduğu durumlar ise; yetersiz öğürme refleksi olanlar, korozif madde alımları, uçucu özelliğe sahip madde alımları olarak sayılabilir.

Aktif kömür alkoller, esansiyel yağlar, hidrokarbonlar, petrol ürünleri, pestisidler, DDT, siyanür ve kostik maddeler dışında güçlü bir adsorbandır. Aktif kömür ne kadar erken verilirse etkinliği o kadar artmaktadır. Tekrarlayan doz aktif kömür uygulaması gastrointestinal motiliteyi yavaşlatan ilaç alımlarında veya toksin vücuttan emildikten sonra enterohepatik veya enteroenterik dolaşımı azaltmak için kullanılabilir.

Çocukluk çağı zehirlenmelerinde tek başına katartik kullanmanın yeri yoktur. Tüm bağırsak yıkama ise irte edici bir işlem olması ve az sayıda olgu deneyimleri nedeniyle bir tedavi önerisi olarak sunulmasını engellemektedir. Diğer önerilmeyen tedavi yöntemi ise zorlu diürezdir.

Zehirlenmelerde kullanılacak diğer tedavi yöntemleri ise iyonize diürez hemodiyaliz, exchangetransfüzyon ve plazmaferez, hiperbarik oksijen, antidot ve en önemlisi destek tedavisidir (Tablo 2).

Tablo 1: Toksidromlar

Toksidromlar	Örnek Maddeler	Bilinç Durumu	Yaşamsal Bulgular	Pupiller	Diğer Bulgular
Antikolinerjikler	Antihistaminikler Antiparkinson ilaçlar Antispazmodikler Atropin Baklofen Belladonna alkaloidleri Benzotropin Fenotiazinler Orfenadrin Propentamin Skopolamin TSA	Hırçın,huzursuz Aşırı ihtiyatlı Halüsinasyonlar Ağızda geveleyerek konuşma Koma	Hipertermi Taşikardi Hipertansiyon Taşipne	Midriyazis	Kuru kıvrılmış cilt Kuru mukozalar Flushing Barsak seslerinde azalma İleus İdrar retansiyonu Miyoklonus Koreatetoz Nöbetler Bulanık görme Disritmiler
Kolinerjikler	Betaneol Drofonyum Fizostigmin Karbamatlar Nikotin Organofosfatlar Plikarpin Sinir Gazları Ürekolin	Bilinç bulanıklığı Koma	Bradikardi Hipertansiyon veya hipotansiyon Taşipne veya Bradipne	Miyozis	Lakrimasyon Salivasyon İdrar ve gaytaintinansı Diyare, kusma Diyaferezis Karıncı ağrıları ve kramplar Bronkokonstrüksiyon Fassikülasyonlar Zayıflık,güçsüzlük Nöbetler
Opyatlar	Dekstrom etorfan Difenoksilat Eroin Metadon Morfin,hidromorfon Oksikodon Pentazosin Propoksifan	SSS baskılanması Koma	Hipotermi Bradikardi Hipotansiyon Hipopne Bradipne	Miyozis	Hiporefleksi Akciğer ödemi Solunum durması Barsak seslerinde azalma Şırınga izleri
Sempatomimetikler	Amfetamin Efedrin Fenilpropranolamin Kafein Kokain Psödoefedrin Teofilin SALbutamol	Aşırı uyanık Hırçın,huzursuz Halüsinasyonlar Paranoya	Hipertermi Taşikardi Hipertansiyon Geniş nabız basıncı Taşipne Hiperpne	Midriyazis	Diyaforezis Tremorlar Hiperrefleksi Nöbetler Rabdomiyolizis Yaygın damar içi koagülasyon
TSA	Amitriptilin Desipramin Doksapin İmipramin Klomipramin Nortriptilin	Bilinç bulanıklığı Hırçınlık Huzursuzluk Koma	Hipertermi Taşikardi Hipertansiyon sonra hipotansiyon Hipopne	Midriyazis	Nöbetler Miyoklonus Koreatetoz Disritmiler ve iletim anormallikleri
Sedatif-hipnotikler	Alkoller BARbitüratlar Benzodiazepinler Glutetimid Karizoprodol Metrobamat Zolpidem Propofol	SSS baskılanması Konfüzyon Stupor Koma Halüsinasyonlar	Hipotermi Bradikardi Hipotansiyon Bradipne	Miyozis	Hiporefleksi Akciğer ödemi Solunum durması Hipopne Barsak seslerinde azalma
Halüsinojenik	Fensiklidin LSD,kokain MDMA,MDEA tipi amfetaminler Meskalin Psilosibin	Halüsinasyonlar Algılamada bozulma Kimliksizleşme Duyum ikiliği (Sinestezi) Huzursuzluk	Hipertermi Taşikardi Hipertansiyon Taşipne	Midriyazis (genellikle)	Nistagmus
Ekstrapiramidal	Haloperidol Fenotiazin Risperidon Olanzapin	Hırçınlık Huzursuzluk Bilinç bulanıklığı Koma	Hipertermi Taşikardi veya bradikardi Hipertansiyon veya hipotansiyon		Koreatetoz Tremor Rijidite Distonik hareketler Opistotonus Trismus Hiperrefleksi
Serotonin Sendromu	Fluoksetin Paroksetin Sertralin Trazadon Klomipramin MAO inhibitörü MAO inhibitörüyle kullanılan TSA, SSRI Meperidin Dekstrom etomorfan	Hırçınlık Huzursuzluk Bilinç bulanıklığı Koma	Hipertermi Taşikardi Hipertansiyon Taşipne		Tremor Miyoklonus Hiperrefleksi Klonus Diyaferezis Flushing Trismus Rijidite Diyare Ürperme

Zehirlenme Olgularında İzlem Süresi ve Hastaneye Yatış Kararı:

Zehirlenme şüphesi olan hastalarda hastaneye yatış kararı hekimleri zorlayabilir. Çünkü çoğu çocuk zehirlenme vakası aseptomatiktir ve çoğu için acil serviste kısa bir gözlem yeterli olur. Zehirlenmenin çeşidine göre klinik bulguların çıkış süresi literatürde yer almaktadır; buna göre hastaların gözlem süresi hakkında da fikir sahibi oluruz. Zehirlenme etkenine göre değişmekle birlikte 6-12 saate kadar hiçbir bulgu çıkmamışsa evine gönderilir. Zehirlenme bulguları gözlenmişse zehirlenmenin şiddetine bağlı olarak çocuk acil servisinde veya çocuk yoğun bakımda izlenmelidir. Aşağıdaki bulgular mevcutsa hastanın çocuk yoğun bakıma yatırılması gerekmektedir.

1. Solunum baskılanması (PaCO₂>45 mg)
2. Acil entübasyon
3. Nöbet
4. Disritmiler
5. Sistolik kan basıncı<80 mmHg
6. Sözel uyarana yanıtızlık
7. GKS<12
8. Acil diyaliz, hemoperfüzyon veya ECMO gereksinimi
9. Metabolikasidozun tedaviye rağmen ilerlemesi
10. Akciğer ödemi
11. Hipotermi veya hipertermi
12. Tirisiklik antidepresan veya fenotiyazin zehirlenmesi (Eğer antikolinerjik sendrom bulguları gelişmiş, nörolojik anormallikler mevcut, QRS süresi >0,12 sn veya QT aralığı >0,5 sn ise)
13. Acil cerrahi müdahale
14. Organofosfor zehirlenmesi tedavisinde PAM verilmesi
15. Hayvan ısırık-sokmalarında antivenom verilmesi
16. Devamlı nalokson infüzyon gereksinimi
17. Dijital dozaşımına bağlı hipokalemi veya digoksin-immün antikör Fab fragmanı uygulanması

Yatış kararında zehirlenme sürecinin nasıl olduğu da önemlidir. Örneğin, daha büyük çocuklarda psikiyatrik sorunlar nedeniyle özkıyım amaçlı ilaç alımı olabilirken, daha küçüklerdeki zehirlenmelerde istismar veya ihmal söz konusu olabilir. Böyle durumlarda hastaları yatırmak gerekebilir. Yatış kararı verdiren diğer koşullar: ailevi durumlar, ebeveynlerin güvende hissetmesi ve çocuğun olası

kötüleşmesi halinde sağlık hizmetlerine ulaşamaması ihtimali olarak sıralanabilir.

Özkıyım amaçlı İlaç alan hastaların yönetimi:

Yaşça büyük çocuklarda özkıyım amaçlı ilaç alımı yaygın bir durumdur. Sebep genellikle aileyle ya da arkadaşlarla olan tartışmalar gibi ufak çaplı olsa da bu önemli bir durumdur. Bu çocuklar altta yatan psikiyatrik hastalıklar özellikle de depresyon açısından risk altındadırlar. Mutlaka psikiyatri konsültasyonu istenmelidir.

Zehirlenmeler Hakkında Daha Fazla Yardım:

Ülkemizde tüm zehirlenme türleriyle ilgili uzman görüşüne Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nden 114 aranarak ulaşılabilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Özköse Z, Ayoğlu F, Etiological and demographic characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. Hum Exp Toxicol. 1999;18(10):614-8.
2. Riordan M, Rylance G, Berry K, Poisoning in Children 1: General Management. Arch Dis Child. 2002 Nov; 87(5): 392-396.
3. Özyazgan S, Toksikokinetik. In: Akkan G, editor. Zehirlenmeler. İstanbul: Cerrahpaşa Yayıncılık 2002: 9-19.
4. Karaböcüoğlu M, Yılmaz HL, Duman M. İstanbul Tıp Kitabevi, Çocuk Acil Tıp Kapsamlı ve Kolay Yaklaşım. 2012:1625-46.

Tablo2: Antidotlar

Etken Madde	Antidot veya Tedavi
Altın	Dimerkaprol
Anafilaksi	Adrenalin, difenhidramin
Antikoagülanlar	Vitamin K, pıhtılaşma faktörleri, taze donmuş plazma
Antikolinergik ilaçlar	Fizostigmin
Antimon bileşikleri	Dimerkaprol
Arsenik	Dimerkaprol, penisilamin
Bakır	Dimerkaprol, penisilamin
Benzodiazepinler	Flumazenil
Beta blokerler	Adrenalin infüzyonu, glukagon
Bizmut bileşikleri	Dimerkaprol
Civa (monoalkilciva hariç)	Dimerkaprol, penisilamin
Çinko	Dimerkaprol
Demir	Desferrioksamin
Digoksin	Digoksin bağlayan antikorlar
Ekstrapiramidal etkiler	Difenhidramin
Etilen glikol	Etanol/fomepizol, folikasid, tiyamin, piridoksin
Heparin	Protamin
Hidroflorikasid	Kalsiyum
Hidrojen sülfid	Sodyum nitrit
Hiperhaleminin kardiyak etkileri	Kalsiyum
Hipoglisemik ilaçlar	Glukagon, octreotid, dekstroz
Hipokalsemi	Kalsiyum
Izoniazid	Pridoksin, sodyum bikarbonat
Kalsiyum antagonist doz aşımı	Kalsiyum, insülin, glikoz, glukagon
Karbamatlar	Atropin
Karbonmonoksit	Oksijen
Kromiyum bileşikleri	Dimerkaprol
Kurşun (alkil kurşun bileşikleri hariç)	Dimerkaprol, penisilamin, EDTA
Lityum	Sodyumun yerine konması, düşük doz dopamin
Malign Hipertermi	Dantrolen
Metabolikasidoz	Sodyum bikarbonat
Metaklorpromid	Prosiklidin
Metanol	Etanol, folik asit, alkol dehidrogenaz inhibitörü
Methemoglobinemi	Metilen mavizi
Metotreksat	Kalsiyum lökoverin
Nikel	Dimerkaprol
Opiyat analjezikler	Naloksan, nalmefen
Organofosfatlar	Atropin, pralidoksim
Parasetamol	N asetilsistein
Propranolol	Aminofilin, glukagon
Sempatomimetikler	Beta blokerler
Siyanür	Sodyum nitrit, aminnitrit, sodyum tiyosülfat, hidroskobalamin
Talyum	Prusya mavisi
Tiroksin	Propranolol
Tungsten	Dimerkaprol



Aksaray Üniversitesi TIP BİLİMLERİ DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Journal homepage: www.asujms.com

Aksaray, Türkiye

Pediyatrik Zehirlenmelerde Yoğun Bakım Yönetimi

Uzm. Dr. Mehmet Semih DEMİRTAŞ

1-Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

Zehirlenme dünya çapında görülen yaygın bir tıbbi acil durumdur ve özellikle çocuklarda özel tanı ve tedavi problemleri ortaya çıkarabilmektedir. Zehirlenme olgularının yaklaşık üçte ikisini çocukluk yaş grubu oluşturmaktadır ki bunun da %80'ini 5 yaş altındaki çocuklar oluşturur (1). Diğer grup ise 14-18 yaş arası adölesan grup oluşturmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde çocuk ölümlerinin %2'si; gelişmekte olan ülkelerde %5'den fazlası zehirlenmeler sonucu görülür. Başlangıçta asemptomatik zehirlenen bir hastanın daha sonra kliniğinde bozulma görülebileceği unutulmamalıdır.

Epidemiyoloji

2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada zehirlenme nedeniyle çocuk yoğun bakıma yatan hastaların oranı %8-11,7 arasında değişmekteydi (2). 2015 yılında Erciyes Üniversitesi'nde yapılan çalışmada ise zehirlenme nedeni ile acile başvuran 3184 hastadan 186'sı (%5,4) ÇYBÜ'ne yatırılmıştır (3). Bu hastaların %60'ı kaza ile; %28'i intihar amaçlı; %12,4'ü terapötik nedenlerden dolayı zehirlenmiştir.

Zehirlenme olgularında zehirlenmeyi etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. İlk beş yaşta yer alan en sık görülen zehirlenme nedenleri arasında sırasıyla kozmetik ürünler (%14.0), analjezikler (%9.9), ev içi temizlik ürünleri (%9.2) ve topikal ürünler (%6.1) yer almaktadır. Zehirlenmelerin %90'dan fazlası evde ve tek bir madde alımı ile gerçekleşmektedir. Zehirlenme çocukluk yaş grubunda oral (en sık, %83.2), cilt (%7.0), inhalasyon/nazal (%6.1), göz teması (%4.3), ısırılma ya da sokma, damar yolu ve transplasental maruziyet gibi çeşitli yollarla meydana gelmektedir (4).

Toksik hastanın yoğun bakıma yatış kriterleri

Zehirlenen hastadaki klinik ve muayene bulguları, laboratuvar sonuçlarıyla birlikte desteklenerek tanı konulan hastada: solunum yetmezliği, hemodinamik instabilite, nöbet, bilinç durumundaki değişiklikler gibi nörolojik instabilite ve metabolik bozukluklar görülmesi ÇYBÜ'ne yatış nedenleridir.

1) Akut solunum yetmezliği

Bir veya daha fazlası sebep ile oluşmuş olan akut solunum yetmezliği tablosu

A. Mekanik ventilatör desteği veya acil trakeostomi ihtiyacı olması.

B. Solunum yetmezliği bulguları;

i. 1 yaşından küçük çocuklar için SS <20 veya > 60; 1 yaşından büyük çocuklar için SS <12 veya >60 olması.

ii. Maske veya trakeostomi ile O₂ uygulandığında SpO₂ < % 92 olması.

iii. Maske ile verilen % 100 O₂'de PaO₂ <80 mm Hg gelişmesi.

C. Solunum durumunda hızla ilerleyen bozulma.

D. PaCO₂ > 60 mmHg ve pH <7.25 olan solunumsal asidoz varlığı.

E. Hava yolu tıkanıklığı, apne, anafilaksi durumu.

2) Hemodinamik instabilite/Dolaşım yetmezliği

A. Kapiler dolum süresi ≥ 3 sn olması

B. Distal veya proksimal palpe edilemeyen nabız varlığı.

- C. Sistolik TA <yaş sınırı veya TA <ortalama 50 mmHg olması.
- D. <pH 7.25 veya baz açığının> -10 olan metabolik asidoz durumu.
- E. Kardiyak instabilite ve aritmi, sürekli perfüzyon veya inotrop ihtiyacın olması.
- F. EKG iskemik değişiklikler, konjestif kalp yetmezliği gelişmesi.

3) Nörolojik instabilite

- A. Glasgow skoru <10 olması.
- B. Şiddetli irritabilite, halüsinasyonlar ve postür değişikliği
- C. İntrakranial kanama, kafa içi basınç artışı olması
- D. Konvülsiyon görülmesi
- E. Deliryum tablosunun gelişmesi.

4) Metabolik bozukluklar

- A. Şiddetli metabolik bozukluklar:
 - i. serum Na <125 mmol / l veya> 160 mmol / l olması
 - ii. serum K <3 mmol / l veya> 6.5 mmol / l olması
 - iii. glukoz <30mg / dl veya> 400 mg / dl olması
 - iv. iyonize kalsiyum <0,8 meq / l olması
 - v. baz açığı > -10 olması.
- B. Organ yetmezliği veya sistem yetmezliği riski taşıyan diğer hastalar.
- C. Yoğun bakıma yatış kriteri olmayan ancak toksik maruziyete kalan hastalar
- D. Bir kaç saat içinde metabolik bozukluk kriterlerden birisinin beklendiği hastalar.
- E. Diğer birimlerde izlenmesi sorun teşkil eden intihar girişimli hasta olması.

Laboratuvar, Klinik bulgular ve Tanı

Mümkün olan en kısa sürede hayat kurtarıcı girişimler yapıldıktan sonra hastanın detaylı bir anamnezi alınmalıdır. Fizik muayene sırasındaki hastanın vital bulguların değerlendirilmesi, santral ve otonomik sinir sistemi bulguları, göz bulguları, ciltteki değişiklikler,

peristalsizm, solunum ve kardiyolojik sistemdeki değişiklikler değerlendirilmeli ve sık görülen toksik sendromlar tanıda düşünülmalıdır.

Otonomik Sendromlar	Tansiyon	Kalp tepesi atımı	Pupil boyutu	Cilt	Peristalsizm	Solunum sayısı
Sempatomimetik (amfetamin, kokain)	↑	↑	↑	Terleme	↔	↑
Kolinergik (orgonofosfat)	↔	↓	↓	Terleme	↑	↑
Opiatlar	↓	↓	↓↓	↔	↓	↓
Nikotik	↑	↑	↔	Terleme	↑	↔
Antikolinergik (AH, atropin)	↑	↑	↑	Kuru cilt	↓↓	↔

Basit, kolayca elde edilebilen klinik laboratuvar testleri, zehirlenmenin teşhisi için önemli ipuçları sağlayabilir ve spesifik toksikoloji testine yönelik araştırmaya rehberlik edebilir. Teşhis açık olduğunda geniş laboratuvar testleri gerekli olmayabilir.

Temel klinik laboratuvar testleri	
<ul style="list-style-type: none"> • Kan alkolü (etanol) seviyesi. • Serum osmalitesi/anyon gap/kan gazı • Tam kan sayımı, B-HcG. • (BUN) ve kreatinin, EKG • Kristalüri, hemoglobüri için TİT 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum glikozu (glukometri) • AST/ALT, hepatik fonksiyon (ör: bilirubin ve inr, pt,apt) testleri • NA,K,Ca,Bikarbonat (HCO3) • Rabdomiyolizi için Kreatin kinaz CK

Belirli anormal semptomların veya anormal test sonuçlarının varlığı, zehirlenen hastayı ÇYBÜ' de izleme ve / veya tedavi gerektirebilir. "zehiri değil hastayı tedavi etme" ilkesi ana tedavi prensibidir.

Çocuk Yoğun Bakımda spesifik izlem ve monitorizasyon

ÇYBÜ' deki akut zehirlenmesi olan bir hastanın tedavisindeki ana tutum, vital fonksiyonların desteklenmesidir. Çocuk yoğun bakıma yatırılan aynı semptom ve kliniğine sahip fakat patolojisi farklı olan hastalara uygulanan tedavi protokolleri ile benzerlik göstermektedir (5). Zehirlenen hastalar klinisyen tarafından hızlıca tanınmalı ve uygun tedavi açısından değerlendirilmelidir. Hayati fonksiyonların, nörolojik durumun, kan hacminin ve kalp hızının sürekli takibi, komplikasyonları önlemek için hızlı müdahale gerektiren zehirlenmenin kötüleşen bulgularının, erken saptanmasını mümkün kılar (6).

Yaş	KTA/dk		Tansiyon	
	Uyanık	Uyku	Sistolik	Diyastolik
Yenidoğan (0-28g.)	100-205	90-160	67-84	35-53
İnfant (0-1 yaş)	100-190	90-160	72-104	37-56
Süt çocuğu (1-3 yaş)	98-140	80-120	86-106	42-63
Okul öncesi (3-5 yaş)	80-120	65-100	89-112	46-72
Okul dönemi (6-11 yaş)	75-118	58-90	97-115	57-76
Adölesan (12-15y)	60-100	50-90	110-131	64-83
Yetişkin	60-100	60-80	110-129	64-84

Zehirlenmelerin spesifik organ sistemleri üzerindeki etkileri

1) Akut solunum yetmezliği

Akut solunum yetmezliği, intox hastalarda ÇYBÜ' ne yatış için yaygın bir klinik durumdur. Merkezi hipoventilasyon ve Santral Sinir Sisteminin baskılanmasına yol açan SSS depresanlarının (Barbitüratlar, alkaloidler, alkol ve antidepresanlar), organofosfat bileşikleri, atropinin SSS' ini deprese etmesi nedeniyle akut solunum yetmezliği gelişir. Hemlock (Conium maculatum) ve organofosfatlarla oluşan zehirlenmelerinde oluşan solunum kaslarının

paralizisi bir başka solunum yetmezliği mekanizmasıdır. Korozif veya toksik etki, anafilaksi ile oluşan bronkospazm, organofosfatlar veya sempatomimetikler ile oluşan hipersekresyon sonucu ve laringeal ödem nedeniyle oluşan, solunum yolu obstrüksiyonları bir başka solunum yetmezliği oluşturan mekanizmadır. Akut toksik solunum yetmezliği, akut pulmoner ödeme sebep olan alfa-naftiltiyöüre (ANTU), klor, karbon monoksit, amonyak veya hidrojen sülfür zehirlenmelerinde de ortaya çıkabilir. Ayrıca oksidatif sistemleri (sitokromlar, sitokromoksidaz) inhibe ederek hücresel hipoksiye sebep olabilecek siyanür, hidrojen sülfür, opak veya flor zehirlenmelerinde de akut toksik solunum yetmezliği görülebilir (7).

2) Kardiyovasküler komplikasyonlar

Kardiyovasküler komplikasyonlar yakın izlem ve tedavi gerektiren bazı zehirlenmelerin ciddi komplikasyonlarıdır. Zehirlenen bir çocuğun kardiyovasküler hastalık riski altında değerlendirilmesi ayrıntılı bir fizik muayene gerektirir. Kardiyak hacim ve outputun değerlendirmesine ek olarak, kan gazı, kardiyak markerler, elektrolitler, kan şekeri, transaminazlar ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Bazı durumlarda, zehirlenmenin şiddetini değerlendirmeye ve terapötik kararı desteklemeye yardımcı olan toksik maddenin serum seviyesi de belirlenebilir. Kan basıncı ölçümü, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi, kardiyovasküler instabilitenin eşlik ettiği bir zehirlenme durumunda tedaviye rehberlik etmek için de yararlı olabilir.

A. Bradikardi veya AV blok

Çocuklarda bradikardi genellikle solunum yetmezliğinden kaynaklanır ve genellikle ventilasyon ve oksijenasyona iyi yanıt verir. Bradikardi ve AV blok, kalsiyum antagonistleri ve sempatomolitikler (örn., Klondin, beta blokerler) veya parasempatomimetikler (örn. Digoksin) ile oluşan intox vakalarda görülebilmektedir. Bu koşullar ayrıca sodyum kanalı bloke eden ilaçların (örn. kinidin ve diğer tip Ia ve Ic

antiaritmik ajanlar) ciddi toksikasyonlarından kaynaklanabilir.

Kolinerjik veya vagotonik ajanlar	Membran-depresan ilaçlar	Sempatolitik ajanlar	Diğer
Dijitaler	Propranolol	Beta reseptör antagonistleri	Kalsiyum antagonistleri
Organofosfat	Enkainid ve flekainid	Opioidler	Karbamazepin
Karbamatlar	Kinidin ve diğer Tip Ia antiaritmikler	Klonidin	Lityum
Fizostigmin, neostigmine	Trisiklik antidepresanlar		Fenilpropranolamin ve diğer alfa adrenerjik agonistler

A. Taşikardi

Taşiaritmiler zehirlenmelerde yaygın olarak görülmektedir. Geniş kompleks ve dar kompleks ritim olarak sınıflandırılırlar. Dar kompleks taşiaritmilerde sinüs taşikardisi veya supraventriküler taşikardi; Geniş kompleks taşiaritmilerde monomorfik veya polimorfik VT, ventriküler fibrilasyon (VF) görülür. Sinüs taşikardisi ve supraventriküler taşikardi genellikle aşırı sempatik stimülasyon veya parasempatik tonun inhibisyonundan kaynaklanır. Sinüs taşikardisi ayrıca hipotansiyon veya hipoksiye refleks bir cevap olarak görülebilir.

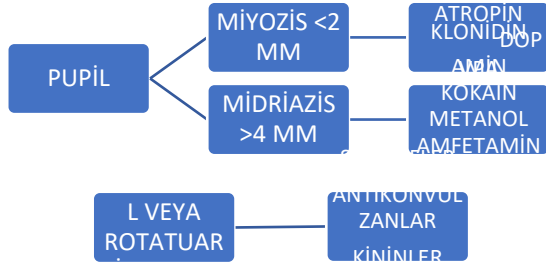
İntoxa bağlı dar kompleks taşiaritmiler.		İntoxa bağlı geniş kompleks taşiaritmiler.	
Antikolinergik	Sempatomimetik	Antiaritmikler	Diğerleri
Amantadin	Amfetaminler, SSRI	Antihistaminikler	Amfetaminler
Antihistaminikler	Ektazi, Kafein	Arsenik	Kokain
Atropin, Skopolamin	Kloralhidrat, Kokain	Digitalis glikozitler, TCA	Kafein ve teofilin
TCA	Efedrin ve psödoefedrin	Karbamazepin	Fenotiazinler, Teofilin

3) Nörolojik komplikasyonlar

En yaygın pediatrik acil durumlardan biridir. Merkezi sinir sistemi (CNS), zengin lipid içeriği ve bol vaskülarizasyonu nedeniyle birçok toksik ve toksik olmayan ilaç için sıklıkla hedef organdır. 7 yaşın altındaki tüm koma vakalarında, çocuğun doğal gelişim basamaklarının tehlikeye girme riski vardır, çünkü sinir sistemine verilen hasar gelişim sürecinde ortaya çıkmaktadır.

Toksik koma sıklığı yapılan çalışmalarda % 5 ile % 28,9 arasında gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan prospektif bir gözlemsel çalışmada ise, nontravmatik olmayan ÇYBÜ yatış nedenlerinin % 11.5' ini toksik koma oluşturmuştur. Genellikle intihar girişiminde veya yanlışlıkla antipsikotik, antidepresan, anksiyolitik veya etanol alımında SSS etkilenerek nörolojik komplikasyonlara sebep olabilir. Bilinç değişimi çoğunlukla fonksiyonel ve geri dönüşümlü bir durumdur. Bir veya daha fazla esansiyel nörotransmitter (gama-asidobutirik asit, serotonin, dopamin, vb.) ile etkileşimden kaynaklanır (8). Geç tespit veya uzun CPR öyküsü beynin anoksik kalmasına ve nihayetinde nörovasküler lezyonlara neden olmakta; oksijenin hücresel kullanımını (örn Karbon monoksit) önleyen bir toksik maddeye maruz kalma durumunda da nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir.

Nörolojik muayene sırasında plantar, derin tendon refleksi ve kas tonusu birlikte incelenmelidir. Bulunan değişikliklere bağlı olarak, piramidal, ekstrapiramidal veya miyorelaksasyon sendromlarından biri ana hatlarıyla belirtilebilir. DTR'lerde azalma, tonus da hipotoniste ve plantar reflekslerde fleksiyon saptanması miyorelaksasyon sendromuna; DTR'lerin canlı, plantar refleksin ekstansiyonda ve tonusun hipertonsitede olması piramidial sendrom bulgularına işaret edebilir. Göz muayeneleri toksik etiyoloji için gereklidir. Atropin, kokain, amfetamin gibi semptomimetik etkiye sahip olan zehirlenmelerde midriazis görülürken; valproik asit, nikotin ve klonidin gibi zehirlenmelerde miyozis pupil refleksi yanıt olarak görülmektedir.



4) Renal komplikasyonlar

Akut böbrek yetmezliği, toksik maddenin doğrudan nefrotoksik etkisinden veya miyoglobüri (rabdomiyoliz) veya hemoglobinüri (hemoliz) gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Akut böbrek hasarı, kan veya sıvı kaybı veya kardiyovasküler kollapsın neden olduğu şoka ikincil olabilir. Akut böbrek yetmezliğinin erken komplikasyonu hiperkalemidir; böbrek yetmezliğinin nedeni rabdomiyoliz veya hemoliz olduğunda hiperpotasemi tablosu daha belirgin olur. Diğer komplikasyonlar arasında metabolik asidoz, deliryum ve koma bulunmaktadır.

Böbrek yetmezliği, genellikle oligüri veya anüri ile birlikte serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) seviyelerinde giderek artan bir artış ile karakterizedir. Kreatin yükünü hızlıca artırabilecek olan, yüksek CK seviyeleri ile gidebilen rabdomiyoliz durumuna dikkat edilmelidir.

5) Hepatik komplikasyonlar

Akut hepatik yetmezlik, toksik maddenin doğrudan hepatosellüler hasarı (*Amanita phalloides* ve ilgili mantarlar); hepatotoksik bir ara ürün (örn., asetaminofen veya karbon tetraklorür) ile meydana gelebilir. Karaciğer hasarı şiddetli ise, aminotransferaz seviyeleri normale dönse bile, karaciğer fonksiyon ölçümleri (örn. Bilirubin ve protrombin zamanı) 2-3 gün sonra kötüleşmeye devam edecektir. Toksikasyona maruz kaldıktan 24-36 saat sonra hepatit belirtileri

belirginleşir. Daha sonra aminotransferaz (AST, ALT) seviyeleri keskin bir şekilde yükselir. Metabolik asidoz ve hipoglisemi genellikle kötü prognoza işaret eder.

6) Diğer komplikasyonlar

Distonik reaksiyonlar antiemetiklerde (metoklopramid) ve antipsikotik ajan (haloperidol) intoksikasyonunda yaygındır. Distoniler genellikle boyun rotasyonu (tortikollis), dil fasikülasyonu, çene ekstansiyonu veya trismus ile sonuçlanan zorla, istemsiz ve sıklıkla ağrılı kas kasılmalarından oluşur. Diskineziler genellikle küçük, lokalize kas gruplarını (örneğin, dilde fasikülasyon, fokal miyoklonus) içerebilen veya genelleştirilmiş hiperkinetik aktiviteden oluşabilen hızlı, tekrarlayan vücut hareketleridir.

Bir diğer durum zehirlenmeden sonra görülen anafilaksi tablosudur. Anafilaksi dakikalar veya saatler sonra aniden ortaya çıkan yaygın ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık dudaklarda-dilde-uvulada şişme ile birlikte; Solunum sistemi tutulumu (bronkospazm, ronküs, wheezing, stridor) veya kardiyovasküler sistem tutulumunun (hipotansiyon, taşikardi, şok) birlikte görüldüğü bir durumdur.

Tedavi

Zehirlenmedeki ana yaşam tehdidi, solunum fonksiyonunun değişmesidir. Bu nedenle, hava yolu geçirgenliğini korumak ve etkili solunum sağlamak bir önceliktir, çünkü beynin O₂ gereksinimini sağlamak esastır. Herhangi bir hipoksi veya CO zehirlenmesi şüphesinde O₂ tedavisi uygulanmalıdır. Toksik komada bulunan her çocuk entübe edilmemelidir. Toksik komanın yaklaşık %20' sinde endotrakeal entübasyonun gerekli olduğu tahmin edilmektedir. Entübasyon için ana endikasyonlar, yutma reflekslerinin değişmesi, O₂ uygulamasına yanıt vermeyen akut solunum yetmezliği, şiddetli dolaşım yetersizliği veya ciddi semptomlarla ilişkili toksik koma, farmakolojik tedaviye dirençli komadır (9). Herhangi bir hipoksi veya CO ile zehirlenen vakada, % 100 O₂ ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulanabilir. Aspirasyon

veya inhaler gazların sebep olduğu pnömoni olgularında tedavisi verilmesi gerekir. Yeterli PO₂ sağlamak için destekleyici oksijen verin. Endotrakeal entübasyon ve CPAP ventilasyonunun kullanılması (PEEP), yeterli oksijenasyonu sağlamak için gerekli olabilir. Kinidin, Ca kanal blokerleri, Klor ve hidrokarbonların inhalasyonu gibi pulmoner ödeme sebep olabilecek zehirlenmelerde akciğer ödemi tedavisi verilmesi gerekebilir. Aşırı sıvı uygulamasından kaçınmak ve sıvı tedavisinin yönlendirilmesi için hacim durumunun pulmoner arter kanülasyonu ve kama basıncı ölçümleri ile değerlendirilmesi gerekebilir (10).

Glisemi acil bir durum olarak ölçülmeli ve hipoglisemi varsa, hızlıca düzeltilmelidir. Hipovolemik, dağıtıcı veya kardiyojenik olabilen toksik şokun neden olduğu hemodinamik instabilite, hızlı bir şekilde iv salin/ Ringer Laktat veya vazopressör ilaç desteği ile dengelenmelidir. Tespit edilen herhangi bir kalp ritmi bozukluğu ve hipertansiyon veya hipotansiyon durumu düzeltilmelidir.

Zehirlenmelerin genelinde vital fonksiyonların devamını sağlamak için destek tedavisi verilmesine rağmen, bazı özel zehirlenme durumlarında spesifik antidot tedavisi verilebilir. Çocuklarda antidot seçimi ve endikasyonları genellikle yetişkinlerde uygulanan tedaviler ile benzerdir. Antidot kullanımında pediatri tecrübesi ve bilgisi sınırlı olmakla birlikte, antidotların geniş güven aralığı olduğu gösterilmiştir (11).

Pediyatrik zehirlenmelerde kullanılan antidotlar

Asetaminofen	N-asetilsistein	Kalsiyum kanal blokerleri	Kalsiyum Yüksek doz insülinle öglisemi (insülin and glukoz)
Benzodiazepin	Flumazenil	İzoniazid	Piridoksin

b-Adrenerjik antagonistler (b- blokerler)	Glukagon	Methemoglobinemi	Metilen mavisi
Kumadin (benzer yapıda rodentisitler)	Vitamin K 1	Opioidler	Nalokson
Siyanür	Hidroksikobalamin, Sodyum nitrit, sodyum tiyosülfat	Organofosfat insektisitler	Atropin, Pralidoksim
Digoksin	Digoksin immun Fab	Trisiklik antidepresanlar	Sodyum bikarbonat
Etilen glikol	Fomepizol, Etanol	Demir	Desferoksamin

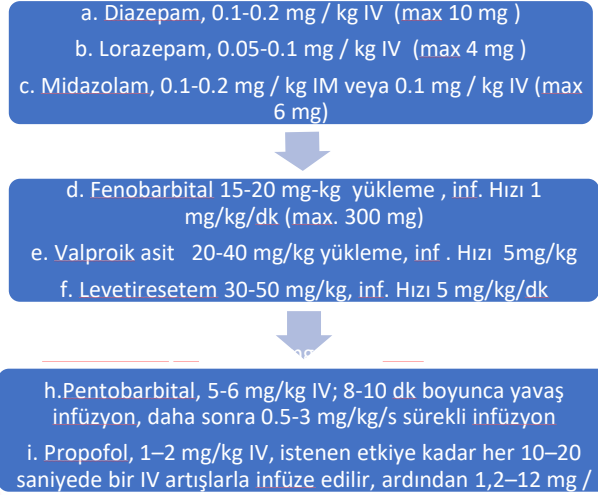
Kardiyovasküler komplikasyonların eşlik ettiği zehirlenmelerde toksinin tanımlanması, spesifik müdahale yoluyla tedaviyi basitleştirebilir. Toksik madde bilinmiyorsa, ilk müdahale intravasküler hacmi korumak için intravenöz salin/RL verilmesinden oluşur. Bununla birlikte, intravasküler hacim dikkatli bir şekilde düzeltilmelidir, çünkü aşırı sıvı yüklemesi, hepatomegali, pulmoner ödem, jugular ven distansiyonu veya kardiyomegali gibi yüklenme bulgularına, hayati belirtiler ve doku perfüzyonu gelişmeden yol açabilir.

Aritmi, kardiyovasküler ilaç zehirlenmesinde sık görülen bir komplikasyondur. Disritmi, kalbin elektrik iletim sisteminin doğrudan etkilenmesi, miyokard hücreci boyunca elektriksel membran potansiyelinin değiştirilmesi veya elektrik iletim sisteminin sinir sistemi yoluyla dolaylı olarak bozulması ya da elektrolitik ve metabolik bozukluklar nedeniyle meydana gelebilir. Bilinmeyen toksik maddenin yutulmasına bağlı bradikardi, destekleyici tedavi ile yönetilir. Hipotermik hastalarda sinüs bradikardisi olabilir, hastanın ısıtılması gerekir. Bradikardiyi düzeltmek için atropin veya epinefrin gibi pozitif inotropik ajanlar kullanılır. Toksik ajan bilindiğinde, toksik etkileri antidot uygulaması ile antagonize etmektir. Vagal refleks ile oluşan bradikardide, atropin tercih edilen tedavidir. Yanıt vermeyen sinüs bradikardisi, kavşak veya ventriküler bradikardiler için izoproterenol kullanılabilir (12).

Taşikardiler zehirlenme vakalarında sık olarak kaşımıza çıkmaktadırlar. En sık olarak sinüs taşikardisi görülmekle birlikte, supraventriküler taşikardi ve ventriküler taşikardi ve fibrilasyon görülebilir. Sinüs taşikardisinde sebebe yönelik tedavi ilk tedavi seçeneğidir. SVT tedavisinde ise, ilk önce vagal manevra uygulanması sonrasında adenoazin 0.1 mg/kg iv uygulanması; 2. Ve tekrarlayan dozlarda 0.2 mg/kg uygulanması, yanıt alınamayan vakalarda 0,5-1 j/kg kardiyoversiyon uygulanması gerekir. Toksik ventriküler taşikardi tedavisinde olası elektrolit ve asit-baz dengesizliğinin düzeltilmesi gerekir. Monomorfik VT de, hastanın durumu stabilse, ilk önce amiodaron 5 mg/kg iv veya prokainamid 15 mg/kg uygulanabilir. Torsade de pointes' te tercih edilen tedavi magnezyum sülfattır (Pediatrik doz 25-50 mg/kg). Çift yönlü ventriküler taşikardi ciddi dijital toksisitenin ayırt edici özelliğidir ve FAB antikoları ile derhal spesifik antidot tedavisine başlanmalıdır (13).

Yoğun bakımdaki toksik kaynaklı konvülsiyonlar, zehirlenen bir çocuğun tedavisinde kontrolü zor olan temel bir sorundur. Konvülsiyonlar morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Genellikle generalize tonik/klonik nöbetler intox hastalarda daha sık görülmektedir. Nöbetler tekrarlayıcı veya status epileptikusa yol açabilecek vasıfta olabilir. Konvülsiyon ve zehirlenmenin sinerjik etkisi ile O₂ tüketiminde artışa ve serebral iskemiye yol açabilir. Bu nedenle, zehirlenme kaynaklı nöbetlerin agresif bir şekilde yönetilmesi, beyin hasarını önlemek için kritik öneme sahiptir (14). Nöbet krizlerini yönetmedeki ilk öncelik, beyne yeterli O₂ akışının sağlanmasıdır. İntox konvülsiyonlar için 1. basamak tedavide seçilecek olan antikonvülzan ilaç, kısa etkili benzodiazepinlerdir. (diazepam, lorazepam veya midazolam). BZ yanıt alınmayan durumlarda Fenobarbital, Valproik asit kullanımı nöbetlerin kontrolünü sağlayabilir. Toksik uyarım ile gerçekleşen nöbetlerde fenitoin tedavisi daha az etkili olmaktadır. Nöbetler belirtilen ilaçlarla

durdurulamazsa, midazolam, sodyum tiyopental veya propofol infüzyonu kullanılır (15).



Renal komplikasyonlarda ana tedavi yaklaşımı böbrek yetmezliğini önlemez. Spesifik zehirlenmelerde antidot uygulanması (Asetaminofen toksikasyonunda: N-asetilsistein; ağır metal [civa, kurşun, nikel] toksikasyonunda: dimercaprol (BAL) ile şelasyon) rabdomiyoliz durumlarında hidrasyonun sağlanması gerekir. Kullanılan mailerde idame potasyumun gerekmedikçe kullanılmaması önerilir. Olası hiperkalemi durumunda tedavi verilmesi gerekir. Üremik hastalarda renal tubüllerde birikebilecek olan magnezyum, fosfat veya sodyum içeren ilaçların tedavide kullanımından kaçınmak gerekir. Gerektiğinde ekstrarenal tedavi teknikleri Ekstrakorporeal Tedaviler (EXTRIP) (hemodiyaliz, hemoperfüzyon, hemofiltrasyon ve albümin diyalizi) uygulanabilir (16).

Toksikasyonlara bağlı hepatik komplikasyonlardaki temel tedavi amacımız fulminan hepatiti engellemek ve uygun vakalarda n-asetilsistein (NAK) tedavisinin başlanmasıdır. Başlangıçta 4-6 saat arayla, daha sonra günlük olarak elektrolitler, aminotransferazlar, bilirubinler, GGT, LDH, serum glikoz, protrombin zamanı, amonyak takibi yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyonun gösteren testlerinin bozukluğuna ek olarak, asidoz ve böbrek fonksiyon bozukluğu, kötü prognozu gösterir. Hepatik diyaliz sistemleri moleküler

adsorban resirkülasyon (MARS) ve fraksiyonel plazma ayırma ve emilim (Prometheus) sistemi gerekli vakalarda kullanılabilir. Karaciğer nakli uygun endikasyonlarda yapılabilir (17).

Hastadaki elektrolit problemleri ve metabolik bozukluklar mevcut tedavi protokolleri içerisinde diğer yoğun bakım hastalarında olduğu gibi tedavi edilmesi gerekmektedir. Anafilaksi gibi durumlarda acil olarak tedavi etmek gerekir. Tedavinin başlangıcında hastanın vital bulgular yönünden değerlendirilmesi, solunum yolunun açılması ve bacakları yukarıda olacak şekilde sırtüstü yatırılması (trandelenburg pozisyonu) gerekir. Tedavisinde 0.01 mg/kg/ im adrenalin uygulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Lee J, Fan NA, Yao TC, Hsia SH, Lee EP, Huang JL, et al. Clinical spectrum of acute poisoning in children admitted to the pediatric emergency department. *Pediatrics and Neonatology*. 2018;1-9. DOI: 0.1016/j.pedneo.2018.04.001
2. Even KM, Armsby CC, Bateman ST. Poisonings requiring admission to the pediatric intensive care unit: A 5-year review. *Clinical Toxicology (Philadelphia, PA)*;52(5):519-524. DOI: 10.3109/15563650.2014.909601.
3. Nazan Ülgen Tekerek, Adem Dursun, Başak Nur Akyıldız. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2016; 3: 21-26
4. McKay CA. Toxin-induced respiratory distress. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014;32(1):127-147. DOI: 10.1016/j.emc.2013.09.003
5. Madden MA. Pediatric toxicology: Emerging trends. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2015;4:103-110. DOI: 10.1055/s-0035-1556753
6. Kirk MA. Use of the intensive care unit. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw Hill Medical; 2011. pp. 148-154
7. de Lange DW. Treatment of acute respiratory distress syndrome in the poisoned patient. In: Brent J, Burkhardt K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, White J, editors. *Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017. pp. 359-384
8. Ahmad J, Ahmed K, Gattoo IA, Mir MY, Maqbool M, Baba AR. Non traumatic coma in children: A prospective observational study. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2015;2(2):77-84. DOI: 10.5455/2349-3291.ijcp20150504
9. McKay CA. Toxin-induced respiratory distress. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014;32(1):127-147. DOI: 10.1016/j.emc.2013.09.003
10. Gorguner M, Akgun M. Acute inhalation injury. *Eurasian Journal of Medicine*. 2010;42:28-35. DOI: 10.5152/eajm.2010.09
11. Joshi P, Ross MP. Intensive care pediatric poisoning cases. In: Brent J, Burkhardt K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, White J, editors. *Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017. pp. 205-222
12. Konca C, Yildizdas RD, Sari MY, Yükselmis U, Horoz OO, Yilmaz HL. Evaluation of children poisoned with calcium channel blocker or beta blocker drugs. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2013;48:138-144. DOI: 10.4274/tpa.133.
13. Karturi SP, Gudmundsson H, Akhtar M, Jahangir A, Choudhuri I. Spectrum of cardiac manifestations from aconitine poisoning. *HeartRhythm Case Reports*. 2016;2(5):415-420. DOI: 10.1016/j.hrcr.2016.05.007
14. De Paepe P, Lemoyne S, Buylaet W. Disorders of consciousness induced by intoxication. *Neurologic Clinics*. 2012;30:359-384. DOI: 10.1016/j.ncl.2011.10.003
15. Finkelstein Y, Hutson R, Freedman SB, Wax P, Brent J. Drug-induced seizures in children and adolescents presenting for emergency care: Current and emerging trends. *Clinical Toxicology*. 2013;51:761-766
16. Bauchman TE, Ferris ME. Management of toxic ingestion with the use of renal replacement therapy. *Pediatric Nephrology*. 2011;26(4):535-541. DOI: 10.1007/s00467-010-1654-3
17. Gugelmann H, Benowitz N. Cardiac conduction and rate disturbances. In: Brent J, Burkhardt K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, White J, editors. *Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017. pp. 475-508



Aksaray Üniversitesi

TIP BİLİMLERİ

DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Journal homepage: www.asujms.com

Aksaray, Türkiye

Çoklu İlaç Zehirlenmelerinde İlaç Etkileşimleri

Uzm. Dr. Asiye CEYLAN

1-Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

ÖZET

Çok sayıda ilaç alarak meydana gelen intoksikasyonlarda tanı ve tedavi yönetimi zordur. Bu yayında çoklu ilaç intoksikasyonlarının yönetimindeki zorluklara dikkat çekmeyi amaçladık. Bu gibi hastaların takip ve tedavi prensiplerini örneklerde özetledik.

Anahtar kelimeler: intoksikasyon, çoklu ilaç, ilaç etkileşimi

ABSTRACT

It is difficult to manage the diagnosis and treatment in case of multipl drug intoxication. In this report we aimed to emphasize that the management of multipl drug intoxication is diffucult; and summarized the principles of the treatment and management of such patients by examples.

Keywords: intoxication ,multidrug, drug interaction

Giriş

Zehirlenme; hayati fonksiyonları bozan ve bazen de yaşamı tehdit eden maddelerin vücuda solunum, dolaşım, ağız, deri ve benzeri yollardan alınması sonucu organizmanın zarar görmesine denir. Paraselsus(1493-1541) "Tüm maddeler zehirdir. İlacı zehirden ayıran dozudur." diyerek zehirlenmelerde doz kavramını ilk kez dile getirmiştir (1,2). Ülkemizde ve dünyada acil servise sık başvuru nedenlerinden birisi zehirlenme vakalarıdır. Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği (American Association of Poison Control Centers: AAPCC)'nin 2003 de yayınladığı rapora göre; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tüm zehirlenmeler içinde en fazla maruz kalınan ilaçların analjezik ilaçlar olduğu (% 13,7) bunu sedatif, hipnotik, antişikotik ilaçlar 'ın (% 10,5), temizlik maddeleri (% 9,6) ve antidepresan ilaçlarla (% 8,1) olan zehirlenmelerin izlediği saptanmıştır. Hastaneye yatış hızının ise binde 1, 5 olduğu aynı raporda bildirilmiştir (3). Ayrıca 27 zehirlenmeden bir tanesi trisiklik antidepresanlarla olmaktadır (4). Zehirlenmelerin özellikle 0-6 yaş grubu çocuklarda görülmesi ve çoğunda ilacın akut ve kazayla alınması, zehirlenmenin tek bir ajanla olması dikkat çekicidir (5.) ABD'de her yıl 4-5 milyondan daha fazla zehirlenme vakası gözlenirken, Hollanda'da yılda 10.000 den fazla zehirlenme olgusu zehir danışmaya başvuruda bulunulduğu bildirilmiştir. Zehirlenmeler hayatın ilk yıllarında ebeveynler tarafından verilen ilaçlar, 2-3 yaşlarında evde kullanılan temizlik maddeleri, 3-5 yaşlarında ise evde bulunan ilaçlarla olduğu bildirilmiştir. Daha ileri yaşlarda ise intihar amaçlı ilaç zehirlenmeleri daha sıktır (6) . Flomanbaum'a göre yetişkin zehirlenmelerinin yarısı birden çok ilaçla olmaktadır (7). Karcioğlu ve ark 2002 de yaptığı bir çalışmada zehirlenmelerin %46,4 ü çoklu ilaçlarla gerçekleştiğini tespit edilmiştir (8). Pekdemir ve ark 'nın yaptığı bölgesel çalışmada ise olguların %62 sinde tek ilaç etken, %32 de çoklu ilaç ile zehirlenmeye rastlanmıştır (9). Kekeç ve ark yaptığı çalışmada %47,6 da 2 ilaç etkileşimi ile zehirlenme tespit edilirken %0,3 de 9 dan fazla ilaç etkileşimi ile zehirlenme bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada çoklu ilaç kullanımı ile birlikte koroziv madde, organofosfat , alkol gibi kimyasal maddelerinde zehirleyici ajan olarak kullanılmış olmasına da dikkat çekilmiştir (10). MC mahon ve ark yaptığı çalışmada zehirlenmelerde ortalama ajan sayısının

2-3 olduğu bildirilmiştir (11).Özköse ve Ayaoğlu çalışmalarında en sık antidepresan ilaçlarla ve psikoaktif ilaçlarla zehirlenme olduğunu bildirmiştir(12). Zehirlenme ilgili yapılan çoğu çalışmada kadınlarda görülme oranı daha yüksek bulunmuştur (7,9,10).

İlaç etkileşimi; besinlerin, besin desteklerinin, formülasyondaki yardımcı maddelerin, çevresel faktörlerin, diğer ilaçların veya hastalıkların, hastanın ilaca olan cevabını değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir. İlaçlar arası etkileşimler (ilaç-ilaç etkileşimi) yararlı veya zararlı olabilmektedir. Hastaneye yatış gerektiren advers ilaç reaksiyonlarının % 10-20'sine neden olması ve bu durumun önlenilebilir olması nedeni ile zararlı ilaç-ilaç etkileşimleri önemlidir(13) . İleri yaş ve reçete edilen ilaçların sayısı ile olası ilaç-ilaç etkileşimlerinin sıklığı arasındaki güçlü ilişkiden dolayı özellikle yaşlı hastalar bu duruma daha duyarlıdır. İlaç-ilaç etkileşiminin nasıl oluştuğunun ve bunun nasıl yönetileceğinin bilinmesi, klinik uygulamanın önemli bir bölümüdür. Rastgele ilaç kullanımının zararı artık birçok insan tarafından bilinmekle birlikte çoklu ilaç kullanımının doğurduğu sonuçlar henüz hekimler tarafından bile yeterince anlaşılammıştır(14).

İlaç etkileşimlerine neden olan ilaçlar dört gruba ayrılabilir.

Sitokrom p450 inhibitörleri	omeprazol, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, eritromisin, klaritromisin, rifampin, sigara,insülin, etanol (akut kullanımda), izoniazid, deksametazon, sex steroidleri
Sitokrom p 450 indükleyicileri	Siprofloksasin, simetidin, izoniazid, oral kontraseptifler, tolbutamid, azol fungaller, etanol(kronik

	kullanımında)trisiklik antidepressanlar
HMG-CoA (hidroksimetil glutaril koenzim A) redüktaz inhibitörleri	Lovastatin simvastatin HMG CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte alındığında ciddi klinik yanıtla neden olurlar. Niasin eritromisin siklosporin diazem ile alındığında myopatiye yol açarlar. Azol grubu antifungallerin, SSRI ların, diltiazem ve grefurt suyunun metabolizmasını inhibe ederler. Bu ilaçlarla Monoterapi daha güvenlidir.
Terapötik indexi dar olan ilaçlar	Sedatif olmayan antihistaminikler, antiaritmikler, uzun etkili benzodiazepinler, ergotaminler , kuarin türevi antikoagülanlar, oral kontraseptifler

Tablo 1

En sık rastlanılan ciddi ilaç etkileşimlerinden bahsedilecek olursa ;

Sedatif olmayan antihistaminikler

Terfenadin ve astemizol karaciğerden ilk geçiş eliminasyonuna en fazla uğrayan ön ilaçlardır. Metabolize olmamış formları kinidin benzeri etkiyle kardiyotoksikiteye neden olurlar. Bu yüzden CYP3A4 inhibisyonu yapan (ketakonazol, itrakonazol, omeprazol, fluoksetin, fluvoksem, nefazodon ve yüksek doz kinin 430mg /gün den fazla) ilaçlarla kullanıldığında "torsades de pointes"denilen kardiyak repolarizasyonda değişiklik ve QT uzamasıyla karakterize ölümcül sonuçlanacak aritmilere neden olabilirler. Loratadin ile kullanımında santral sinir sistemi yan etkilerinde artış gözlemlenir. Loratadin ve terfenadinde kardiyotoksikiteye rastlanmaz (15).

Makrolid antibiyotikler

Klaritromisin ve eritromisin en güçlü CYP3A4 inhibitörleri olup bu enzimle metabolize olan ilaçların (terfenadin, astemizol, sisaprid, teofilin) metabolizmalarını inhibe ederler. Eritromisin terfenadinin metabolizmasını uzatarak QT uzamasına ve ölümcül aritmilere neden olabilir. Varfarin ve karbamazepinin metabolizması eritromisin tarafından inhibe edilebilir. Klaritromisinle ilgili böyle bir etkileşim bilgisine rastlanmamıştır. Azitromisin de makrolid grubu antibiyotiklerle kullanımı güvenli olduğu düşünülmektedir. (16)

Teofilin

CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla (siprofloksasin, enoksasin, eritromisin, klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, simetidin, omeprazol, kinidin, nefazodon, fluoksetin, fluvoksamin ve sertralini) teofilin dozu azaltılmadan kullanılırsa kullanılırsa toksisiteye neden olur . Teofilinin düşük dozda 5-7 gün beraber kullanımında fatal olgu bildirilmiştir.

Varfarin

Varfarin CYP2C9 izoenzimi ile metabolize olur ve pek çok ilaç ile etkileşime girer. Antibiyotiklerin neredeyse hepsi barsak florasını inhibe ederek K vitaminin üretimini azaltırlar ve varfarinin etkilerini potansiyalize ederler. Bazı antibiyotikler (siprofloksasin, klaritromisin, eritromisin, metronidazol, TMP-SMX9) varfarin metabolizmasını inhibe ederek kanamalara neden olurlar (17). Asetaminofen günde 2g dan fazla bir haftadan uzun süreyle alınır varfarine hipotrombopenik yanıtı artırır (18). Aspirin 75-100 mg alındığında minör kanamalara, 2-4 gr alındığında majör kanamalara neden olur. Nonsteroidantiinflamatuvar (NSAID) lar varfarini plazma albüminine bağlandığı kovarak kanama ihtimalini artırabilir. Antiepileptik ilaçlarla birlikte alındığında varfarinin etkisi azalır. Ancak antiepileptikler kesildiğinde etkisi artarak kanamaya neden olabilirler (19) .

Antiepileptik ilaçlar

Fenobarbital valproik asidin metabolizmasını artırır. Fenobarbital düzeyini %80 azaltmak gerekir. Simetidin valproik asidin ve fenitoinin yarılanma süresini uzatır.

Lityum

Tiazid türevi diüretikler, NSAID, ACE inhibitörleri Na dengesini değiştirerek tübüllerden lityumun emilmesini artırarak toksisitesini artırabilir. Bu ilaçlarla birlikte kullanımında dozu %50 azaltılmalıdır.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Çok yaygın kullanılan antidepressan ilaçlardır. P450 enzimleri tarafından inhibe edilirler. Trisiklik antidepressan (TAD) ilaçlarla kullanımında toksisiteye yol açarlar. Serotonin sendromuna yol açabilirler. Anksiyete, konfüzyon, ajitasyon, hiperrefleksi, miyoklonus, hipertermi gözlemlenir. Monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleriyle kullanımında ölüm bildirimleri mevcuttur. 12 yaşında bir çocukta eritromisin ile kullanımında serotonin sendromu bildirilmiştir. (20)

ZEHİRLENME OLGULARINDA ALINAN İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Ülkemizde akut zehirlenme nedeniyle acil servise başvuranlar %0,45-1,5 oranındadır. Acil servise başvuran olguların büyük çoğunluğunu özkıyım nedeniyle ilaç alan olgular oluşturmaktadır (21) . Akgün ve arkadaşlarının acil servise başvuran intoksikasyon olgularını konu alan çalışmalarında en sık santral sinir sistemi etkileyen ilaçların kullanıldığı tespit edilmiştir. Tekli ilaç zehirlenmeleri %87,7 oranında olup en çok santral sinir sistemini etkileyen ilaçların kullanımıyla gelişmektedir. Bunların da %65'ini antipsikotikler ve antidepressan ilaçlar oluşturmaktadır. Bunu %15 ile NSAID ve analjeziklerle intoksikasyonlar izlemektedir (22). Köse ve arkadaşlarının çalışmalarında ise antidepressanlarla intoksikasyonlar % 35,3 oranında tespit edilirken analjezikler için bu oran %17,6 olarak tespit edilmiştir (23). Dağlı arkadaşlarının çalışmalarında ise bu oranlar analjezikler için %25,4 antidepressanlar için %20, antipsikotikler için % 12,1 olarak bildirilmiştir (24). Çanakçı ve arkadaşlarının çalışmasında en sık neden özkıyım amaçlı ilaç alımları (%88,8) olarak tespit edilmiş olup kadın vaka oranı %78 idi. Etiyolojide en sık neden %74 ile tıbbi ilaçlar % 12,96 oranında tarım ilaçları bildirilmiştir. Mortalite %3,7 olup ortalama Glaskow koma skalası (GKS) 13,1 apachi 2 skorlarının 5,88 düzeyinde olduğu saptanmıştır. İlaçlarla birlikte alkol alımı , düşük GKS ve yüksek yoğun bakım scoru yüksek mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (25) .

Akgün ve arkadaşlarının çalışmalarında çoklu ilaç zehirlenmeleri %7 oranında tespit edilmiş (22). Füller arkadaşlarının çalışmasında çoklu ilaç ile zehirlenme başvuruları %50 nin üstünde iken Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında %4 olarak tespit edilmiştir.(26, 27) Kaya ve ark çalışmasında olguların

%80 i kadın ortalama yaş 23,6 olarak tespit edilmiştir . En sık zehirlenme nedeni pestisidler iken en sık ilaç etkeni %32 oranında antidepressanlar(sıklıkla amitriptilin) olarak tespit edilmiştir. Hastaların %62 de mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulmuştur. Hastaların %85 i taburcu edilirken %4 oranında sevk edilmiş %11 hasta kaybedilmiştir (26). Çanakçı ve arkadaşlarının çalışmasında %78 i kadın %22 si erkek ve ortalama yaş 22 olarak bildirildi. Özayar ve arkadaşlarının çalışmasında çoklu ilaçlarla zehirlenme %43,6 olarak bildirildi (28). Toptan ve ark analizinde olguların %56,7 si erkek ve yaş ortalaması 32 olguların %84,6 sı intihar amaçlı %13,6 sı kaza ile ilaç alımı olarak bildirilmiştir. İlaçlardan en sık parasetamol ve amitriptilin alımı gözlenirken mortaliteyi artıran neden olarak ilaçlara ek olarak metil alkol alımı belirtildi. All ve ark analizinde %46,3 oranında kaza ile ilaç alımı %53,7 oranında intihar amaçlı ilaç alımı olduğu tespit edilmiştir. Olguların %13,6 da ilaçlara ek olarak alkol de alındığı tespit edilmiş. Olguların %88,2 de GKS 15 iken %2 de 10 olarak belirtilmiştir(29). Özköse ve ark çalışmasında etiyolojide birinci sırada ilaçlar, ikinci sırada karbonmonoksit(CO) ve üçüncü sırada besinlerle olan zehirlenmeler tespit edildi (12). Kavala ve ark çalışmasında ilaçlar birinci sırada besin ve co diğer etiyolojik nedenler olarak bildirildi(30). Yılmaz ve ark çalışmasında akut zehirlenme başvurularında 1. Sırada ilaçlar 2. Sırada gıda zehirlenmeleri ve üçüncü sırada mantar bildirilmiştir (31). Ok ve ark çalışmasında ilk sırada ilaçlar ikincisırada organik fosfor ve koroziv madde tespit edilmiştir(32).Toptan ve arkadaşlarının analizinde olguların %42,4 ü kadındır. Ortalama yaş 32 mortalite %13,5 olarak bildirildi. Olguların %86,4intihar amaçlı ilaç zehirlenmeleri %13,6 sı kaza ile zehirlenmedir. Kaza ile zehirlenmelerin hepsi ilaç dışı etkenler(alkol,mantar,çatapat). Olguların %60,8 'i tek ilaçla iken %27,4 'ü çoklu ilaç zehirlenmesidir. %5,8 de eroin tespit edilirken bir hastada da fare ilaç zehirlenmesi olarak kayıt edilmiştir. Olguların %94,9u oral yolla zehirlenme 3 olguda iv yolla zehirlenme gerçekleşmiştir (33).

Literatür genel olarak tarandığında acil servislere akut zehirlenme nedeniyle başvuruların çoğunlukla özkiyim nedeniyle olduğunu ,çoğunlukla kadınlarda ve genç yaşlarda olduğunu görmekteyiz. Bölgesel farklılıklar ,epidemiolojik ve sosyoekonomik etkenlerinde etiyolojide rol oynadığı izlenmektedir. Kazzara zehirlenmelerin büyük çoğunluğu tarımsal ilaç ve kimyasallere maruz kalmakla gerçekleştiği dikkati çeken bir noktadır.

Zehirlenmeyle ilgili bir derlemede gelişmiş ülkelerde özkiyim amacıyla sıklıkla yüksek doz ilaç kullanımı (analjezikler ve özellikle antidepressanlar) alınırken mortalitenin %0,5 olduğu bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise en sık tarımsal ilaçlar ve pestisidler ile zehirlenmeler görülür ve %20 oranında mortal seyrettiği bildirilmiştir(34). Bu vakaların sağlıklı ve genç bireyler olması ayrıca dikkat çeker ve önem arzeder. Dünya Sağlık Örgütü yılda 3 milyon pestisid zehirlenmesi bildirimini yapmaktadır bunların 2 milyon kadarı özkiyim amacıyla alımlardır ve yaklaşık 220000 olgununda öldüğü tahmin edilmektedir. Pestiside bağlı zehirlenmeler için acil serviste ve yoğun bakımlarda alınan önlemlere ek olarak kullanılan kimyasallerin değiştirilmesi konsantrasyonlarının azaltılması gibi önlemlerde WHO tarafından önerilmektedir (35).

Hastaneye başvuru süresinin uzaması , ilaçlara ek olarak alkol alınmış olması ,başvuru anında düşük GKS, yüksek apachi 2 scoru mortaliteyi artırmaktadır. Zehirlenme nedeniyle acil servise başvuran hastaların yoğun bakımda tedavi edilme oranı Norveç 'te 5 hastaneyi içeren bir gözlemsel çalışmada %49 olarak bildirilmiştir(36).

Kavalcı ve ark analizinde olguların %76 sının ayaktan tedavi alırken %28 inin yatarak tedavi edildiği bildirilmiştir(30). Gökben ve ark analizinde olguların %87 si yoğun bakımda yatarak tedavi edildiği bildirilmiştir(37). Ok ve ark analizinde %62 si ayaktan tedavi ile taburcu edilirken %26 'sı yoğun bakımda tedavi edildiği bildirilmiştir(32).

Akgün ve ark analizinde akut zehirlenme olgularında şen sık karşılaşılan şikayetler şuur bulanıklığı,uykuya eğilim, kasılma, baş dönmesi gibi santral sinir sistemi bulguları (%75,7) iken bulantı, kusma gibi GIS bulguları olguların %24,3 ile ikinci sırada yer almaktadır (22).

Akut zehirlenmeler de tedavinin asıl ve ilk hedefi yaşamsal bulgularla ilgili tehditleri ortadan kaldırmak, hastada ortaya çıkan semptom ve patolojik durumları düzeltmek şikayetlerini azaltmak destek tedavinin temelini oluşturur. Aktif kömür, mide lavajı , etken ilacın bilinen antidotu varsa kullanımı tedavinin ilk basamağıdır. Hastanın yatırılması ya da taburculuğu ile ilgili kararları ilacın olası etkileri ve klinik durum belirler. Hastanın bilincindeki bozukluk, hemodinamik anstabilite, laboratuvar bulgularında anormallik, gecikmiş ya da uzun etkili ilaç over dozları yatarak izlenmelidir. Şikayetler labaratuvar bulgular ve klinik tabloya göre belli algoritm oluşturularak tedavi çizelgesi oluşturulmalıdır. Hastanın ayaktan yada yatarak tedavi edileceği , ne kadar süreli gözlem yapılacağı mekanik ventilasyon gereksiniminin olup olmayacağına hızla karar verilerek tedavi başlatılmalıdır. Renal yetmezlik, inotropik ajasi desteği ihtiyacının olması , solunum ve dolaşım yetersizliği olan zehirlenme olgularında ve başvuru süresi ile alım arasındaki sürenin uzadığı metil alkol zehirlenmelerinde mortalitenin daha sık olduğu analizlerde belirtilmiştir (36,38,39,40).

ÇOKLU İLAÇ ALIMLARINDA GENEL YAKLAŞIM

İlaç alımı şüphesiyle acil serviste değerlendirilen hastalar hızlı bir şekilde değerlendirilmeli, olası etken ilaçlar saptanmalı ve tedavi algoritması başlatılmalıdır. İlk değerlendirmede havayolu güvenliğinin olup olmadığı saptanmalı , sistemik değerlendirmede dolaşım ve solunum desteğine öncelik verilmelidir. Glaskow Koma Skalası 8 in altında olan olgular, şuur bozukluğu nedeniyle koruyucu refleksleri kaybolmuş hastalarda mide lavajı esnasında kusma olabileceğinden öncelikli olarak endotrakeal entübe edilerek hava yolu güvenliği sağlanmalı aspirasyondan korunmalıdır. Sıvı kaybı değerlendirilmeli hızlıca intravenöz hidrasyon sağlanmalıdır. Olası aritmiler ve kardiyak patolojilere yönelik erken saptama amacıyla başvuru anında EKG çekilmelidir. Hastanın kan basıncı nabızı periferik O2 saturasyonunda anormallik varsa destek tedavi ile hızlıca düzeltilmelidir(41,42,43). Ayrıntılı tıbbi hikaye alınmalı hasta ile iletişim kurulamıyorsa yakınları ve gereğinde aile hekimi sorgulanmalıdır. Fizik muayene ,tıbbi hikaye ve labaratuvar testleri olası etkenler konusunda yol gösterici olabilir. Alınan ilaçların yada maddenin miktarı maruz kalma süresi , alınma yolu , acile geliş süresi klinik prognozu etkiler. Fizik muayene tamamlandıktan sonra şuur durumu pupillerin büyüklüğü , refleksler değerlendirilerek herhangi bir toksik sendroma uyup uymadığının belirlenmesi hızlı tanı ve tedaviyi kolaylaştırır (44,45).

TOKSİK SENDROMLAR

Aynı farmakolojik etkiye sahip ilaç gruplarının meydana getirdiği belirti ve bulgulardır.

ANTİKOLİNERJİK SENDROM

Şuur değişiklikleri cilt ve mukozalarda kuruma , pupillerde midriazis ,taşikardi ,idrar retansiyonu gelişmesi gözlenir. Sıklıkla antidepressanlarla, atropin, bazı antihistaminiklerle , nöroleptik ilaç zehirlenmelerinde görülür (45).

KOLİNERJİK SENDROM

Kolinerjik sendrom çoğunlukla organofosfat,karbamat grubu pestisitler ve bazı mantar türlerinde görülür. Pupillerde myozis bradikardi sekresyonlarda artış defekasyon ürasyon artışı ve fasikülasyonlar gözlenir (45).

OPIOİD SENDROM

Opioid benzeri eroin morfin gibi maddelerin fazla miktarda alımında gözlenir. Myozis ,solunum depresyonu , SSS depresyonu , bradikardi , hipotermi gözlenir.(45)

SEMPATOMİMETİK SENDROM

Amfetamin kokain gibi uyarıcı maddelerin sempatomimetik sistemi uarması sonucu ajitasyon, terleme, midriazis, taşikardi,ateş, hipotansiyon gözlenir.

Bu sendromlar dışında salisilat zehirlenmesinde şuur değişiklikleri kulak çınlaması takipne,taşikardi solunumsal alkaloz alkaloz, metabolik asidoz ortaya çıkar. Meperidin ve bazı antidepressan ilaç gruplarının (SSRI, MAO inhibitörleri v.b.) meydana getirdiği serotonerjik sendromda, şuur durumu değişikliği, ateş reflekslerde artış artmış kas tonusu gelişebilir. insülin ve oral antidiyabetiklerin alımı sonrasında gelişen hipoglisemik sendromda şuur bulanıklığı taşikardi , terleme ve hipertansiyon görülür.(45)

Bunların yanında toksik maddelerin oluşturabileceği metabolik etkilerin tesbitinde kan gazı da yol göstericidir. Periferik O2 saturasyonu izlemide yol gösterici olsada CO ,siyanür zehirlenmesinde yanıtlanabileceği akılda tutulmalıdır (46,47).

GENEL TEDAVİ İLKELERİ

Emilimin Engellenmesi

Zehirlenme yoluna göre emilimin engellenmesi için alınacak önlem değişebilir. Solunum yoluyla zehirlenmede solunum desteği esasken, cilt yoluyla zehirlenmelerde kıyafeti uzaklaştırmak vücudu yıkamak esastır. Oral alınan zehirlerde mideden mekanik olarak uzaklaştırmak, barsakta bağlamak yada mideden emilimini engellemek esastır.

Toksik Maddenin Vücuttan Uzaklaştırılması

Oral yolla olan zehirlenmelerde mideden toksini uzaklaştırmak, toksine maruziyet süresini azaltmak esastır (46).Kusturma ve mide lavajı uygulanan yöntemlerdir. Kusturma zehirlenme sonrası ilk yarım saatte anlamlıdır.Kusturma asid yada koroziv madde alımlarında, 6 aydan küçük çocuklarda bilinci açık olmayan olgularda uygulanmamalıdır. Mide lavajı ilk bir saatte yapıldığında anlamlı miktarda madde uzaklaştırılmasını sağlayabilir.

Kimyasal Bağlayıcı Maddelerle Vücuttan Uzaklaştırma

Aktif kömür: Odun petrol gibi organik maddelerin buhar, hava veya karbondioksit ile 600-900 dereceye kadar ısıtılarak aktive edilmesi, organik asitlerin yıkanması ve kurutulmasıyla elde edilen bir üründür. Zehirlenme olgularında kullanım nedeni yüksek yüzey alanıyla toksini bağlayarak emilimini azaltarak ölüm ve komplikasyon olasılığını azaltır.Etkili olması için zehirle direk temas olmalıdır (48). Aktif kömür, zehir maddenin enterohepatik dolaşımını azaltmak ve gastrointestinal sistemden emilmeye devam eden metabolitlerinin uzaklaştırmak amacıyla , trisiklik antidepressanlar, karbamazepin, teofilin, diazepam, dapson, fenobarbital, fenitoin, salisilat, dijital, kinin zehirlenmelerinde doz tekrarı gerekebilir(49).Çocuklarda 1-2 g/kg erişkinde 50-100 gr verilmelidir.

Kolestiramin: Anyon değiştirici bir reçine olup kalp glikozidlerinin ortadan kaldırılmasını sağlar. Aspirin, parasetamol gibi zayıf asid ilaçları bağlayarak emilimini azaltır.

Katartik ilaçlar : Dışkınsıvulu kalmasınısağlayarak barsaklardan istem sıvılaşmasını sağlarlar. Sıvı elektrolit dengesizliğine yol açabileceğinden yaşlılarda ve çocuklarda kullanılmamalıdır.

Tüm Barsak İrrigasyonu: Beşyüz ml/saat polietilen glikol elektrolit-lavaj solüsyonunun (PEG-ELS)oral yolla yada nazogastrik sondadan verilerek rektumdan temiz sıvı gelinceye kadar uygulanması şeklindedir. Yüksek miktarda alınan zehirli maddeler, geç salınımlı ilaçlar, demir, lityum ve kurşun gibi aktif kömürün bağlayamadığı etkenlerin zehirlenmelerinde etkilidir (49).

Zorlu Diürez: Böbrekten atılan maddelerle olan zehirlenmelerde hastanın idrar çıkışının artırarak zehirin atılmasının artırma işlemine zorlu diürez denir. Hastanın günlük sıvı ihtiyacından fazlası yüklenerek normalde 0.5-2 ml/kg/saat olan idrar miktarının 3-8 ml/kg/saate çıkması hedeflenir (49).

İdrarın alkalizasyonu: Zayıf asit özelliğindeki ilaçlar fizyolojik ph da atlamazken alkali ph da idrarla atılır. Salisilat fenobarbital gibi zayıf asid özellikteki ilaçlarla olan zehirlenmelerde 1-2 mEq/kg) NaHCO3 verilerek idrar pH'sını alkalileştirilip iyon tuzları mekanizmasıyla atılım artırılır. İdrar pH'sı 7.5-8.0 arasına getirilmelidir. Alkalizasyonun riskleri konjestif kalp yetmezliği , akciğer ödemi, metabolik asidoz ve hipokalemidir (47) .

Hemodiyaliz ve Hemoperfüzyon: Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon yöntemleri invaziv işlemler olduğundan sadece hayati tehdit eden bazı zehirlenmelerde kullanılmaktadır. Zehir 500 dalton dan daha ağırsa ve proteine bağlanması yüksekse hemodiyaliz çok az faydalıdır (47). Amerika Birleşik Devletleri Zehir Danışma Merkezleri hemodiyalizi; lityum, aminofilin, teofilin, etilen glikol, asetil salisilik asit, metanol ve etanol zehirlenmelerinde, hemoperfüzyonu ise aminofilin, teofilin, uzun etkili barbitüratlar ve karbamazepin zehirlenmelerinde önermektedir(50).

Kan değişimi: Yenidoğanda teofilin zehirlenmelerinde önerilmektedir.

Antidot Uygulanması

Zehirlerin etkilerini önleyen veya tamamen ortadan kaldıran kimyasal ya da fizyolojik antagonistlere antidot denir. Doğru antidot hayat kurtarır. Naloksan, flumazenil gibi antidotların kullanımıyla etkisi tamamen ortadan kalkarken , şelat oluşturan antidotlar zehirlenme etkilerini tamamen yok etmezler. Zehire yönelik uygun antidot kullanılmalıdır.

Antidot dozları(45)

Benzodiyazepinler :Flumazenil Çocuk yükleme: 0.01 mg/kg IV (max: 0.2mg) 1 dk. arayla infüzyon: 0.005/0.01 mg/kg/saat Erişkin yükleme: 0.2 mg/kg IV (30 saniye içinde) 1 dk. arayla 0.5 mg tekrarlanabilir. Maksimum toplam doz: 3 mg

Opioidler Nalokson Çocuk/Erişkin : 0.4-2mg IV 2-3 dk arayla tekrarlanabilir. Toplam doz: 10-15 mg (10 mg'a yanıt yoksa tanıya gözet)

Parasetamol N-Asetilsistein Yükleme:140 mg/kg idame: 70 mg/kg 4 saatte bir 17 kez Toplam doz:1330 mg/kg 72 saat

Beta bloker, kalsiyum kanal blokeri :Glukagon Yükleme: 0.05 mg/kg (3-5 mg) IV idame:0.07 mg/kg/saat (5 mg/saat)

Organik fosforlu insektisitler Atropin Çocuk: 0.02 mg/kg IV 5-10 dk'da bir Erişkin: 1-2 mg IV bronşiyal sekresyonlar kuruyana kadar tekrarlanabilir.

Etilen glikol, Metanol:etanol

Etanol Etilen glikol, Metanol :Fomepizol Yükleme: 15 mg/kg 30 dk idame:10 mg/kg 12 saatte bir 4 doz,

metanol/etilen glikol düzeyi 20 mg/dl altına düşene kadar 15 mg/kg

Siyanür: Siyanür antidot kiti Amil nitrat: Bir ampul kırılarak 30 sn/dk inhalasyon Sodyum nitrit: %310 ml IV 3-5 dk sodyum tiyosülfat: 12.5gr (%25 50 ml) 2.5-5 ml/dk

Organik fosforlu insektisitler: Pralidoksim Çocuk yükleme: 25-50 mg/kg IV infüzyon hızı

4 mg/kg/dk'yı geçmeyecek idame:%1 solusyon 5-10 mg/kg/saat IV Erişkin yükleme: 1-2 gr IV idame: 200-500 mg/saat

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1: Propranolol ,Biperiden, Risperidon ve Valproik asid

Karabıyık ve ark yayınladığı 29 yaşında özkıyım nedeniyle kabul edilen çeşitli ilaç alımı nedeniyle yüksek doz propranolol alan hastanın başarılı tedavi ve tedavideki zorlukları paylaştıkları olgu sunumlarında; hasta aşırı doz propranolol ,biperiden, risperidon ve valproik asid alarak acil servise kabul edildiği bildirilmiştir(tablo 1). 29 yaşında 80 kg olan kadın hasta 250 adet 40 mg propranolol (10000mg) risperidon 130 adet 4 mg tb, valproik asid (40 adet 500 mg)aldıktan 1 saat sonra acil servise getirilmişti. Genel durumu kötü, şuuru kapalı, ışık refleksi -, pupilleri dilate olarak getirilmiş. Jeneralize tonik klonik nöbet geçiren hasta entübe edilmiş, GKS: 2+nb:60/dak, ta:80/40mmhg, solunum sayısı 16 olarak tespit edilmiş. Arteryal kan gazında metabolik asidozu olan hastaya valproik asid etkisini antogonize etmek için 0,4mg naloksan uygulandı. Tüm barsak irrigasyonu yapıldı. Gastrik lavaj sonrası aktif kömür başlandı. Beta bloker alımı nedeniyle antidot olarak 5 mg glukagon iv yapıldı. Reanimasyon ünitesinde mv desteğinde invaziv monitorize izleme başlandı. Sıvı hidrasyon sağlanmasına rağmen kardiyak kollabusa sekonder hipotansiyon devam ettiği için dopamin adrenalini ve noradrenalin infüzyonu başlandı. İntoksikasyondan 4 saat sonra lipitte çözünürlüğü olan propranolola yönelik iv lipit infüzyon tedavisi başlandı. %20 lipit 1.5ml/kg 3 dak sürede sonrasında 0.25ml/kg/dak infüzyon dozunda 40 dakika süreyle uygulandı. Toplam 920 ml intralipit verilen hastada İLE infüzyonu sonrası 6 .saat metabolik asidoz tablosu düzeldi. Nöbet gözlenmemiş. Gelişinden 48 saat sonra bilinci açıldı, ır normale dönmüş. GKS 10 olan hasta weaning süreci sonrasında ekstübe edildi. Yatışının 4. Gününde psikiyatri servisine devredilmiş.

Tablo 1 Alınan ilaçlar ve spesifik özellikleri

Alınan ilaç	özellik	Yağda çözünürlük	Pik (sa)	Yarılanım ömrü (sa)	Günlük doz (mg)	Toksik doz (mg)	Alınan doz (mg)
Propranolol	Beta Bloker	+	1-1,5 sa	2-6 sa	40-360	800	10000
Biperiden	Antikolinerjik	-	1,5 sa	18-24 sa	2-5	değişken	120
Risperidon	Antipsikotik	-	1-2sa	24-30 sa	4-16	değişken	520

Valproik asid	Antikonvulsan	-	1-4sa	5-30 sa	120-1500	1500	2000
---------------	---------------	---	-------	---------	----------	------	------

Beta bloker intoksikasyonları tüm intoksikasyon vakaları içinde düşük bir yüzdeye sahip olsa da(%0,9) çok mortal seyretmektedir (51,52). Lipit çözünürlüğü yüksek olduğundan santral sinir sitemine kolay geçer ve nöbet ,solunum depresyonu ve koma gibi ciddi bulgularla gelebilir. Tedavisinde insülin +dektroz, glukagon, sodyum bikarbonat, noradrenalin, adrenalini, dopamin, mekanik destekler (ventilatör,, pacemaker, ECMO, intraaortik balon pompası) ve İV lipit infüzyonu kullanılabilir.

Amlodipin, verapamil, bupropion, karvedilol ve propranolol gibi ilaçlarla olan intoksikasyonlarda lipit içerikli sıvı infüzyonu kurtarıcı tedavi olarak önerilmektedir (53) . Lipit çözünürlüğü olan lokal anestezi, antidepressan,antipsikotik ve kardiyovasküler ilaçları içeren tekli yada çoklu ilaç alımı olan 100 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği analizde de 85 olguda başarıyla kullanılmıştır (54). Lipit Karakoç ve ark da hepsine İLE uygulanan 15 olguluk beta bloker, calsiyum kanal blokleri ve parasetamol intoksikasyon serisinde 14 hasta taburcu edildiğini ve 1 hastanın kaybedildiğini raporlamışlardır (55). İLE infüzyon tedavisi verilmeden yarar zarar durumu düşünülmeli, hiperlipidemi, sarılık, nöbet, yağ embolisi, alerjik reaksiyonlar, koagülopati, pankreatit,hiperviskozite ve nonkardiyak akciğer ödemi gibi yan etkiler akılda tutulmalıdır. Amerikan regional anestezi 'nin önerisi tedavide 1,5ml/kg bolus, 0,25ml/kg /dak infüzyon şeklindedir. Hemodinamik stabilize sağlanıncaya kadar bolus doz 1-2 kez daha tekrarlanabilir. Maximum doz 12ml/kg dir (56).

Risperidon ve biperidon beraber alındığında birbirinin etkinliğini artırır. Doz aşımında hipotansiyon, taşikardi, ritm bozukluğu ve akut distoni gibi yan etkiler görülür. Bu olgudada hipotansiyonun derinleşmesinden sorumlu tutulmuştur.

Valproik asid terapotik indexi dar ilaçlardandır. Koma, kemik iliği depresyonu, serotonerjik sendrom, hemodinamik instabilite, serebral ödem, çoklu organ yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, pansitopeni, anemi, optik sinir atrofi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, metabolik asidoz, hipernatremi, hipokalsemi gözlenebilir. Mortal seyredebilir(57) . Özellikle ağır kardiyak instabilite, koma ve respiratuar yetmezlik tablosunda naloksan kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur(58).

Sonuç olarak çoklu ilaç zehirlenmeleri yönetimi tedavide güçlükler içermektedir, her ilaç ayrı ayrı ve birlikte tüm özelliklerinin bilinerek tedavi planlanması gerekmektedir (59).

OLGU 2 :Paliperidon, Biperidon

Honca ve ark'nın yayınladığı olguda antipsikotik, antiparkinson ilaçlarla gelişen antikolinerjik zehirlenme olgusunda ;28 yaşında, 70 kg ağırlığında erkek hasta, oral 35 adet Invega® tablet (paliperidon 9 mg, Janssen) ve 90 adet Akineton tableti @ (biperiden hidroklorür 2 mg, Abbott), intihar amacıyla içtikten sonra durumu fark edilmiştir. Konuşma ve yürüme bozukluğu, bilinç değişikliği olduğu belirtilen hastanın yaklaşık dokuz senedir sizofreni nedeniyle tedavi gördüğü ve son altı aydır Akineton® ve Invega® kullandığı öğrenilmiştir. Zehirlenmeden yaklaşık 2-3 saat sonra acil servise getirilen hastanın yapılan fizik muayenesinde, bilinci konfü, pupiller dilate, ışık refleksi bilateral negatif olarak tespit edilmiştir. GKS'sı 12 olarak belirlenen hastanın non invaziv kan basıncı 145/76 mmHg, kalp tepe atımı

(KTA) 116/dk, periferik oksijen saturasyonu (SPO2) %99, timpanik membrandan ölçülen vücut ısısı 36,9°C olarak tespit edilmiştir. Acil serviste aktif kömür uygulanarak mide lavajı yapılan hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım servisine kabul edildi. Akciğer muayenesi normal, kardiyak muayenesinde taşikardisi olan hastanın Biokimya testlerinde myoglobulin düzeyinin yüksek (77ng/ml) olduğu saptanmış ve hemogramda lökositozu dikkat çekmiştir. Ajitasyonu olan hastaya fizostigmin 2mg 10 ml sf ile tamamlanarak uygulandıktan , 5 dak sonra ajitasyonu düzelen hastanın yatışının 2. ve 3. günü bilirubin ve myoglobulin yüksek gelen hastanın 4 .günü klinik muayene ve testlerinin normal olması üzerine psikiyatri servisine devredildiği bildirilmiştir.

Antikolinergik sendrom asetikolinin santral ve periferik etilerinin bloke olması sonucu oluşur. Trisiklik antidepresan lar, antihistaminler, antipsikotikler, kas gevşeticiler ve bazı antiparkinson ilaçlar ile ortaya çıkar ve atropine benzer etkiler oluşur. Pupiller dilatasyon, akomodasyon kaybı, kardiyak ürünere ve GIS üzerinde parasempatik kontrolün kaybı, terleme, sekresyonlarda azalma gözlenir. Bu olgudada iki ilaçta birbirini potansiyalize ederek kolinerjik sendrom ortaya çıkmıştır (60).

.Olgu 3 : Bupropion (zyban) ve Ekstazi (amfetamin)

Duran ve ark olgu sunumunda ; On dokuz yaşında, senkop, nöbet geçirme öyküsüyle acil servise getirilen kadın hasta ilk muayenesinde GKS 15, bilinç açık, oryante, kooperedir. Hastaya kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilerek hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri istenmiştir. Kraniyal BT'de herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan hastaya takiplerinde tonik klonik epileptik nöbeti olması üzerine 10 mg diazepam IV uygulandı. Nöbet sonlanması üzerine hastaya etiyolojiye yönelik yapılan difüzyon manyetik rezonans görüntüleme difüzyon kısıtlılığına rastlanmadı. Elektroensefalogram planlanarak nöroloji servise yatırılan hastanın takiplerinde 2 kez daha tonik klonik nöbetleri olması üzerine 20 mg/kg dozunda fenitoin yüklemesi yapılarak idame tedavisine başlandı. Madde kullanımı şüphesiyle idrar örneği gönderildi. Status epileptikus tarzı kasılması olması üzerine 5 mg/kg tiyopental uygulanarak epileptik nöbetleri kontrol altına alınarak ve entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Nöbet sonrasında kardiyak arrest gelişen hastaya 5 dakika yapılan kalp masajı (CPR) sonrasında spontan dolaşımı geri geldi. Kan basıncının 80/50 mmHg olması üzerine 5 µgr/kg/dk dozunda dopamin infüzyonu başlandı. Hastanın nörolojik muayenesinde pupilleri fiks dilate ve izokorik, bilateral ağrılı uyarana yanıtı yok, derin tendon refleksi bilateral üst ve alt ekstremitelerde normoaktif, Babinski işareti lakayt olarak değerlendirildi. Adli tıp tetkik sonucu 3,4-metilendioksi-N-metilamfetamin (ekstazi), benzodiazepin, trisiklik antidepresanlar pozitif olarak gelen hasta madde kullanımı ve ilaç intoksikasyonu ön tanısıyla anestezi yoğun bakıma devredildi. Ailesi ve arkadaşları tarafından anamnezi derinleştirilen hastanın yaklaşık 1,5 yıldır bipolar bozukluk nedeniyle antidepresan almakta olduğu ve sigarayı bırakmak için kullandığı bupropion 150 mg kutusundan 12 tanesinin eksik olduğu öğrenildi. Hastaya tiyopental infüzyonu 3 mg/kg/saat dozda , 200 mL/saat hızla sıvı tedavisi , %20 lipit içerikli solüsyon 20 mL/saat olarak başlandı. Takiplerinde nöbet aktivitesi olmaması üzerine pentotal infüzyonu azaltılarak kesildi. Gelişinde bilinci kapalı, pupil refleksi alınmayan hastanın tiyopental infüzyonu kesildikten yaklaşık 24 saat sonra bilinci açıldı. Solunumu düzenli hale gelen hasta ekstübe edildi, lipit infüzyonu 36. saatte durduruldu.Hasta sonrasında psikiyatri servisine devredildi (61) .

Bupropion monosiklik aminoketon grubu antidepresandır. Sıklıkla sigara bırakma amacıyla kullanılmaktadır.Bupropionun yüksek dozda ya da alkol, bağımlılık yapan maddeler veya başka ilaçlarla alındığında ciddi yan etkiler görülebileceği ve ölümlü sonuçlanabileceği literatürde belirtilmiştir (62). Yapılan bir çalışmada bupropionun ekstazi ile kullanımının, ekstazi plazma konsantrasyonunu artırdığı; fakat bunun aksine ekstazinin oluşturduğu plazma norepinefrin konsantrasyonu artışını ve kalp hızı cevabını azalttığı gösterilmiştir. Aynı şekilde ekstazi

bupropion plazma konsantrasyonunu da artırmaktadır. Aslında bu çalışmalar kardiyak etkilerin bupropion kullanımı ile azaldığını göstermektedir. Bu olgumuzda görülen nöbet ve kardiyak arrest muhtemelen ekstazi birlikteliği nedeniyle değil, bupropion dozunun plazmada artması sonucu olabilir (63). Bupropion yüksek dozda özellikle ajitasyon, halüsinasyon, tremor, nöbet gibi nörolojik semptomlara sebep olmaktadır; kardiyovasküler yan etkisi ise sinüs taşikardisi ile birlikte görülen QT mesafesinde uzama ve atriyoventriküler bloğa bağlı kardiyak arrest görülebilir (62,64). Literatürde status ve kardiyak arrest ile birlikteliği olan ve yüksek doz alım öyküsü olan olguların mortalitesi yüksek olarak belirtilmiştir.

Olgu 4: Karvedilol ve Verapamil

Durak ve ark paylaştığı 13 yaşında kız olgu, aşırı doz karvedilol ve verapamil alımını takiben ciddi hipotansiyon ve bradikardi bulguları ile getirildi. Kalsiyum kanal ve Beta reseptör blokerleri ile olan zehirlenmelerde hayatı tehdit edici kardiyovasküler kollaps bulguları gelişebilmekte ve tedavi için spesifik bir antidot bilinmemektedir. Kardiyovasküler kollaps tablosu sıvı tedavisi, kalsiyum glukonat ve yüksek doz vasopressör infüzyonuna dirençli olan hastada hiperinsülinemik öglisemi tedavisi ile de dirençli hipotansiyonu devam eden olguya intravenöz lipit infüzyonu izleminin 1. saatinde uygulanmıştır. Olgunun hemodinamik stabilitesi lipit uygulamasından yarım saat sonra sağlanmıştır. Kalsiyum kanal ve Beta reseptör blokerleri ile olan zehirlenmeler, hayatı tehdit edebilen zehirlenmeler olup önerilen klasik destek tedavileri yetersiz kalabilmekte, intravenöz lipit infüzyonu ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir (65).

Sonuç olarak çoklu ilaç zehirlenmelerinde yönetim oldukça zor olup, alınan bütün ilaçlar, klinik bulgular ve destekleyici laboratuvar test sonuçları gözönünde bulundurularak tedavi planlanmalı, ilaçların kendi arasındaki etkileşimi unutulmamalıdır.

Kaynaklar

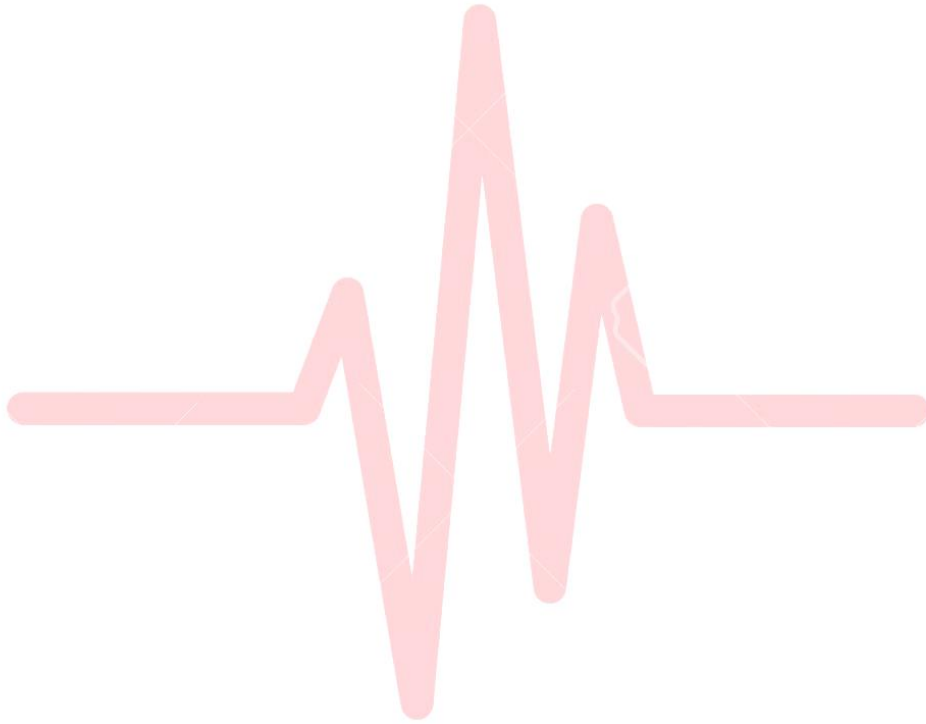
1. **Dökmeci İ. Toksikoloji: Zehirlenmelerde tanı ve tedavi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 1-52.**
2. **Tunçok Y. Toksikoloji tanımı ve tarihçesi. T Klin J Pharmacol 2003; 1: 1-5. A+**
3. **Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, Borys D, May ME. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2003; 21 (5): 353-421.**
4. **Mills K. C. Tricyclic Antidepressants. In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2010. pp. 1193-1203**
5. **Linden CH, Burns JM. Poisoning and drug overdose. The 16th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds. Harrison TR, et. al.). McGraw-Hill, USA, 2006; 377: 2581-2593**
6. **Uzel N: Zehirlenmeler. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri: İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1990. 1575- 1600.**
7. **Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Kulberg AG, et al.General manegemt of the poisoned or overdosed patient. In: Toxicologic**

- Emergencies. Eds. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Kulberg AG. 3rd ed. Appleton-Century-Crofts Connecticut, USA, 1986:5-28.
8. Karcıoğlu Ö, Demirel Y, Esener Z ve ark. Acil Serviste İlaç ile Zehirlenmeler: Bir Yıllık Olgu Serisi, Acil Tıp Dergisi 2002;2:26-33.
 9. Pekdemir M, Kavalcı C, Durukan P, ve ark. Acil Servisimize Başvuran Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. Acil Tıp Dergisi. 2002;2: 36-40.
 10. Z. Kekeç, sözüer EM, duymaz H, ökkan S, türkiye acil tıp dergisi 2005(2):69-72
 11. McMahon GT, McGarry K. Deliberate self-poisoning in an Irish country hospital. Ir J Med Sci 2001;170(2):94-7.
 12. Özköse Z, Ayoğlu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. Hum Exp Toxicol. 1999;18: 514-618.
 13. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329:15-9.
 14. Dr Gökür Atay, Dr İ.Hamit hançı, Dr Aysun Balseven , STED, 2003, cilt 12,sayı 7, syf 261
 15. Ament PW, paterson A , drug interactions with the nonsedating antihistamines .Am Fam Physician 1997;56:223-31
 16. Şule Gök, celal bayar üniv tıp fak ,farmakoloji ABD, sık rastlanan ilaç etkileşimleri, panel, 18. Farmakoloji kongresi, 1.toksikoloji sempozyumu,2005 izmir
 17. Wells PS Hallbrok AM, crowther NR, Hirsch J.interactions of warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs; mechanism, clinical significance and avoidance.Ann Pharmacother 1995;29:1274-83
 18. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. JAMA. 1998 Mar 4;279(9):657-62.
 19. Chan TY, Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs ;mechanisms, clinical significance and avoidance .ann pharmacother1995 ;29:1274-83
 20. Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, et al. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. J Clin Psychopharmacol 2002;22:440-1.
 21. Tüfek D, Taşdemir BB, Sıvacı R. Retrospective Analysis Of Intoxication Cases Followed Up In Intensive Care Unit. Journal of the Turkish Society of Intensive Care Aug (2017); 15(2): 67-71.
 22. Feride sinem akgün , Özgür şentürk, zeynep güven özunal, esra sağlam ;yoğun bakıma yatan zehirlenme olgularının değerlendirilmesi , mustafakemalüniveritesi tıp fakültesi tıp dergisi cilt:9 sayı 35, 2018, 109-113
 23. Köse I, Zincircioğlu Ç, Şenoğlu N, Yılmaz Ç, Atçeken G, Erbay RH. One-year retrospective analysis of poisoning cases admitted to our intensive care unit and evaluation of mortality related factors. Tepecik Eğit. Ve Araşt. Hast. Dergisi 2015; 25(1):28-32.
 24. Dağlı R, Kocaoğlu N, Bayır H, Hakkı M, Erbesler ZA, Kahraman M, et al. Yoğun bakım servisimizdeki intoksikasyon vakalarının incelenmesi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp dergisi 2016;3(1):17-20.
 25. ÇANAKÇI, E , KAYA, Y , KARATAŞ, A . (2017). YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZE KABUL EDİLEN İNTOKSİKASYON OLGULARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ. Kocatepe Tıp Dergisi , 18 (3) , 100-105.
 26. Kaya S, Kararmaz A, Karaman H, Turhanoğlu S. The Retrospective analysis of poisoning cases in intensive care unit. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33:242-244.
 27. Fuller GN, Rea AJ, Payne JF, Lant AF. Parasuicide in central London 1984-1988. J R Soc Med, 1989; 82: 653-656.
 28. Özayar E, Değerli S, Güleç H, et al. Yoğun Bakımda İntoksikasyon Olguları. Yoğun Bakım Dergisi 2011;3:59-62.
 29. Al B, Güllü M, Küçüköner M, Yılmaz B, Aldemir M, Kara İ. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine ilaçlara bağlı zehirlenmeler ile başvuran hastaların epidemiyolojik özellikleri. Toksikoloji Dergisi 2006;4: 11-20.
 30. Kavalcı C, Durukan P, Çevik Y, Özer M, İkizceli İ. Zehirlenme olgularının analizi: yeni bir hastanenin bir yıllık deneyimi. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2006;6:163-6.
 31. Yılmaz A, Kukul Güven F, Korkmaz İ, Karabulut S. Acil serviste akut zehirlenmelerin retrospektif analizi.C.Ü.Tıp Dergisi 2006;28 :21-26.
 32. Ok G, Erbüyük K, Mirzai T, Vatansever D, Tok D. Acil servise başvuran zehirlenme olgularının retrospektif olarak incelenmesi. Toksikoloji Dergisi 2006;4:5-9.
 33. Toptaş M, Akkoç İ, Kaya R, Uzman S, Gül YG, Yılmaz Y, Daşkaya H, Yılmaz İnal F. Akut Zehirlenme Hastalarının Profili ve Prognosta Etkili Faktörler: Yoğun Bakımda Geriye Dönük Bir Analiz. Med Bull Haseki 2014;52:29-33.
 34. Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in

- developing countries. *Int J Epidemiol*, 2003; 32: 902 -909.
35. Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q*, 1990; 43: 139-144.
36. Lund C, Teige B, Drottning P, et al. A one-year observational study of all hospitalized and fatal acute poisonings in Oslo: epidemiology, intention and follow-up. *BMC Public Health* 2012;12:858.
37. Gökben Çetin N, Beydilli H, Tomruk Ö. Acil servise başvuran intoksikasyon olgularının geriye dönük analizi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2004;11:7-9
38. Jayakrishnan B, Al Asmi A, Al Qassabi A, Nandhagopal R, Mohammed I. Acute drug overdose: clinical profile, etiologic spectrum and determinants of duration of intensive medical treatment. *Oman Med J* 2012;27:501-4
39. Beatty L, Green R, Magee K, Zed P. A systematic review of ethanol and fomepizole use in toxic alcohol ingestions. *Emerg Med Int* 2013;2013:638057.
40. Zeynep gökcan çakır zehirlenmeler ve genel yaklaşım Türkiye Klinikleri *J Emerg Med-Special Topics*. 2016;2(1):1-10
41. Hoffman RS, Hack JB. General management of poisoned patients. *Emergency Medicine'de*. Ed. Tintinalli JE, Kelen DG. 5. baskı. New York, Mc Graw-Hill Comp. 2000; 1057-63.
42. Ellenhorn MJ, Schonwald, S, Ordog, G, Wasserberger J. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2. baskı. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997; 1-148.
43. Turnbull TL, Smilkstein MJ. The poisoned patient. *Emergency medicine: an approach to clinical problem solving'de*. Ed. Hamilton GC, Sander AB, Strange GR et al. Philadelphia, WB Saunders, 1991; 347-78
44. Eray O, Tunçok Y. Zehirlenen hastaya yaklaşım: akut zehirlenmelerde hastaya acil yaklaşımda yenilikler. *T Klin Farmakoloji* 2003; 1: 36-40
45. zeynep kekeç ,zehirlenme olgularına acil yaklaşım, türk aile hekimliği dergisi:200812(2):81-88
46. Linden CH, Burns JM. Poisoning and drug overdose. The 16th Edition of *Harrison's Principles of Internal Medicine'de*. Ed. Harrison TR. 16. baskı. USA, McGraw-Hill, 2006; 2581-93
47. Hoffman RS, Hack JB. General management of poisoned patients. *Emergency Medicine'de*. Ed. Tintinalli JE, Kelen DG. 5. baskı. New York, Mc Graw-Hill Comp. 2000; 1057-63.
48. Krenzelok EP. New developments in the therapy intoxications. *Toxicol Lett* 2002; 127: 299-305.
49. Birnbaumer D. *Poisoning and ingestion. Current Critical Care Diagnosis and Treatment'ta*. Ed. Bongard FS, Sue DY. 2. baskı. London: Appleton and Lange, 1994; 686-715.
50. Erichson TB. *Diagnosis and management of the patient with unknown ingestion*. ACEP Scientific Assembly San Diego 1998; 12-7.
51. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, et al. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol*. 2015; 53: 962-1147.
52. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2005; 23: 589-666.
53. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev*. 2006; 25: 139-45
54. Cao D, Heard K, Foran M, et al. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Med*. 2015; 48: 387-97.
55. Sebe A, Dişel NR, Akpınar AA, Karakoç E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and β -blocker overdose: 3 years' experience of a university hospital. *Postgrad Med*. 2015;127(2): 119-24.
56. Geib AJ, Liebelt E, Manini AF, Toxicology Investigators C. Clinical experience with intravenous lipid emulsion for druginduced cardiovascular collapse. *J Med Toxicol*. 2012; 8: 10-4.
57. Andersen GO, Ritland S. Life threatening intoxication with sodium valproate. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 279-284.
58. Roberge RJ, Francis EH 3rd. Use of naloxone in valproic acid overdose: case report and review. *J Emerg Med*. 2002;22(1):67-70.
59. .Lale Karabıyık,Burhan Sami Kalın, Eda Macit Aydın, Özge Nadastepe ; Intravenous Lipid Emulsion Treatment for Propranolol in the Management of Multiple Drug Intoxication,*J turk soc intens care*
60. Mehtap HONCA, Aslı KARAOSMAN MEMET, Eyüp HORASANLI , Antipsikotik ve Antiparkinson İlaçlarla Oluşan Antikolinergik Zehirlenme,Türkiye Klinikleri *J Case Rep* 2015;23(1):1-4
61. Cardiac Arrest After Status Epilepticus: Bupropion and Ecstasy Intoxication [Duran, Zübeyde Tuba; Karabacak](#)

[Pýnar; Gülsoy, Kemal Yeti; Akdu, Hatice; Erođlu, Fýsun.Türk Yogun Bakım Dergisi; Istanbul Vol. 16, Iss. 1, \(Apr 2018\): 41-43.](#)

62. Weerdenburg K, Finkelstein Y. A 12-yearold girl with seizures after intentional drug overdose. Bupropion overdose. *Pediatr Emerg Care* 2015;31:217-9.
63. Schmid Y, Rickli A, Schaffner A, Duthaler U, Grouzmann E, Hysek CM, et al. Interactions between bupropion and 3,4-methylenedioxyamphetamine in healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;353:102-11.
64. Mercerolle M, Denooz R, Lachâtre G, Charlier C. A fatal case of bupropion (Zyban) overdose. *J Anal Toxicol* 2008;32:192-6.
65. Fatih Durak, Fulya Kamit Can, Neslihan Zengin, İkbal Durak, Kerem Yıldız, Ayşe Berna Anıl; Hayatı Tehdit Eden Kalsiyum Kanal Blokeri ve Beta Bloker Zehirlenme Olgusunda Başarılı İntravenöz Lipit İnfüzyon Tedavisi; *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2016;3:151-4





Aksaray Üniversitesi TIP BİLİMLERİ DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Aksaray, Türkiye

Journal homepage: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/asujms>

Lokal Anestezik Toksisitesi

Doç. Dr. Adnan BAYRAM

1-Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

Lokal Anestezikler(LA) duyuşal, motor ve otonom sinir uyarılarının iletimini geçici ve geri dönüşümlü olarak engelleyen ilaçların bir sınıfıdır (1). LA'ler lokal cilt altı enjeksiyonda, topikal anestezide, periferik sinir bloğunda, epidural ve spinal anestezi gibi reyonel anestezide, postoperatif ağrı yönetiminde adjuvan ajan olarak ve entübasyona sempatik yanıtın baskılanmasında kullanılırlar. Ayrıca Lidokain antiaritmik bir ajan olarak intravenöz olarak da kullanılır.

Lokal Anestezikler sinir liflerinde sodyum kanallarına bağlanır, sinir iletiminden sorumlu sodyum akımını bloke eder ve uyarı eşiğini yükselterek uyarı oluşumunu geri dönüşümlü olarak yavaşlatır veya bloke eder. Bu olay, terapotik konsantrasyonlarda lokal anestezioleştürken; yüksek konsantrasyonlarda bu tür etkiler merkezi sinir sistemi ve kardiyovaskületer toksisiteye yol açar (2,3)

Lokal anesteziklerin sınıflandırılması

a. Ara zincir yapısına göre sınıflandırma

Ester yapılı lokalanestezikler: Kokain, prokain, benzokain, klorprokain, tetrakain

Amid yapılı lokalanestezikler: Lidokain, prilokain, etidokain, mepivakain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain

b. Etki süresine göre sınıflandırma

Kısa etkili: Prokain, klorprokain

Orta etkili: Lidokain, prilokain, mepivakain

Uzun etkili: Tetrakain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain

Amid yapıdaki LA'ler karaciğerde metabolize olurlar, dolayısıyla sistemik toksisite riski fazladır. Alerjik reaksiyon nadirdir.

Ester grubu LA'ler plazma esterazları ile metabolize olur, PABA açığa çıkarır, alerjik reaksiyonlarından sorumludur (4).

Fiziko-kimyasal özellikleri

1. Lipid çözünürlük: Lokal anestezinin potansiyelini belirler. Lipid çözünürlüğü yüksek olanlar düşük dozda blok oluştururlar. Böylece sistemik toksisite riski daha az olmaktadır.

2. Proteine bağlanma: Lokal anestezinin etki süresini belirler.

-Protein affinitesi yüksekse, sinir membranında uzun süre kalır, etki süresi uzar.

-Plazmada alfa-1-asit glikoproteinlere kısmen albümine bağlanarak taşınırlar.

Lokal anestezikler proteine bağlanarak dolaşımında kalma süreleri uzar. Bupivakain proteine %95 oranında bağlanırken, lidokain %65 oranında bağlanır.

3. pKa değeri: Lokal anestezinin %50' sinin iyonize (kuarterneramin, suda çözünür), % 50' sinin non-iyonize (tersiyer amin, yağda çözünür) olduğu pH değeridir.

- Fizyolojik pH' ya yakın pKa değeri; hızlı bir etki başlangıcı yapar.

- Asidotik ortamda, kuarterner (suda çözünür form) artar ve sinir dokuya diffüze olan LA miktarı azalır. pH' nin bazikleşmesi, tersiyer (lipide çözünür form) artar ve sinir dokuya diffüze olan LA miktarı artar. Asidoziste proteinlere bağlanma azalır, plazma serbest LA fraksiyonu ve toksisite riski artar.

Sinir liflerinin lokalanesteziklere duyarlılığı farklıdır. Sinir lifinin çapı, tipi, myelinizasyonun derecesine göre değişiklik gösterebilir. Klinik olarak ilk sıcaklık hissi

kaybıyla başlayan ve daha sonra derin duyu, motor fonksiyon, keskin ağrı ve son olarak hafif dokunma duyusu kaybıyla devam eden duyu ve motor fonksiyon blokajında öngörülebilir bir ilerleme gözlenir(1).

Lokal Anestetik Aktivitesini Artıran Adjuvanlar

Lokal anestetikler, stabilite ve solübilite artırmak için hidroklorid tuzları olarak formüle edilmektedir. Ticari olarak hazırlanan lokal anestetiklerin pH'ı 3.9 ile 6.47 arasında değişmektedir ve epinefrinle hazırlandığında özellikle asidiktir. En sık kullanılan lokal anestetiklerin pKa'ları 7.6 ile 8.9 arasında değişmektedir, lokal anestetik solüsyonların %3'ten azı, fizyolojik pH'ta lipidsolübil nötral formdadır. Bunun yüksek olması, hücre membranından penetrasyonu yavaşlatır ve iletim blokajının başlamasını geciktirir. Hatta lokal anestetiklerin daha asidik pH olan enfekte alanların içine doğru enjekte edilmesi durumunda, daha düşük lipidsolübil fraksiyonu ile klinikte karşılaşılabılır. Sonuçta, lokal anestetik solüsyonların sodyum bikarbonat ilavesiyle alkalizasyonu lipidsolübil baz formu artırarak, etki başlama süresi kısaltabilir ve iletim blokajının kalitesini artırabilir. Klinik deneyimler, sodyum bikarbonatın eklenmesinin orta etki süreli lokal anestetiklerin (lidokain ve mepivakain) etki başlama süresini hızlandırabileceğini göstermektedir. Ancak, bu şekilde bir uygulama, daha güçlü amid lokal anestetiklerin etki süresini uzatmada minimal etkilidir (bupivakain ve ropivakain).

Epinefrin lokal anestetik solüsyonlara enjeksiyon bölgesinde vazokonstriksiyon sağlamak için yaygın olarak eklenmektedir. Epinefrin eklenmesi, α -1 adrenoseptörlerle sağlanan vazokonstriktif etkilere ilaveten, lokal anestetiklerin çoğunun doğal vazodilatör etkilerini antagonize ederek, lokal anestetik aktiviteyi artırır. Sonuçta, azalmış vasküler absorpsiyon, intranöral lokal anestetik alımını kolaylaştırır ve korur. İletim blokajının kalitesinin artırılması ve etki süresini uzatması, epinefrin eklenmesinin rapor edilen klinik faydaları arasındadır. Keza, pik sistemik lokal anestetik düzeyinin azalması, toksik etkileri de sınırlamaktadır. Epinefrinle iletim blokajının süresinin uzamasında; enjeksiyon yeri kadar, büyük oranda lokal anesteziğin fizyokimyasal özellikleri de etkilidir. Örneğin, lidokaine epinefrin eklenmesiyle iletim blokajının süresi, tipik olarak en az %50 uzatılır, ancak bupivakaine epinefrin ilavesi, çok az veya klinik olarak blokaj süresinde artışa neden olmaz (1).

Epinefrin kullanımının kontrendikasyonu:

1. 200 mm Hg'den yüksek sistolik kan basıncı ve 115 mmHg'den daha büyük diyastolik kan basıncı değerleri;
2. kontrolsüz hipertansiyon;

3. ciddi kalp hastalığı;

4. son 6 aydaki miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay öyküsü;

5. anjina;

6. kardiyak aritmi; veya

7. beta-blokerler, monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepressanlar gibi ilaçların birlikte kullanımı (2)

LOKAL ANESTETİK SİSTEMİK TOKSİSİTE (LAST)

LAST'ın belirgin klinik bulguları primer olarak santral sinir sisteminde (SSS) ve kardiyovasküler sistemde gözlenmektedir. Sistemik toksisiteye etkisi bulunan faktörler;

1. enjeksiyon bölgesi,
2. enjeksiyon tekniği,
3. lokal anestetik tipi ve enjekte edilen doz
4. lokal anestezi uygulanan bireyin özellikleri.

1. Enjeksiyon bölgesi: Vaskülaritesi fazla bölgelere yapılan LA enjeksiyonları riski artırır. İnterplevral>İnterkostal>kaudal>epidural>brakialpleksus >siyatik/femoral>subkütan uygulamadır. LA ilaçlar, insizyon bölgesi gibi alanlarda kas içine yüksek dozlarda (>20 ml) verildiğinde (TAP blok gibi), LAST gelişme riski ortaya çıkabilmektedir

2. Enjeksiyon tekniği: Çapı büyük olan iğnelerde toksisite görülme sıklığı çapı küçük olan iğnelere göre daha sıktır (18 Gauge iğnenin, 25 Gauge göre toksisitesi daha sıktır.)

3. Lokal anestetik tipi ve enjekte edilen doz: Her hangi bir yere uygulamada, ne kadar çok lokal anestetik dozu, o kadar çok sistemik absorpsiyon alanı ve pik plazma konsantrasyonu demektir (C_{max}). Ayrıca, absorpsiyon hızının artmasıyla, pik plazma düzeyine ulaşma süresi de kısalacaktır (T_{max}). Epinefrinle ilişkili olarak, C_{max} 'ın azalması; düşük lipidsolübil lokal anestetiklerde daha belirgindir, oysa daha yüksek lipidsolübil olanların sistemik absorpsiyonunda, nöral ve perinöral dokuya bağlanma miktarı, daha belirleyici olabilmektedir. LA dozunun tekrarlanması veya infüzyon olarak verilmesi de toksisite riskini artırır (2)

Lokal Anesteziklerin Dozları

Ajan	Solüsyon		Epinefrin katkılı	
	Max doz (mg/kg)	max doz (mg)	Max doz (mg/kg)	max doz (mg)
Lidokain	4,5	350	7	500
Mepivakain	4,5	400	7	550
Prilokain	6	400	8	600
2-Kloropropakain	12	800		1000
Bupivakain	2	150		
Levobupivakain	2	150		
Ropivakain	3	225		
Kokain	1,5			

4. Hasta özellikleri: Yaş, ağırlık, ilaç kullanımı, genetik, alerji yatkınlığı.

Yaş faktörü; lokal anestezinin plazmada bağlanarak taşınmasını sağlayan α_1 -Asit glikoprotein ve albüminin doğumda oranı düşüktür dolayısıyla 4 aylık bebeklerde ilaç dozu %15 oranında azaltılmalıdır. Yaşlı hastalarda ise ilaç klirensi azalacağı için plazmadaki serbest fraksiyonu artacağı için sistemik etki de artacaktır.

Komorbidite durumu; böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olması LA klirensini azaltacaktır. Kardiyak yetmezlikteki hastalarda myokardial yetmezlik ve aritmiye duyarlılık artacaktır. Bu durumlarda ilaç dozu azaltılmalıdır.

Gebelik: Kardiyak output artacağı için LA absorpsiyonu artar, plazmadaki serbest fraksiyonu artacaktır. Hormonal değişikliklerden dolayı nöbet eşiği düşer, periferik ve santral nöroaksiyel bloklarda LA dozu azaltılmalıdır.

Asidoz, hipoksi, hiperkarbi gibi metabolik bozukluklar da ve karnitin eksikliğinde LA sistemik etkisi artacaktır.

KLİNİK MANİFESTASYONLARI

LAST belirtileri enjeksiyondan 30 saniye ila 60 dakika sonra ortaya çıkabilir, ancak tipik olarak 1 ila 5 dakika içinde ortaya çıktığı gözlenmektedir.

LAST manifestasyonları 5 kategoride incelenebilir:

1. Santral sinir sistemi bulguları: Erken dönemde genellikle konfüzyon ile başlar. Uyuşukluk, ağz çevresinde hissiyet, yüzde karıncalanma, huzursuzluk, kulak çınlaması ya da işitme halüsinasyonlar görülür. İlerleyici SSS eksitasyonunun objektif bulguları titreme veya kas seğirmesi olarak görülebilir ve jeneralize tonik-klonik konvülsiyonlar gelişebilir. Şayet lokal anestezik plazma düzeyleri yeterli miktarda yükselmişse veya artış

oranı hızlı ise, SSS eksitasyonunu generalize SSS depresyonuna ilerleyebilir, koma, solunum arresti ve hatta kardiak arreste neden olabilir. Tedavi edilmeyen konvülsiyonlar, kısa sürede hem respiratuar hem de metabolik asidoza sebep olabilir, plazma proteinlerine bağlanmayı azaltarak SSS toksisitesi riskini artırabilir, serebral perfüzyonu artırabilir, iyonize olmamış formdaki lokal anestezinin hücre içi iyonizasyonunu kolaylaştırabilir.

2. Kardiyovasküler sistem bulguları: SSS belirtilerinden önce gelişir. Bu belirtiler arasında hipertansiyon, taşikardi, bradikardi, kardiyak aritmiler ve asistol bulunur. Altta yatan iletim anormallikleri olan hastalar veya lipofilik anestezikler (örneğin, bupivakain) alan hastalar, LAST'ın kardiyovasküler belirtileri için artmış bir risk altındadır. Lokal anestezik sebebiyle KVS toksisitesi, direkt miyokardial depresyon ve direkt arteriyel vazodilatasyon kombinasyonu ile hemodinamik instabiliteye yol açabilir ve bu olay belirgin disritmilerin ve bozulmuş otonomik regülasyonun potansiyel sebebi olabilir. Bupivakain intoksikasyon seviyeleri sıklıkla geleneksel resüsitasyon protokollerine dirençli olan, malign ventriküler disritmilerin neden olduğu ani kardiyovasküler kollapsla sonuçlanabilir (1,2).

Toksisite Bulguları Özet Tablo

	Stimülasyon	Depresyon
SSS	<ul style="list-style-type: none"> Dil ve dudakta hissiyet Metalik tad Kulak çınlaması Konuşma bozukluğu Nistagmus Eksitasyon (tonik, klonik) Oryantasyon bozukluğu Konvülsiyon Hiperventilasyon 	<ul style="list-style-type: none"> Solunum depresyonu Bilinç kaybı
KVS	<ul style="list-style-type: none"> Taşikardi Hipertansiyon Hiperemi 	<ul style="list-style-type: none"> Bradikardi Hipotansiyon Myokard depresyonu Kardiyak arrest

LA KAN PIK KONSANTRASYONU ↑

3. Hematolojik sistem bulguları: LAST'ın hematolojik belirtileri arasında prilokain, artikain ve benzokain kullanımı ile daha sık ilişkili olan methemoglobinemi bulunur.

Bu lokal anestezikler, orto-toluidinin olduğu karaciğer tarafından metabolize edilir. Orto-Toluidin, hemoglobini methemoglobine dönüştüren güçlü bir oksitleyicidir. Methemoglobin kan seviyeleri düşük olduğunda, hasta asemptomatik olacaktır. Daha yüksek methemoglobin seviyeleri siyanoz (yani gri bir kutanöz renk değişikliği), takipne, egzersiz intoleransı, yorgunluk, baş dönmesi,

senkop ve halsizlik ile sonuçlanır. Oksihemoglobin eğrisinde sola kayma ile laktik asidoz ve hipoksi ortaya çıkar. Sülfonamid, asetaminofen, nitrogliserin, sodyum nitroprussid ve fenitoin kullananlarda veyenidoğanlarda risk artar. Tanısı, arteriyel kan gazında methemoglobinkonsantrasyonunun ölçülmesiyle konur (5). Tedavide; IV metilen mavisi 1-2 mg/kg, hiperbarik oksijen tedavisi, kan/eritrosit transfüzyonu kullanılabilir.

4. Alerjik reaksiyonlar: Ester grubu LA'lar plazma esterazları ile metabolize olur, metabolizma sonucu oluşan PABA alerjik reaksiyonlardan sorumludur. Amid grubu LA'lar karaciğerde metabolize olur alerjik reaksiyonlardan metilparaben yapısı sorumlu tutulabilir ancak çok nadir görülür. Bu yapılar arasında çapraz reaksiyon gelişmez. Ürtiker, raş ve nadiren anafilaksi gelişebilir. Tedavide antihistaminik ilaçlar uygulanır (1,2,3).

5. Lokal toksik etkiler:

a. Sinir hasarı: Vazokonstriktör ajan kullanılması, turnike kullanılması, sinir fasikülün içine enjeksiyon yapılması sonrasında ortaya çıkabilir.

b. Geçici nörolojik sendrom: Lokal anesteziğin (en dikkat çeken ajan lidokain) subaraknoid aralığa verilmesiyle ilişkilidir ve geçici ağrı veya alt belde kalçaya ve alt ekstremitelere yayılan duyuşsal anormallikler ile karakterizedir. Günübürlük cerrahi, litotomi pozisyonu, diz artroskopilerinden sonra sık görülebilir. Uyuşukluk ve parestezi hızlıca irreversible hale gelebilir (1,2).

c. Myotoksite: Bupivakain>lidokain>prokain. Lokal anesteziğin miyozit yıkımına yol açarak, kas dokusunda direkt toksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. 3-4 hafta içinde kasta tipik olarak rejenerasyon tamamlandığı için, lokal anesteziğin miyotoksitesini, klinikte nadiren problem oluşturmaktadır. Genellikle bunun klinik önemi az olsa da, lokal anesteziğin miyotoksitesinin önemli istisnası, ekstraoküler kas hasarıdır. Bununla ilgili olarak, oküler cerrahide yapılan rejyonel anesteziğin sonra, % 0.25 insidanda uzamış ekstraoküler kas disfonksiyonu (çift görme) rapor edilmiştir (1).

d. Kondrotoksite: Bupivakain infüzyonuyla oluşabilir.

LOKAL ANESTEZİK TOKSİSİTE TANISI VE TEDAVİSİ

Lokal anestezi uygulanacak olan her hastaya standart monitörizasyon (pulsoksimetre, kan basıncı takibi, EKG) rutin yapılmalıdır. Lokal anestezi uygulayan ekip hastada ortaya çıkabilecek mental durum değişikliğini, ani gelişen ajitasyon ve şuur durumu değişikliğini iyi takip etmelidir. LAST için erken tanı hayat kurtarıcı olabilir. Hastane

şartlarında eğer hastaya LA uygulama hikayesi varsa hastada oluşan lokal veya sistemik patoloji durumunda ilk akla LAST gelmelidir.

Tedavi Algoritması (ASRA 2017 önerileri) (6)

1. Uygulayıcı derhal enjeksiyonu veya infüzyonu durdurmalıdır.

2. Yardım çağrılmalıdır.

3. Havayolu açıklığı sağlanmalı, %100 oksijen verilmelidir. Hipoksemiden ve asidozdan (metabolik veya respiratuar) kaçınılmalıdır. Heriki durumunda LAST'ı alevlendirdiği çalışmalarda gösterilmiş, eğer oluşmasına izin verilirse solunum ve/veya kardiyak arrest gelişmektedir.

4. Nöbet geçirme olasılığı iyi değerlendirilmeli, gerekli durumda midazolam (i.v 1-3 mg olarak) yapılmalıdır. Benzodiazepin etkili olmazsa düşük doz propofol, tiyopental yapılabilir.

5. Kardiyak durum değişikliği takip edilmeli kardiyak arrest yoksa monitörizasyon iyi takip edilerek tansiyon instabilitesi ve/veya aritmilerin tedavisi yapılmalıdır.

6. Kardiyak arrest durumu ortaya çıkarsa hemen CPR başlanmalıdır. Göğüs kompresyonlarına hızla başlanır spontan dolaşım sağlanana kadar devam edilir. Dolaşımın devamının sağlanması kalp dokularını lokal anesteziğin korur. İleri aşamada kardiopulmoner bypass ile dolaşım sağlanmaya çalışılır.

7. Antiaritmik ve vazopressör kullanımı tartışmalıdır. Antiaritmik ilaçlardan sadece Amiodoran önerilmektedir. Lidokain ve diğer sodyum kanal blokerlerinden (prokainamid, kinidin, disopramid, meksiletin, tokainid gibi) kaçınılmalıdır. LAST sırasında Lidokain antiaritmik olarak kullanılamaz aksi halde kriz derinleşebilir. β -bloker ve kalsiyum kanal blokerlerinin kardiyodepresan ve vazodilatör etkisinden dolayı uygulanması önerilmemektedir.

Adrenalin sistemik vasküler direnci ve miyokardiyal kontraktiletiyi artırmak için düşük dozda (1mcg/kg) kullanılabilir. Hayvan çalışmalarında adrenalin yüksek dozlarında taşiaritmiyi arttırdığı ve kullanılan lipid emülsiyonuyla etkileşimde bulunarak onun etkisini azalttığı gösterilmiştir (7).

8. İntravenöz Lipid emülsiyon (ILE) tedavisi

LAST Profilaksisi

Güvenli anestezi ve analjezi sağlayan en düşük lokal anestezi ilaç dozu en idealdir. Uygulanan dozlar hastaya göre değişiklik gösterebilir. Hastalarda maksimum doz

aralığı aşılmamalıdır. Obez hastalarda ideal vücut ağırlığı dikkate alınmalıdır. LAST' tan korunmak için enjeksiyon yavaş yapılmalı, sık aspire edilmeli (her 3 ml de bir aspire et), hastayla iletişim halinde olunmalıdır(6).İntravaskülenenjeksiyonlardan kaçınabilmek için adrenalin gibi uyarıcı markırlar kullanılmıştır. Böylece intravaskülenenjeksiyon durumunda kalp ritmindeki 10 atım/dk veya tansiyondaki 15 mmHg artış uyarıcı olması hedeflenmiştir. Ancak antiaritmik kullanan, yaşlı, gebe, bazı periferik bloklardaki risklerden dolayıda çokta popüler olmamıştır.

USG kullanımıyla LAST gelişim insidansı azalmıştır. Böylece hedef bölgede lokalanestezik uygulanan alanın ve ilacın yayılımının görülmesi, intravasküler enjeksiyon olasılığını azaltmıştır(8).

Kaynaklar

- 1.Salinas Francis V, Klinik Anestezi Temelleri, Çeviri: Yıldız K, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2017
- 2.Wadlund DL. LocalAnestheticSystemicToxicity. AORN J 106. Inc; 2017: 368-377.
- 3.Olson Kent R, Zehirlenmeler &İlaç Aşırı Dozu, Çeviri: Savcı V, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2012.

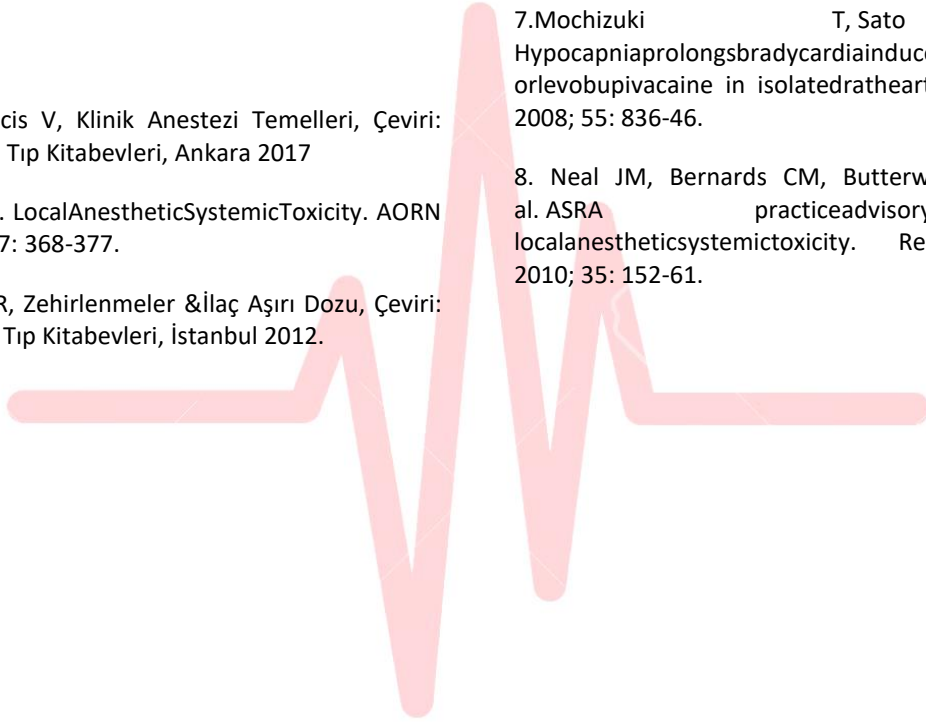
4.Gitman M, Fettiplace MR, Weinberg GL, et al. LocalAnestheticSystemicToxicity: A NarrativeLiteratureReviewandClinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management. PlastReconstrSurg. 2019;144:783-795

5.Kapitanyan R. Localanesthetictoxicity: practice Essentials. Medscape.<http://emedicine.medscape.com/article/1844551-overview>.Updated August 17, 2017.Accessed September 13, 2017.

6.Neal JM, [Woodward CM](#), [Harrison TK](#). TheAmericanSociety of RegionalAnesthesiaandPainMedicineChecklistforManagingLocalAnestheticSystemicToxicity: 2017 Version. RegAnesthPainMed 2018; 43:1 50-153.

7.Mochizuki T, Sato S. Hypocapniaprolongsbradycardiainducedbybupivacaine orlevobupivacaine in isolatedrathearts. Can J Anesth 2008; 55: 836-46.

8. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, et al. ASRA practiceadvisory on localanestheticsystemictoxicity. RegAnesthPainMed 2010; 35: 152-61.





Aksaray Üniversitesi

TIP BİLİMLERİ

DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Aksaray, Türkiye

Journal homepage: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/asujms>

İntravenöz Lipid Emülsiyon Tedavisi

Prof. Dr. Sıdika Ayşegül Ertaşkın

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

Giriş

Dolaşımdaki lipofilik toksik maddelerin biyoyararlanım ve toksisitesini azaltmak için lipid emülsiyonlarının intravenöz yolla kullanılması intravenöz lipid emülsiyon (İLE) tedavisi olarak tanımlanmaktadır. Genellikle sistemik toksisitenin tedavisi için tercih edilen bu yöntem, başlangıçta yüksek doz bolus uygulama, ardından sabit hızda infüzyon ile kanın hızla lipemik hale getirilmesini amaçlar.

Lipid emülsiyonu; yağ, emülsifier, tonisite değiştirici madde ve sudan oluşur. Yağ olarak monogliseridler, digliseridler, trigliseritler ve bitkisel yağ, soya fasulyesi yağı, pamuk yağı, aspir yağı, mısırözü yağı, hindistan cevizi yağı, susam yağı, yer fıstığı yağı, zeytinyağı, balık yağı kullanılabilirse de en çok tercih edilen soya fasulyesi yağıdır. İLE bileşiminde yaklaşık % 80 su, % 20 soya fasulyesi yağı, % 2 gliserin ve % 1 yumurta sarısı fosfolipidi bulunmaktadır. Bu bileşenlere ilaveten yüzey aktif madde, bakteriyostatik, koruyucu madde ve adsorban bulunabilir. PH'sı 8'dir.

İntravenöz lipid emülsiyonları, ortalama damla büyüklüğüne göre; makro (damla büyüklüğü 1 µm'den büyük), mini (damla büyüklüğü 1 µm'den küçük) ve mikro (damla büyüklüğü 0.1 µm'den küçük) olmak üzere 3 ana grupta sınıflandırılırlar. Parenteral beslemede kullanılan ve lipofilik ilaç toksikasyonlarının tedavisinde kullanıma uygun lipid emülsiyonları steril mini emülsiyonlardır (1).

Tablo 1. Ticari olarak temin edilebilen intravenöz lipid emülsiyonları

Ürün	Üretici	Yağ İçeriği
Intralipid	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Soya Fasulyesi (%100)
SMOFLipid	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Hindistan cevizi (%30) Soya fasulyesi (%30) Zeytin (%25) Balık (%15)
Clinoleic	Baxter, Deerfield, IL, ABD	Zeytin (%80) Soya Fasulyesi (%20)
Lipofundin-MCT	B. Braun, Melsungen, Almanya	Hindistan cevizi (%50) Soya Fasulyesi (%50)
Structolipid	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Hindistan cevizi (%36) Soya Fasulyesi (%64)
Omegaven	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Balık (%100)
Lipoplus	B. Braun, Melsungen, Almanya	Hindistan cevizi (%50) Soya Fasulyesi (%40) Balık (%10)
Liposyn III	Hospira, Lake Forest, IL, ABD	Soya Fasulyesi (%100)
Lipoven	Fresenius Kabi, Uppsala, İsveç	Soya Fasulyesi (%100)

Ticari olarak temin edilebilen İLE Tablo 1'de listelenmiştir.

Tarihçe

- İlk kez yapay beslenme amacıyla 1960'larda tıpta kullanıldı.
- 1962'de Russell ve Westfall, tiopental indüksiyonu uygulanan ratlarda pamuk çekirdeği ve mısır yağı içerikli solüsyonla anestezi süresini kısaltmışlardır.
- 1974'de ise Krieglstein tavşan kanındaki klorpromazin toksisitesini yağ solüsyonu ile engellemiştir (toksikolojik tedavi).
- Lokal anestetik toksisitesinde intravenöz lipid emülsiyonu kullanımı ilk kez 1990'da tartışılmaya başlandı.
- Weinberg ve arkadaşları 1998 yılında soya yağı emülsiyonlarının farelerde ciddi bupivakain aşırı dozuna bağlı kardiyovasküler kollapsda resüsitasyonunun etkinliğini artırdığını ve ön tedavi olarak uygulandığında koruyucu etkiye sahip olduğunu gösterdiler (2).

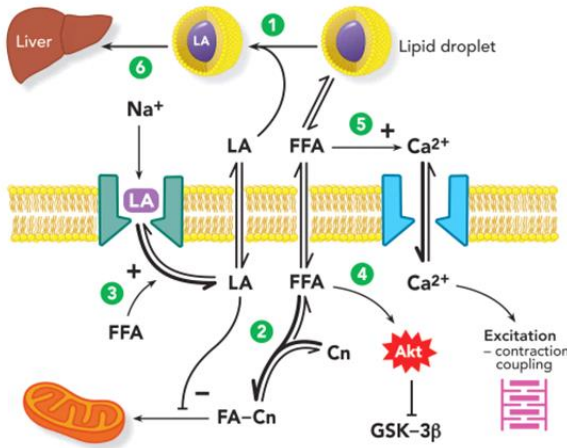
- 2006 yılında Rosenblatt ve arkadaşları tarafından bupivakain ve mepivakain nedeni ile kardiyak arrest gelişen ve intravenöz lipid emülsiyon tedavisi ile başarı ile tedavi edilen ilk olguyu bildirdiler.

- Sirianni ve arkadaşları lokal anestetik olmayan ilaç toksisitesinde ilk kez lipid emülsiyon tedavisi kullanımı bildirmişlerdir.

Lokal anestetiklerin etki mekanizmaları; voltaj bağımlı kanal blokajı -ki bu % 75 oranında etkili mekanizmadır-, kalsiyum kanal blokajı, potasyum kanal blokajı ve G-protein ile regüle kanal blokajıdır. Dolayısıyla lokal anestetiklerin toksisitesinin tedavisi de bu yolların ters çevrilmesi esasına dayanmalıdır. Lokal anestetik toksisitesi (LAT) periferik sinir bloğu tekniklerinin mortalitesi en yüksek komplikasyonudur. Lokal anestetiklerin yanlışlıkla intravasküler uygulanması ya da emniyet sınırının üzerindeki dozlarda kullanımı toksisitenin en sık nedenleridir.

İLE Etki Mekanizmaları (3, 4)

- 1-Lipid sink: Lokal anesteziklerin bağlanması
- 2-Metabolik etki: Mitokondrilerde artmış yağ asidi alımı
- 3-Membran etkisi: Lokal anesteziklerin sodyum kanallarına bağlanmasıyla engellenmesi
- 4- Sitoproteksiyon: Glikojen sentez kinaz (GSK-3β) inhibisyonuna yol açan protein kinaz b (Akt) kaskadının aktivasyonu
- 5- İyonotropik / inotropik etki: Voltaja bağlı kalsiyum kanalları yoluyla kalsiyum girişinin artması
- 6-Farmakokinetik etki: Hızlandırılmış şant
- 7-Lipit infüzyonunun apopitoziste anahtar basamak olan mitokondriyal permeabilite geçişi olasılığını azalttığı gösterilmiştir.
- 8-Endotelial nitrik oksit sentazın inhibisyonu
- 9-Kardiyotonik etki
- 10-Alkalın pH.

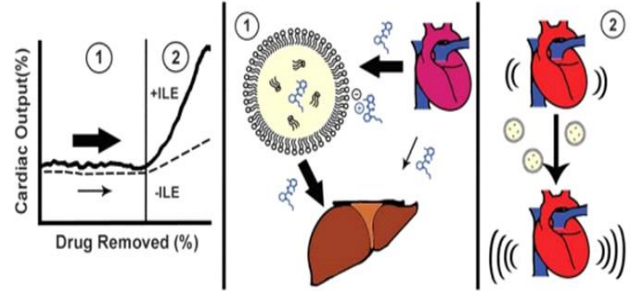


Resim 1: Lipit resüsitasyonunun mekanizmaları (3). İnfüzyondan sonra, kanda emülsifiye yağ damlacıkları olarak lipit emülsiyonu veya çok lamelli veziküller bulunur.

- (1) Lipid sink : Lokal anesteziklerin yakalanması
- (2) Metabolik etki: Mitokondri tarafından artan yağ asidi alımı
- (3) Membran etkisi: Sodyum kanallarının lokal anestezikle bağlanması ile etkileşim
- (4) Sitoproteksiyon: Akt kaskadının etkinleştirilmesi, GSK-3'ün inhibisyonuna sebep olur
- (5) İyonotropik /inotropik: Voltaja bağlı kalsiyum kanalları (mitokondriyal kalsiyum dinamiğini de içerebilir)
- (6) Farmakokinetik etkiler: Hızlandırılmış şant. Aynı zamanda protein kinaz B olarak da adlandırılan Akt a serin/treonin protein kinazı, hücrenin hayatta kalması, çoğalması ve yer değiştirmesinde önemlidir Ca²⁺: kalsiyum iyonu, Cn: karnitin, FA-Cn: yağlı açıl karnitin, FFA: serbest yağ asitleri, GSK-3: glikojen sentaz kinaz (GSK-3'ün inhibisyonu miyokardın iskemi – reperfüzyon hasarının önlenmesinde rol oynar. LA: lokal anestezik, Na: sodyum iyonu.

Lipid sink: En olası primer farmakokinetik mekanizmadır. Emülsifiye yağ damlacıkları, kan gibi sulu bir ortama infüze edildiğinde yeni bir lipit kompartmanı (yapay lipit faz) oluşturur. Kandaki lokal anestezikler gibi lipofilik maddeler lipit kompartmana çekilir ve doku ile kan arasında konsantrasyon gradienti meydana gelir. Böylece kalp ve beyin gibi, lipofilik maddelerin yüksek konsantrasyonda bulunduğu bölgelerden uzaklaşıp lipit kompartmanına geçmesine neden olur. Dokularda konsantrasyonu azalınca lokal anesteziklere bağlı sodyum kanal blokajı azalır. Miyosit içerisine voltaja bağlı kalsiyum

kanalları yoluyla kalsiyum girişi artar. Kardiyak ileti ve kontraktiletekteki inhibisyon düzelir böylece koroner perfüzyonu iyileştirir ve resüsitasyonun kolaylaşmasına yardımcı olur. Nörolojik düzelmeye yardımcı olur.



Resim 2. Konsantrasyona bağlı kardiyovasküler fonksiyon iyileşmesi (4).

Fayda mekanizması doku ilaç konsantrasyonuna bağlıdır. Bupivakain konsantrasyonları kanal blokajı eşiğinin altına düşene kadar kardiyovasküler fonksiyon düzelmez. Toksikiteden iyileşme, ilacın kalpten kas ve karaciğere redüstrbüsyonuna bağlıdır. Lipit ilavesi, ilacı hızla kardiyak dokudan ikinci aşamaya geçmek için hareket ettirir. Kalp konsantrasyonları düştüğünde, kardiyovasküler fonksiyon artar .

Metabolik etki: Mitokondrilerde Artmış Yağ Asidi Alımı : Normal aerobik koşullar altında, yağ asitleri, miyosit oksidatif fosforilasyonu için tercih edilen substrat olup, kalp adenosin trifosfatının (ATP) yaklaşık % 80-90'ını üretmektedir. Yağ asidi transportu kesintiye uğrarsa, ATP üretimi azalır ve miyositin sağkalımını olumsuz etkiler bu da potansiyel olarak kardiyak toksisiteye yol açar. Lipit emülsiyonu teorik olarak kitle etkisi ile intrasellüler yağ asidi içeriğini artırabilir ve böylece lokal anesteziklerden kaynaklanan yağ asidi oksidasyonu ve transportunun blokajından kaynaklanan azalmış ATP üretiminin üstesinden gelebilir.

Membran etkisi: İyon kanalları üzerine etkileri. Bupivakain, miyokarda sodyum kanallarını bloke eder ve bu etki İLE tarafından ortadan kalkar.

İyonotropik/inotropik etki: İyon kanalları üzerine etkileri. İLE voltaja bağımlı çalışan kalsiyum kanallarından kalsiyumun içeri girişini artırır. Bu kalsiyumun içeri akışı demek daha güçlü miyokard kontraktilesi demektir.

Kardiyotonik etki: Lipit emülsiyon infüzyonu intramiyosit kalsiyum düzeylerini doğrudan yükseltir ve pozitif inotropik etki sağlayabilir.

İLE Endikasyonları

- 1-Malnütrisyonunda kalori kaynağı olarak total parenteral nütrisyon için
- 2-Lipofilik veya lipofilik olmayan ajanların neden olduğu toksisitelerin tedavisi için
- 3- Tüp bebek uygulamalarında immünmodülasyon için (5).
- İntravenöz Lipit, başta lokal anestezik ilaç zehirlenmeleri olmak üzere lipofilik ilaç zehirlenmelerinde hemodinamik instabl hastaların resüsitasyonunda etkin bir antidot olarak kullanılmaya başlandı (6). Ayrıca lipofilik olmayan ilaçların zehirlenmesinde de etkili olduğu bildirilmiştir (7). Başlıca lipofilik İlaçlar; Amlodipin, Verapamil, Metoprolol, Bupivakain, Difenhidramin, Propranolol, Trisiklik antidepressanlar, Organofosfatlar, Bupropion, Karvedilol, Quetiapine, Flecainide dir.

Tablo 1. Toksikoloji ilaç çalışma grubunun İLE tedavi literatür tarama sonuçları (8).

	Toksin	Kardiyak arrest	Hayatı tehdit eden zehirlenme			Hayatı tehdit etmeyen zehirlenme		Kullanılması önerilir (2D).
			İlk tercih	Tedavi seçeneği	Son tercih	İlk tercih	Tedavi seçeneği	
LA	Bupivakain	++	0	+	++	0	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Diğer LA	0	0	0	+	0	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
NonLA	Sınıf 1 anti aritmikler	0	0	0	0	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Amitriptilin	0	-	0	+	--	-	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Diğer TCA	0	-	0	0	-	-	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Baklofen	0	0	0	0	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Beta bloker (lipofilik)	0	0	0	0	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Beta bloker (lipofobik)	0	-	0	0	-	-	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Bupropion	0	-	0	+	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	KKB (Diltiazem-Verapamil)	0	-	0	0	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	KKB (Dihidropiridin)	0	-	0	0	-	-	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Kokain	0	-	0	0	-	-	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Difenhidramin	0	-	0	0	-	-	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Ivermectin	0	0	0	0	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Diğer insektisitler	0	-	0	0	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Lamotrijin	0	-	0	0	-	-	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Malathion	0	-	0	0	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Diğer pestisitler	0	-	0	0	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Olanzapin	0	0	0	0	-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).
	Diğer antipsikotikler	0	-	0		-	-	İLE kullanılması önerilir (2D).
	SSRI	0	0	0		-	0	İLE kullanılması önerilir (2D).

++ Recommended (Önerilen); + Suggested (Tavsiye edilen); 0 Neutral (Nötr); - Not Suggested (Tavsiye edilmeyen); -- Not Recommended (Kesinlikle önerilmeyen)

İlaç Toksikasyonlarında İLE Endikasyonları:

1. Bupivakain'e bağlı kardiyak arrest
2. Diğer lokal anestezipler, amitriptilin ve bupropion'a bağlı hayatı tehdit eden zehirlenmelerde diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlar
Diğer ilaçlara bağlı zehirlenmelerde kanıta dayalı öneride bulunmak için daha fazla veriye ihtiyaç var.

Bu endikasyonlar Lipit Emülsiyon Çalışma Grubunun (Lipid Emulsion Workshop) 22 toksini; kardiyak arrest, hayatı tehdit eden zehirlenme ve hayatı tehdit etmeyen zehirlenmelerde İLE kullanımı açısından 4 review, 56 çalışmayı irdelemesi sonucu ortaya konmuştur (8).

-Lokal Anestezipler: Bupivakain toksisitesine bağlı kardiyak arrestte standart ileri kardiyak yaşam desteği başlandıktan sonra İLE tedavisi tavsiye edilir (1D), ama diğer anesteziplere bağlı kardiyak arrestlerde öneri nötrdür. Bupivakaine bağlı hayatı tehdit eden toksisitelerde, İLE tedavi algoritmasının bir parçası olarak önerilir (2D) ve diğer diğer tedaviler başarısız olduğunda kullanılması tavsiye edilir (1D). Diğer lokal anesteziplere bağlı hayatı tehdit eden toksisitelerde, diğer tedaviler başarısız olduğunda İLE kullanımı önerilir (2D). Bupivakain veya diğer lokal anestezipler nedeniyle hayatı tehdit etmeyen toksisitelerde, İLE kullanımı için öneri nötrdür.

- Kalsiyum Kanal Blokerleri: Diltiazem, Verapamil ve dihidropiridinler de dahil olmak üzere kalsiyum kanal blokerlerine bağlı toksisite sonucu kardiyak arrestte İLE

kullanımı için öneri nötrdür. Kalsiyum kanal blokerlerine bağlı hayatı tehdit eden toksisitede, İLE'nin birinci basamak tedavi olarak kullanılmaması önerilir (2D). Kalsiyum kanal blokerlerine bağlı hayatı tehdit etmeyen toksisitelerde, İLE'nin birinci basamak tedavi olarak kullanılmaması önerilir (2D).

-β Reseptör Antagonistleri: Hem lipitte çözülebilen hem de çözünemeyen β reseptör antagonist toksisitesi nedeni ile oluşan kardiyak arrestte, İLE kullanımı için öneri nötrdür. Lipitte çözülebilen β reseptör antagonistlerin hayatı tehdit eden zehirlenmelerinde, İLE kullanımı için öneri nötrdür. Lipitte çözünemeyen β reseptör antagonistlerin hayatı tehdit eden zehirlenmelerinde İLE'nin birinci basamak tedavi olarak kullanılmaması önerilir (2D). Hayatı tehdit etmeyen lipitte çözünebilen β reseptör antagonist zehirlenmelerinde İLE'nin birinci basamak tedavi olarak kullanılmaması önerilir (2D).

-Trisiklik Antidepresanlar: Hem amitriptilin hem de diğer trisiklik antidepresanların toksisitesine bağlı kardiyak arrestte İLE kullanımı için öneri nötrdür. Amitriptiline bağlı hayatı tehdit eden toksisitede diğer tedaviler başarısız olduğunda İLE kullanımı önerilir (2D), ama birinci basamak tedavi olarak İLE kullanılmaması önerilir (2D). Diğer trisiklik antidepresanlara bağlı hayatı tehdit eden toksisitede birinci basamak tedavi olarak İLE kullanılmaması önerilir (2D). Amitriptiline bağlı hayatı tehdit etmeyen zehirlenmelerde, İLE'nin birinci basamak tedavi olarak kullanılmaması tavsiye edilir (1D), ayrıca İLE'nin tedavi modalitelerinin bir parçası olarak kullanılmaması önerilir (2D). Diğer trisiklik antidepresanlara bağlı hayatı tehdit etmeyen zehirlenmelerde, herhangi bir koşulda İLE kullanılmaması önerilir (2D).

- Kokain: Kokain toksisitesine bağlı kardiyak arrestte, İLE kullanımı için öneri nötrdür. Kokaine bağlı hayatı tehdit eden toksisitede, İLE'nin birinci basamak tedavi olarak kullanılmaması önerilir (2D). Kokainin hayatı tehdit etmeyen toksisitesinde, İLE'nin birinci basamak tedavi olarak kullanılmaması önerilmekte (2D) veya tedavi modalitesinin bir parçası olarak kullanılmaması önerilmektedir (2D). Persistan instabilite ve/veya geniş kompleks taşikardinin eşlik ettiği kokain toksisitesinde lipit emülsiyon tedavisinin disritmi ve kardiyovasküler sistem stabilizasyonunu sağladığı gösterilmiştir.

- Bupropion: Bupropion toksisitesine bağlı kardiyak arrestte, İLE kullanımı için öneri nötrdür. Bupropiona bağlı hayatı tehdit eden zehirlenmelerde, diğer tedaviler başarısız olduğunda İLE kullanımı önerilir (2D), ama birinci basamak tedavi olarak kullanılmaması önerilir (2D).

- Diğerleri: Sınıf I Vaughan-Williams antidisritmikler, baklofen, ivermectin ve diğer insektisitler, malation ve diğer pestisitler, olanzapin ve diğer antipsikotikler ve selektif serotonin gerilim inhibitörleri, lamotrijin, difenhidramin vs... ilaç grupları için kardiyak arrest durumlarında intravenöz lipit emülsiyon tedavisi için kanıta dayalı tıp önerisi nötr olarak belirlenmiştir (8).

İLE Uygulama Önerileri

- Lokal anesteziplerin sistemik toksisitesinde önerilen intravenöz lipit emülsiyonu uygulama protokolü
% 20 Lipit Emülsiyonu iv Bolus 1.5 mL/kg (yağsız vücut kütlesi) 1 dakika boyunca
0.25 mL/kg/dak Sürekli infüzyon
Persistan kardiyovasküler kollaps için bolus dozu bir veya iki kez tekrarlanabilir. Kan basıncının düşük kalması durumunda infüzyon dozunun iki katına çıkarılması önerilmektedir. Dolaşım stabilitesine ulaşıldıktan sonra en az 10 dakika infüzyona devam edilmelidir. Önerilen üst sınır, ilk 30 dakikada yaklaşık 10 mL/kg lipit emülsiyonudur.

- Lokal anestetik dışı ilaç toksisitelemi

Bolus dozu 1.5 mL/kg sonrasında 0.25-0.5 mL/kg/dk infüzyon önerilmektedir. Maksimum doz 30 dakikada 10 mL/kg aşmamalıdır.

Tüm LA zehirlenmelerinde İLE endike ise %20'lik solüsyonun kullanılması önerilmektedir. Ancak non-LA zehirlenmeler için öneri yoktur. İLE tedavisinin süresi ve maksimum dozu için de bir öneride bulunulmamıştır. Ancak toplam doz hastanın kan volümünün %10'unu geçmeyecek şekilde uygulanmasının en mantıklı seçenek olduğundan bahsedilmiştir (8).

Checklist for Treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity

Download the full printable checklist, or see an overview below.

Read Executive Summary

Read full article

The Pharmacologic Treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST) is Different from Other Cardiac Arrest Scenarios

- Reduce individual epinephrine boluses to ≤ 1 mcg/kg
- Avoid vasopressin, calcium channel blockers, beta blockers, or other local anesthetics

- Stop injecting local anesthetic
- Get help
 - Consider lipid emulsion therapy at the first sign of a serious LAST event
 - Call for the LAST Rescue Kit
 - Alert the nearest cardiopulmonary bypass team – resuscitation may be prolonged
- Airway management
 - Ventilate with 100% oxygen / avoid hyperventilation / advanced airway device if necessary
- Control seizures
 - Benzodiazepines preferred
 - Avoid large doses of propofol, especially in hemodynamically unstable patients
- Treat hypotension and bradycardia – If pulseless, start CPR

Lipid Emulsion 20%	
(Diluted volume and flow rate are not correct)	
Children < 30 kg patients	Adults > 30 kg patients
Bolus 100 mL Lipid Emulsion 20% rapidly over 2-3 minutes	Bolus 1.5 mL/kg Lipid Emulsion 20% rapidly over 2-3 minutes
• Lipid emulsion infusion 200-250 mL over 15-20 minutes	• Lipid emulsion infusion 0.25 mL/kg/min (total body weight)
If patient remains unstable:	
• Bolus every 5-10 min for 3-5 doses and double infusion rate, be aware of slowing heart (2nd-3rd)	
• Total volume of lipid emulsion can approach 1 L, in a postaged patient (max 10 g, > 30 minutes)	

- Continue monitoring
 - At least 4-6 hours after a cardiovascular event
 - Or, at least 2 hours after a limited CNS event
- Do not exceed 12 mL/kg lipid emulsion (particularly important in the small adult or child)
 - Much smaller doses are typically needed for LAST treatment

Amerika Rejyonel Anestezi Birliği (ASRA)'nin Lokal Anestezik Toksikitesinde İLE Tedavi Protokolü

- Epinefrin dozlarını düşürün
- Vazopressin, kalsiyum kanal blokörü ve diğer lokal anesteziklerden kaçının
- İLE tedavisi planlayın :

a) 70 kg'dan fazla hastalar için:

% 20'lik İLE 100 mL bolus 2-3 dk da

200-250 mL İLE infüzyonu 15-20 dk da

b) 70 kg'dan az hastalar için :

% 20'lik İLE 1.5 mL/kg bolus 2-3 dk da

0.25 mL/kg/dk (ideal vücut ağırlığı) İLE infüzyonu

Hasta anstabilse bolus doz 1 veya 2 kez tekrarlanabilir ve infüzyon hızı 2 katına çıkarılır. Doz 12 mL/kg'ı aşmamalıdır. Resüsitasyon boyunca total lipit dozu 30 dakikada yaklaşık 1 L olmalıdır (9).

Regional anestezi dernekleri artık periferik sinir blokları yapmadan önce LipidRescue kitlerinin ameliyathanede hazır olmasını önermektedir. Bu kitlerde %20'lik 500 mL İLE, 60 cc'lik enjektörler, intraketler ve lipit uygulama protokolü kutuya iştirilmiş olarak hazır bulunmaktadır.

İLE uygulamalarında önerilen periferik venöz bir yolun kullanılmasıdır. Ancak venöz tromboz gelişme kaygısı yanında hastalara yüksek doz insülin+glukoz tedavisi vermek gerekebileceğinden santral yol uygun bir alternatif olabilir. Bununla birlikte interosseöz yolun da kullanılabilceğı bildirilmiştir (10).

İLE kullanımı ile ilgili literatür şimdilik insan vaka sunumu, hayvan deneyleri, birçok sayıda derleme ve vaka

serisinden ibarettir. Deneysel çalışmalar ve vaka sunumları LAT başta olmak üzere lipofilik ilaç zehirlenmelerinde İLE kullanımını desteklemektedir. Fakat LAT dışındaki zehirlenmelerde kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

İLE Tedavisi Kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonlar : Kardiyovasküler kollaps durumunda mutlak kontrendikasyon yoktur. Relatif Kontrendikasyonlar :

-Lipit emülsiyon içeriğine hipersensitivite öyküsü (soya, yumurta vs.)

-Ciddi sepsis

-Ciddi karaciğer hastalıkları

-Akut pankreatit

-Akut miyokardiyal infarktüsü

İLE Tedavisinin Yan Etkileri: (1, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)

1) Laboratuvar sonuçlarında karışıklık: İntravenöz lipit emülsiyonu tedavisinden sonra ortaya çıkan aşırı lipemi, hematokrit, serum elektrolitleri ve koagülasyon fonksiyonlarının analizi engeller. Ayrıca kreatinin, lipaz, ALT, CK ve bilirübin seviyeleri ölçülemezken kalorimetrik testlerle ölçülen serum glukoz seviyesi ve serum magnezyum ve albümin değerleri yanlış çıkar (11, 12).

2) Allerjik anafilaktoid reaksiyonlar (13, 14)

3) Akut akciğer hasarı (12, 14)

4) Yağ embolisi (Pulmoner, splenik, serebral ve plasental) (14)

5) Trombositopeni

6) Akut pankreatit (12, 14)

7) Karaciğer enzimlerinde yükselme

8) Hipertermi

9) Mikrobial kontaminasyon ve Kandida enfeksiyon riskinde artış (14, 15)

10) Derin ven trombozu, tromboflebit (14)

11) Kardiyak arrest (14)

12) Lipit emülsiyonu, infüzyon sırasında ve lipit kandan temizlenene kadar, hemofiltrasyon filtresini tıkayarak renal replasman tedavisini engelleyebilir.

13) Rebound Etki: İLE tedavisinin sonlandırılmasının ardından klinik semptomlar nüksedebilir (16).

14) Fat overload sendromu (FOS): Bu reaksiyonlar, genellikle, aşırı hacimlerin veya yüksek uygulama hızlarının endojen lipit klerens mekanizmasının aşılmasından kaynaklıdır. FOS; yağ embolizmi, hiperlipidemi, hepatomegali, sarılık, splenomegali, trombositopeni, artmış pıhtılaşma süresi ve hemoliz ile sonuçlanabilir (13, 14, 17)

15) Hiperlipidemi, Hipertrigliseridemi ve lipemi, İLE uygulamasının kaçınılmaz sonuçlarıdır.

16) Tedavi amacıyla uygulanan bazı ilaçların etkinlikleri değişebilir.

Komplikasyonlar toksikasyon vakalarında nadirdir. Genellikle uzamış infüzyon ve yüksek total doz ile ilişkilidir (1).

Tartışma

İLE tedavisi hiçbir toksin için hiçbir klinik durumda ilk basamak tedavi değildir. Eğer önce ABC tedavisi ile başlanmaz ise başarı beklenmemelidir.

Yarar/zarar dengesinin daha net hesaplanabileceği kardiyak arrest veya ciddi sistemik toksisite gibi endikasyonlarda İLE tedavisi iyi bir tercih olabilir.

Organ yetmezliği veya ölüm riskinin düşük olduğu zehirlenmelerde etkisi kanıtlanmış tedavi seçenekleri denenmeden İLE uygulamasından kaçınılmalıdır.

Lokal anesteziğin yaygın olarak kullanıldığı acil servis, ameliyathane salonları, ağrı merkezleri ve yoğun bakım ünitelerinde intravenöz lipit emülsiyon tedavi endikasyonları iyi bilinmeli ve gerektiği durumlarda hızlıca ulaşılabilecek acil müdahale ilaçları içinde bulunması uygun olacaktır. Klasik resüsitasyon yöntemlerine yanıt vermeyen toksisiteye bağlı kardiyak arrest olgusunda lipit emülsiyonlarının kullanımı geciktirilmemelidir.

Zehirlenme hastalarının prognozu, kardiyak arrest gelişse dahi hiç beklenmediği kadar iyi olabilir. Bu nedenle bu hastaların kardiyopulmoner resüsitasyonu uzun tutulmalı ve kolay vazgeçilmemelidir.

Kaynaklar

1. Bahçivan E, Oğuz H. Zehirlenmelerde İntravenöz Lipit Emülsiyonu Tedavisi. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2019; 70-77.
2. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Gopal A, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or Resuscitation with a Lipid Infusion Shifts the Dose-Response to Bupivacaine-induced Asystole in Rats. Anesthesia, 1998; 88(4):1071-1075.
3. Weinberg GL. Lipid Emulsion Infusion Resuscitation for Local Anesthetic and Other Drug Overdose. Anesthesiology, 2012; 117(1): 180-187.
4. Fettiplace MR, Weinberg G. The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy. Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2018; 43(2): 138-149.
5. Allahbadia N. Intralipid Infusion Is the Current Favorite of Gynecologists for Immunotherapy. Journal of Obstetrics and Gynaecology of India, 2015; 65(4): 213-217.
6. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous Lipid Emulsion in Clinical Toxicology. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 2010; 5; 18: 51.
7. Cander B. Acil Tıp Temel Başvuru Kitabı, İstanbul Tıp Kitabevi, 2016; Cilt II Bölüm 10; 1982.
8. Gosselin S, Hoegberg LCG, Hoffman RS, Graudins A, Stork CM, Thomas SHL, Stellpflug SJ, Hayes BD, Levine M, Morris M, Nesbitt-Miller A, Turgeon AF, Bailey B, Calello DP, Chuang R, Bania TC, Mégarbane B, Ashish Bhalla & Valéry Lavergne. Evidence based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. Clinical Toxicology, 2016; 54(10): 899-923.
9. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Checklist for Treatment of Local Anesthetic Toxicity. ASRA Web. 18 Apr. 2017.
10. Bayram B. Zehirlenmelerde İntravenöz Lipid Emülsiyonları. 2018.
11. Grunbaum AM, Gilfix BM, Hoffman RS, Lavergne V, Morris M, Miller-Nesbitt A, Gosselin S. Review of the effect of intravenous lipid emulsion on laboratory analyses. Clinical Toxicology, 2015; 54(2): 92-102.
12. Levine M, Skolnik AB, Ruha AM, Bosak A, Menke N, Pizon AF. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. J Med Toxicol, 2014; 10(1): 10-14.
13. Driscoll DF. Lipid Injectable Emulsions: Pharmacopeial and Safety Issues. Pharm Res, 2006; 23(9):1959.
14. Hayes BD, Gosselin S, Calello DP, Nacca N, Rollins CJ, Abourbih D, Morris M, Nesbitt-Miller A, Morais JA, Laverone V. Systemic Review of Clinical Advers Events Reported After Acute Intravenous Lipid Emulsion Administration. Clin Toxicol, 2016; 54(5): 365-404.
15. Redline RW, Redline SS, Boxerbaum B, Dahms BB. Systemic Malassezia Furfur Infections in Patients Receiving Intralipid Therapy. Hum Pathol 1985; 16(8):815-822.
16. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of Cardiotoxicity After Lipid Rescue from Bupivacaine-Induced Cardiac Arrest. Anesth Analg. 2009; 108(4):1344-1346.
17. Turner-Lawrence DE, Kerns W. Intravenous Fat Emulsion: A Potential Novel Antidote. J Med Toxicol. 2008; 4(2):109-114.



Aksaray Üniversitesi TIP BİLİMLERİ DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Aksaray, Türkiye

Journal homepage: <https://asujoms.aksaray.edu.tr/>

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ

Prof. Dr. Çetin KAYMAK

1-Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Yayın Tarihi: 15.06.2020

ÖZET

Karbon monoksit (CO), benzin, propan, gaz yağı, kömür gibi karbon içeren materyallerin yanması sırasında ile üretilen toksik bir gazdır. CO, renksiz, kokusuz, tatsız ve iritan olmayan özellikleri nedeniyle "sessiz öldürücü" olarak da tanımlanmıştır.

CO, hemoglobindeki Fe⁺² atomuna, oksijene göre 200-250 kat daha fazla oranda bağlanarak kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Bu nedenle CO toksisitesi, temel olarak oksijen transportunun ve kullanımının bozulmasıyla karakterize bir durumdur.

CO toksisitesinin bulgu ve semptomları non-spesifik ve değişken olması nedeniyle yaklaşık % 30 zehirlenme vakasının tanı almadığı rapor edilmiştir.

CO toksisitesinin kesin tanısı arter veya venöz kandaki COHb konsantrasyonunun ölçümüyle konmaktadır.

COHb'nin eliminasyon yarı ömrü ile FiO₂ tarafından oluşturulan PaO₂ arasında yakın bir ilişki gösterilmiştir. Yüksek FiO₂ düzeyleri, CO eliminasyonunu hızlandırmanın yanı sıra oksijenizasyonu da düzeltmektedir. Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi ilk kez 1890'larda tartışılmış ve ilk kez 1960'larda kullanılmıştır. İlk kullanımında CO'nin hemoglobinden ayrılmasını hızlandırmak amaçlansa da, diğer etkileri zamanla anlaşılmıştır. HBO tedavisinin mümkün olmadığı hastalara 6-12 saat süreyle yüze sıkı oturan bir maske ile yüksek akımla % 100 oksijen uygulanır. HBO tedavisinin, normobarik oksijen tedavisine üstünlüğü bazı çalışmalarla desteklense de bu konuda daha çok randomize klinik deneye ihtiyaç vardır.

Genel olarak, CO ile zehirlenme vakalarının çoğu non-fataldır. CO toksisitesi gelişen hastalar orta dereceli semptomlardan başka semptoma sahip değilse, nörolojik bulgular normale ve herhangi bir medikal tedaviye gereksinim duyulmuyor ise 4-6 saat sonra taburcu edilebilirler. Fakat tedaviye rağmen CO zehirlenmesinin uzun dönem sonuçlarını ön görmek hala mümkün değildir.

ABSTRACT

Carbon monoxide (CO), is a toxic gas produced by incomplete combustion of carbon containing materials such as kerosene, gasoline, propane and coal. Because it's a colourless, odorless, tasteless and non-irritating gas, CO is described as the "silent killer".

CO, binds to the iron atoms in hemoglobin, with an affinity 200-250 times that of oxygen, and impairs the oxygen carrying capacity of the blood. Hence, CO toxicity is a situation characterized by impairment of oxygen transport and consumption.

It's reported that 30 % of CO intoxication cases are not diagnosed since the signs and symptoms are nonspecific and variable.

Certain diagnosis of CO intoxication is made by measurement of COHb concentration in arterial or venous blood.

Elimination half life of COHb and partial oxygen pressure produced by inspired oxygen concentration is closely related. High inspired oxygen fractions both accelerate CO removal and improve oxygenation. Hyperbaric oxygen (HBO) treatment is first discussed in 1890's and was first used in 1960's. Although, acceleration of removal of carbon monoxide from hemoglobin was aimed at first use, other effects were recognized by time. For patients to whom HBO treatment is impossible, high flow 100 % oxygen is applied via fitting face mask. Although, reported efficacy of HBO is superior to normobaric oxygen therapy in some studies, more randomized clinical trials are needed to confirm these data.

In general, most of the CO intoxications are nonfatal. Cases with mild symptoms and without neurological symptoms can be discharged from hospital after 4-6 hours of treatment. But still it is impossible to foresee the long term results of CO intoxication despite the adequate therapy.

*Sorumlu Yazar: Çetin KAYMAK İletişim Adresi: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Karbon monoksit (CO), benzin, propan, gaz yağı, kömür gibi karbon içeren materyallerin yanması sırasında inkomplet oksidasyon ile üretilen küçük ve polar olmayan molekül yapısına sahip toksik bir gazdır. CO, renksiz, kokusuz, tatsız ve iritan olmayan özellikleri

nedeniyle "sessiz öldürücü" bir gaz olarak da tanımlanmıştır. Kapalı alan boyunca küçük dansiteli yapılar halinde kendi kendine dağılmakta ve ortamda ateş veya duman olmasa bile mevcut olabilmektedir (1).

CO zehirlenmesi mevsimseldir ve bölgesel farklılıklar göstermektedir. CO zehirlenmesinden gerçekleşen ölümlerin % 80'den fazlası kapalı alanlardaki ısıtma amacıyla kullanılan kaynaklarla olmaktadır. ABD'de yangın ve diğer kaynaklar sonucu yılda 14.000 ile 40.000 arasında değişen akut CO zehirlenme vakası tespit edilmiştir. 1999–2003 yılları arasında, 1999'da 400, 2003'de 473 ölüm vakası olmak üzere yıllık ortalama 439 ölüm vakası rapor edilmiştir. Bu açıdan CO zehirlenmesi, ABD'de kaza sonucu ölümlerin 3. nedeni olarak yer almıştır (1, 2). Fransa'da yıllık 5000 ile 8000 hasta CO zehirlenmesi ile hastaneye başvururken, bu sayı İtalya'da 1993-1994 yıllarında yıllık ortalama 6000 olarak gerçekleşmiştir. Aynı zaman aralığında İtalya'da yıllık CO intoksikasyonuna bağlı ölüm 300'ün üzerindedir (3). Tüm bunların yanında CO intoksikasyonlarının üçte birinin tanı alamadığını da göz önünde tutulduğunda konunun önemi daha da iyi anlaşılacaktır (4).

Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Patofizyoloji;

CO, vücuda akciğer yoluyla girer ve kanda oksijen taşıyıcı komponent olan hemoglobine reverzibl olarak bağlanır. Hemoglobindeki Fe⁺² atomuna, oksijene göre 200–250 kat daha fazla oranda bağlanarak kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Bu nedenle CO toksisitesi, temel olarak oksijen transportunun ve kullanımının bozulmasıyla karakterize bir durumdur. CO'in, oksijene olan güçlü afinitesi ve hemoglobinin oksijen bağlama kapasitesindeki azalma "Haldane Etkisi" olarak bilinmektedir (5). Bu durum oksijen-Hb disosiyasyon eğrisinin sola kayması sonucu oksijen transportunun azalması ve dokuya olan oksijen sunumunun bozulmasıyla karakterize doku hipoksisine yol açar. Aynı zamanda, CO'in "myoglobin", "sitokrom-C oksidaz" gibi intrasellüler proteinlere bağlanması sonucu ATP üretiminin azalması ve oksidatif fosforilasyonun bozulmasına yol açan mitokondrial fonksiyon bozukluğu ve laktik asidoz ile karakterize hücre ölümlüyle sonuçlanan doku toksisitesi gelişmektedir (1). Bu açıdan, hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi yapılmasına rağmen, CO toksisitesi gelişen vakalarda, yaşam süresini belirleyici olan mitokondria üzerindeki etkilerdir (1, 6).

CO'in, myoglobine olan afinitesi oksijenkinden yaklaşık olarak 30–60 kez daha fazladır. Myoglobine bağlandığı zaman kalp kası gibi dokulardaki mitokondrilere oksijen sunumu bozulmaktadır. Oksijen sunumunun bozulması, oksidatif fosforilasyon ve enerji üretimini bozmaktadır. Bu durum çizgili kaslarda rabdomyoliz, kalpte disfonksiyon ve aritmi olarak kendini gösterir (7, 8, 9)

Sitokrom-C oksidaz, elektron transport zincirinin terminal bir enzimidir. Sitokrom oksidaz sistemine CO'in bağlanmasıyla beyni de içeren tüm dokularda oksijen kullanımı ve hücre solunum bozulur (10). Enerji üretimi ve mitokondrial fonksiyon karboksihemoglobin (COHb) seviyelerinin düşmesinden sonra düzelir. Ancak sevindirici olarak; tüm sitokromları inhibe edecek CO miktarı lethal dozun 1000 katı kadardır. Bu nedenle, bu mekanizma hastanın kliniğinde çok önemli bir rol oynamaz (11).

Akut CO intoksikasyonunda, nöronal nekroz veya apoptotik hücre ölümü gelişebilir (12). Bu süreç muhtemelen bazı hastaların başlangıç nörolojik anormalliklerinden sorumludur (13). Akut CO zehirlenmesindeki nöropatolojik değişiklikler dört mekanizma tarafından açıklanmıştır. Bunlar, CO tarafından indüklenen hipoksi sonucu iskemik sinir hasarı, CO'in yüksek seviyesine bağlı direkt periferel sinir hasarı, diğer organlarda olduğu gibi periferel sinirlerde peteşial hemorajilerin mevcudiyeti, lokal ödem ve dolaşım bozulmasıyla venöz obstrüksiyon gelişesidir (14).

CO, endotel hücreleri ve trombositlerden "nitrik oksit (NO)" salınımına yol açar ve peroksinitrit gibi nitrik oksit derivesi olan oksidanların oluşumundaki artış sonucu endotelial hasar ve lökositlerin sekestrasyonu ile sonuçlanan proinflamatuvar cevap gerçekleşir. Bu mekanizmanın peroksinitrit gibi trombositler tarafından salınan ve NO ile reaksiyona giren nötrofil kökenli reaktif nitrik oksit türlerinin (RNS) üretimiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (15). CO mevcudiyetinde, trombositlerde NO sentezi stimüle edildiği zaman "heterotipik" trombosit-nötrofil agregasyonu da stimüle edilmektedir. Böylece trombosit adezyon molekülleri, peroksinitritlerin direkt bağlanmasıyla aktive olmaktadır. Trombositler ve nötrofiller arasında

fiziksel bağlantı kurulduğu zaman, nötrofiller tarafından üretilen RNS'de belirgin artış gerçekleşmesi de "nötrofil degranülasyonu" na katkıda bulunmaktadır (16). Aynı zamanda; CO toksisitesinde, beyinde "myeloperoksidaz (MPO)" konsantrasyonunun arttığı ve vasküler hat boyunca depolanarak nitrotirozin ile kolonizasyona dayanan vasküler oksidatif strese yol açtığı rapor edilmiştir. Bu patolojiye göre MPO, nitrojen dioksitten, nitrit ve hidrojen peroksit oluşumuna yol açan reaksiyonu katalizleyerek lipid peroksidasyonuna yol açan lokal tirozin artıkları olan nitrit oluşumu ve endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle etmektedir (17). Subendotelial hat boyunca MPO ve nitrotirozin birikimi çeşitli inflamatuvar patolojilerden sonra insan dokularında tespit edilmiştir (18). Ksantin oksidazın aktivasyonu, oksidatif radikallerin oluşması ve oksidatif hasar ve geç nörolojik sekellerin oluşumundan sorumlu tutulan beyinde lipid peroksidasyonuna neden olur (19-26). Lipid peroksidasyon ürünleri ve myelin temel protein (MBP) arasındaki etkileşim sonucunda MBP'deki üç boyutlu yapısal değişiklik gösterilmiştir (26).

Sonuç olarak, trombosit ve nötrofiller arasındaki etkileşim ve nötrofil degranülasyonunun CO'e bağlı nörotoksitenin ana komponenti olduğu vurgulanmaktadır. CO toksisitesi, trombosit ve nötrofil aktivasyonuna neden olarak beyin ve diğer dokularda immünojen mekanizma aracılığıyla lipid peroksidasyonunu arttırarak serbest radikal oluşumuna yol açmakta ve beyin içindeki bazı alanlardaki unsatüre yağ asitlerinin dejenerasyonu, hücre ölümü ve hücre ölümü gelişimiyle santral sinir sisteminde beyaz cevherin gecikmiş dejenerasyonuna neden olmaktadır (17, 18).

Bu mekanizmaların da ışığında, tüm toksisiteelerde de geçerli olduğu gibi, oluşacak hasar; CO konsantrasyonuna, maruziyetin süresine ve maruz kalanın sağlık durumuna bağlıdır.

Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Klinik;

CO toksisitesinin bulgu ve semptomları non-spesifik ve değişken olması nedeniyle yaklaşık % 30 zehirlenme vakasının tanı almadığı rapor edilmiştir. Düşük ve çok yüksek kan CO konsantrasyonlarının varlığında, kan seviyeleri ile klinik bulguların şiddeti korelasyon gösterir. Akut toksisite özellikle santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem tutulumuyla seyreden çoklu organ sistemlerinin fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Küçük bir hasta grubunda da tam olarak tanımlanamayan öforiye benzer nöropsikiyatrik sekeller bildirilmiştir. Öfori, akut psikozun formları ile birlikte olma eğilimindedir ve erken CO zehirlenmesindeki ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır (4, 13). Kan COHb seviyesi % 15–20 düzeyinin altında baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, diyare, zayıflık ve güçsüzlük gibi non-spesifik semptomlar mevcuttur. Vasküler düz kaslarda relaksasyona yol açan bir etki aracılığıyla ekstrakranial arterlerin vazodilatasyonu sonucu CO toksisitesi ile ilgili baş ağrılarının geliştiği kabul edilmektedir. Bu dönemdeki semptomlar, viral bir patolojiye de işaret edebileceği için çoğunlukla CO zehirlenmesi gözden kaçabilmektedir. Ancak kan COHb düzeyinin % 20–40 olduğu vakalarda, bulantı, kusma, subjektif karmaşık düşüncelerin eşlik ettiği konfüzyon tablosu, dezoryantasyon ve görme bozukluğu gibi semptomlar gözlenirken; % 40–60 olan vakalarda nörolojik (ajitasyon, iritabilite, ataksi, halüsinasyon, koma), kardiyovasküler (hipotansiyon, aritmi, iskemi, şok) ve pulmoner (takipne, ödem, solunum yetmezliği) fonksiyon bozuklukları eşlik etmektedir. COHb düzeyinin % 60 üzerinde olduğu vakalarda ise nöbetler, bilinç kaybı ve ölüm gözlenmiştir.

CO zehirlenmesine bağlı myokardiyal hasar, myokardiyal mitokondrilere üzerine toksik etkiyle ve myokardiyal hiperperfüzyondan dolayı gözlenebilir. Bu tablo CO maruziyetinden sonra hızla ilerleyerek taşikardi ve myokardiyal hasar olmaksızın ventriküler ekstrasistol ve fibrilasyonu içeren çeşitli aritmileri içerebilmektedir. Orta ve ciddi dereceli CO zehirlenmesini takiben hastaların % 37'sinde diagnostik elektrokardiyografik değişiklikler ve/veya kardiyak göstergelerde artış saptanmıştır. Myokardiyal hasarın yüksek sıklığına rağmen mortalitesi % 5 altında kalmıştır. CO zehirlenmesi tanısıyla takip edilen 230 hastanın uzun süreli mortalite takipleri yapılmıştır. Sistemik hipotansiyon varlığı ile santral sinir sisteminin yapısal hasarının derecesi arasındaki korelasyon da rapor edilmiştir (7).

CO toksisitesinin non-letal komplikasyonları arasında psikomotor güçsüzlükle karakterize santral sinir sistemi disfonksiyonu ve nöropati tespit edilmiştir. CO intoksikasyonunun kliniğinde, iştme kaybı, hafıza kaybı, konfüzyon, ataksi, nöbetler, idrar ve gaita tutamama, labil duyu durumu, dezoryantasyon, halusinasyonlar, parkinsonizm, mutizm, kortikal körlük, psikoz ve motor bozukluklar gibi "persistan" (toksikite ile eş zamanlı) ve "gecikmiş", akut intoksikasyonun iyileşmesini takiben 2-40. günlerde ortaya çıkan gecikmiş nörolojik bulgular da mevcuttur. Bu bulgular geri dönüşümlü olabilir veya olmayabilir (4). Geç bulguların ortaya çıkma insidansı serilere göre farklılık göstermesine (%12-68) rağmen hospitalizasyon gerektiren olgulardan oluşan alt gruplarda insidans % 11.8 olarak bildirilmiştir. Yine aynı seride geç bulguların % 75'i bir yıl içinde düzelmiştir. Geç bulguların ortaya çıkışının, akut intoksikasyon sırasındaki bilinç kaybının süresi ve hastanın yaşı ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (13).

Periferik nöropati hemen tümüyle alt ekstremitelerde tipik olarak lokal ödem ve demyelinizasyonun patolojik bulguları ile karakterizedir. Periferik nöropatiye diğer bir örnek ise CO toksisitesiyle ilişkili olarak geçici ve tek taraflı diafragmatik paralizi olarak tanımlanmıştır (14). CO, iskelet kaslarına direkt toksik etki gösterdiği için, rabdomyolize neden olabilir. Çok ağır rabdomyoliz olgularında akut böbrek yetmezliği de bildirilmiştir (57-59). Kutanöz bilster oluşumu ve non-kardiyojenik pulmoner ödem, ciddi intoksikasyonlu hastalarda bildirilmiş diğer bulgulardır (7,12).

Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Tanı;

Zehirlenmenin tanısı, bina yangınları, uygunsuz ayarlanmış petrol, odun veya gaz ocakları, kömür veya gaz ile çalışan mangalların kullanımı gibi kaynaklardan CO maruziyetinin tespit edilmesine dayanır.

Arteriyel ve venöz kandaki COHb arasında fark yoktur ve toksisitesinin kesin tanısı arter veya venöz kandaki COHb konsantrasyonunun ölçümüyle konmaktadır. Eğer hasta birkaç saattir oda havası solumaya başlamışsa COHb konsantrasyonlarının ölçümü daha az faydalıdır. Sigara içmeyenlerde % 2 ve sigara içenlerde % 9'un üzerinde yükselmiş konsantrasyonlar CO maruziyetini destekler. Ancak, COHb konsantrasyonları kullanışlı bir marker olmasına rağmen her zaman klinik sonuçlar ile çok iyi bir korelasyon gösteremeyebilir. Kliniği belirleyen şey, CO konsantrasyonun yanında, maruziyetin süresi ve hastanın biyolojik durumudur. CO, hem metabolizmasının bir ürünü olarak da endojen olarak üretilmektedir. Bu nedenle COHb düzeyleri yükselmiş hastalarda hemolitik anemi veya orak hücre hastalığından dolayı hemoliz sonucu gelişebileceği bilinmelidir. Heparinli kan örnekleri içindeki COHb konsantrasyonları 4 hafta boyunca soğuk veya oda havasında stabil kalmakta ve COHb konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla başka bir merkeze transfer edilebilmektedir. Fetal Hb varlığında, COHb'nin yanlışlıkla artmış düzeyleri gözlenmektedir. Bu nedenle infantların ilk birkaç haftasında kanda yalancı pozitif olarak % 7-8 düzeylerinde COHb konsantrasyonu tespit edildiği bildirilmiştir. CO toksisitesi düşünülen hastanın toksik çevreden ayrıldığından bu yana ne kadar zaman geçtiği de önemlidir. Diğer bir yaklaşım ise solunum yolu havasının analizi ile ekspire edilen CO ölçümlerinin dökümanite edilmesidir. Kooperasyon kurulamayan hastalarda bu ölçümler güç olabilmektedir. Sigara içmeyenlerde normal ekspiryum havasında 0-6 ppm CO bulunurken; sigara içicilerde 70 ppm üzerinde CO bulunduğu tespit edilmiştir. Ortam havasındaki CO ölçümü de diğer bir uyarıcı testtir. 50 ppm'den yüksek CO konsantrasyonları uyarıcı olmalıdır (14, 22).

CO zehirlenmesine maruz kalan hastaların % 37'sinde myokardiyal hasar geliştiği tespit edildiğinden, bu nedenle ciddi CO zehirlenmeli hastalarda EKG ve kan kardiyak biyomarkerlerin ölçümü önemlidir. Kardiyak enzimleri yükselen ve EKG değişikliği gözlenen CO zehirlenmesi tanısı alan hastalarda agresif tedavi yapılmış olsa bile sonraki birkaç sene boyunca mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir. Kronik anginal hastalarda COHb düzeylerinin orta düzeyde yükselmesiyle angina ataklarının arttığı, koroner arter hastalığı olanlarda COHb düzeyleri % 6'nın üzerinde artışıyla aritmilerin gözlenmesi ve ciddi CO toksisitesi gelişen vakalarda normal koroner arteri olsa bile iskemi gelişebileceği tespit edilmiştir (23,25).

COHb'nin rengi parlak kırmızıdır. Klasik olarak kanın "kiraz kırmızı" rengi çoğu hastada gözlenmez. Çünkü bu tablo yalnızca % 40 üzerindeki COHb konsantrasyonlarında gözlenir. Aynı zamanda hipoksi ve siyanozun da bir arada olması nedeniyle bu tablo maskelenebilmektedir. Bu vakalarda arteriyel oksijen satürasyonunda (SaO₂) düşme tespit edilmesine rağmen pulseoksimetrenin (SpO₂) normal olması, CO toksisitesini ekarte ettirmez (22-25). SpO₂, oksijen ile arteriyel hemoglobin satürasyonunun tahmininde non-invasiv bir ölçüm temin eder. Erişkin kanında oksihemoglobin (O₂Hb), redükte oksihemoglobin (RHb), methemoglobin (MetHb), karboksihemoglobin (COHb) gibi tipik olarak hemoglobinin dört türü mevcuttur. COHb'nin arttığı durumda arteriyel oksijen içeriği azalmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında COHb konsantrasyonu % 50'ye çıkarıldığında, FiO₂ 1.0 iken SpO₂ düzeyinin yaklaşık olarak % 94 olarak ölçüldüğü bildirilmiştir. Bu durumda SpO₂ ile ölçülen arteriyel oksijen satürasyonu, COHb'deki artışın karşısında küçük bir derecede azalmaktadır. Çünkü, pulsoksimetre ile COHb ve O₂Hb benzer ışık dalga boyunu absorbe etme özelliği göstermektedir. Her ikisi de 660 nm dalga boyundaki kızıl ışığı absorbe ederken; 940 nm dalga boyundaki kızıl ötesi ışığı absorbe etmezler. Bu nedenle ölçülen SpO₂ aslında O₂Hb ve COHb'nin toplamını yansıtmaktadır.

Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Prognoz;

Genel olarak, CO ile zehirlenme vakalarının çoğu non-fataldir. CO toksisitesi gelişen hastalar orta dereceli semptomlardan başka semptom mevcut değilse, nörolojik bulguları normale ve herhangi bir medikal tedaviye gereksinim duyulmuyor ise 4-6 saat sonra taburcu edilebilirler. Fakat tedaviye rağmen CO zehirlenmesinin uzun dönem sonuçlarını öngörmek hala mümkün değildir.

Kaynaklar

1. Carbon Monoxide Poisoning Prevention Clinical Education, Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, Georgia. www2a.cdc.gov/phtn/webcast/COPoisonPrev.
2. Carbon Monoxide Related Deaths in United States, 1999-2004. MMWR 2007; 56: 1309-1312.
3. Annane D, Chevret S, Jars-Guinestre C, et al. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. Int Care Med 2001;27: 1776-1781.
4. Thom SR, Keim LW. Carbon monoxide poisoning: a review epidemiology, pathophysiology, clinical findings, and treatment options including hyperbaric oxygen therapy. J Toxicol Clin Toxicol 1989; 27: 141-156.
5. Brown SD, Piantadosi CA: In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. J Appl Physiol 1990; 68: 604-610.
6. Hampson NB, Zmaeff JL. Outcome of patients experiencing cardiac arrest with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 2001; 38: 36.
7. Olson KR. Carbon monoxide poisoning: mechanisms, presentation and controversies in management. J Emerg Med 1984; 1: 233-243.
8. DeBias DA, Banarjee CM, Birkhead NC, et al. Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. Arch Environ Health 1976; 31: 42-46.
9. Sangalli BC, Bidanset JH. A review of carboxymyoglobin formation: a major mechanism of carbon monoxide toxicity. Vet Hum Toxicol 1990; 32: 449-453.

10. Grenvik A, Ayres SA, Holbrook PR, Shoemaker WC. Textbook of Critical Care, Fourth Edition, WB Saunders Company, 2000, 1534-1535.
11. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: An updated review. Journal of the Neurological Sciences 2007; 206: 122-130.
12. Gilmer B, Kilkenny J, Tomaszewski C, Watts JA. Hyperbaric oxygen does not prevent neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning. Acad Emerg Med 2002; 9: 1-8.
13. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. Arch Neurol 1983; 40: 433-435.
14. Joiner TA, Sumner JR, Catchings TT. Unilateral diaphragmatic paralysis secondary to carbon monoxide poisoning. Chest 1990; 97: 498-499.
15. Brown AS, Moro MA, Masse JM, et al. Nitric oxide-dependent and independent effects on human platelets treated with peroxynitrite. Cardiovasc Res 1998; 40: 380-388.
16. Rainger EE, Rowley AF, Nash GB. Adhesion-dependent release of elastase from human neutrophils in a novel, flow-based model: specificity of different chemotactic agents. Blood 1998; 92: 4819-4827.
17. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, et al. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 1239-1248.
18. Sohn HY, Krotz F, Zahler S, et al. Crucial role of local peroxynitrite formation in neutrophil-induced endothelial cell activation. Cardiovasc Res 2003; 57: 804-815.
19. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32: 613-629.
20. Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophils B2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. Toxicol Appl Pharmacol 1994; 128: 105-110.
21. Ischiropoulos H, Beers MF, Ohnishi ST, et al. Nitric oxide production and perivascular tyrosine nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat. J Clin Invest 1996; 97: 2260-2267.
22. Thom SR, Kang M, Fisher D, et al. Release of glutathione from erythrocytes and other markers of oxidative stress in carbon monoxide poisoning. J Appl Physiol 1997; 82: 1424-1432.
23. Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide mediated brain oxidative injury. Toxicol Appl Pharmacol 1993; 123: 234-247.
24. Thom SR, Fisher D, Manevich Y. Roles for platelet activating factor and NO derived oxidants causing neutrophil adherence after CO poisoning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281: H923-930.
25. Tomaszewski C, Rosenberg N, Wanthen J, et al. Prevention of neurological sequelae from carbon monoxide by hyperbaric oxygen in rats. Neurology 1992; 42 (suppl 3): 196.
26. Thom SR. Carbon monoxide mediated brain lipid peroxidation in the rat. J Appl Physiol 1990; 68: 997-1003.



Aksaray Üniversitesi

TIP BİLİMLERİ

DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Aksaray, Türkiye

Journal homepage: <https://asujoms.aksaray.edu.tr/>

Zehirlenmelerde Yoğun Bakım Öncesi Acil Yaklaşımlar

Prof. Dr. Levent AVŞAROĞULLARI

1-Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

ÖZET

Çok sayıda ilaç alarak meydana gelen intoksikasyonlarda tanı ve tedavi yönetimi zordur. Bu yayında çoklu ilaç intoksikasyonlarının yönetimindeki zorluklara dikkat çekmeyi amaçladık. Bu gibi hastaların takip ve tedavi prensiplerini örneklerde özetledik.

Anahtar kelimeler: intoksikasyon, çoklu ilaç, ilaç etkileşimi

ABSTRACT

It is difficult to manage the diagnosis and treatment in case of multipl drug intoxication. In this report we aimed to emphasize that the management of multipl drug intoxication is diffucult; and summarized the principles of the treatment and management of such patients by examples.

Keywords: intoxication ,multidrug, drug interaction

Giriş

Zehirlenme; hayati fonksiyonları bozan ve bazen de yaşamı tehdit eden maddelerin vücuda solunum, dolaşım, ağız, deri ve benzeri yollardan alınması sonucu organizmanın zarar görmesine denir. Paracelsus(1493-1541) "Tüm maddeler zehirdir. İlacı zehirden ayıran dozudur." diyerek zehirlenmelerde doz kavramını ilk kez dile getirmiştir (1,2). Ülkemizde ve dünyada acil servise sık başvuru nedenlerinden birisi zehirlenme vakalarıdır. Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği (American Association of Poison Control Centers: AAPCC)'nin 2003 de yayınladığı rapora göre; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tüm zehirlenmeler içinde en fazla maruz kalınan ilaçların analjezik ilaçlar olduğu (% 13,7) bunu sedatif, hipnotik, antipsikotik ilaçlar 'ın (% 10,5), temizlik maddeleri (% 9,6) ve antidepresan ilaçlarla (% 8,1) olan zehirlenmelerin izlediği saptanmıştır. Hastaneye yatış hızının ise binde 1, 5 olduğu aynı raporda bildirilmiştir (3). Ayrıca 27 zehirlenmeden bir tanesi trisiklik antidepresanlarla olmaktadır (4). Zehirlenmelerin özellikle 0-6 yaş grubu çocuklarda görülmesi ve çoğunda ilacın akut ve kazayla alınması, zehirlenmenin tek bir ajanla olması dikkat çekicidir (5.) ABD'de her yıl 4-5 milyondan daha fazla zehirlenme vakası gözlenirken, Hollanda'da yılda 10.000 den fazla zehirlenme olgusu zehir danışmaya başvuruda bulunulduğu bildirilmiştir. Zehirlenmeler hayatın ilk yıllarında ebeveynler tarafından verilen ilaçlar, 2-3 yaşlarında evde kullanılan temizlik maddeleri, 3-5 yaşlarında ise evde bulunan ilaçlarla olduğu bildirilmiştir. Daha ileri yaşlarda ise intihar amaçlı ilaç zehirlenmeleri daha siktir (6) . Flomanbaum'a göre yetişkin zehirlenmelerinin yarısı birden çok ilaçla olmaktadır (7). Karcioğlu ve ark 2002 de yaptığı bir çalışmada zehirlenmelerin %46,4 ü çoklu ilaçlarla gerçekleştiğini tespit edilmiştir (8). Pekdemir ve ark 'nın yaptığı bölgesel çalışmada ise olguların %62 sinde tek ilaç etken, %32 de çoklu ilaç ile zehirlenmeye rastlanmıştır (9). Kekeç ve ark yaptığı çalışmada %47,6 da 2 ilaç etkileşimi ile zehirlenme tespit edilirken %0,3 de 9 dan fazla ilaç etkileşimi ile zehirlenme bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada çoklu ilaç kullanımı ile birlikte koroziv madde, organofosfat , alkol gibi kimyasal maddelerinde zehirlenme ajan olarak kullanılmış olmasına da dikkat çekilmiştir (10). MC mahon ve ark yaptığı çalışmada zehirlenmelerde ortalama ajan sayısının 2-3 olduğu bildirilmiştir (11). Özköse ve Ayaoğlu çalışmalarında en sık

antidepresan ilaçlarla ve psikoaktif ilaçlarla zehirlenme olduğunu bildirmiştir(12). Zehirlenme ilgili yapılan çoğu çalışmada kadınlarda görülme oranı daha yüksek bulunmuştur (7,9,10).

İlaç etkileşimi; besinlerin, besin desteklerinin, formülasyondaki yardımcı maddelerin, çevresel faktörlerin, diğer ilaçların veya hastalıkların, hastanın ilaca olan cevabını değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir. İlaçlar arası etkileşimler (ilaç-ilaç etkileşimi) yararlı veya zararlı olabilmektedir. Hastaneye yatış gerektiren advers ilaç reaksiyonlarının % 10-20'sine neden olması ve bu durumun önenebilir olması nedeni ile zararlı ilaç-ilaç etkileşimleri önemlidir(13) . İleri yaş ve reçete edilen ilaçların sayısı ile olası ilaç-ilaç etkileşimlerinin sıklığı arasındaki güçlü ilişkiden dolayı özellikle yaşlı hastalar bu duruma daha duyarlıdır. İlaç-ilaç etkileşiminin nasıl oluştuğunun ve bunun nasıl yönetileceğinin bilinmesi, klinik uygulamanın önemli bir bölümüdür. Rastgele ilaç kullanımının zararı artık birçok insan tarafından bilinmekle birlikte çoklu ilaç kullanımının doğurduğu sonuçlar henüz hekimler tarafından bile yeterince anlaşılammıştır(14).

İlaç etkileşimlerine neden olan ilaçlar dört gruba ayrılabilir.

Sitokrom p450 inhibitörleri	omeprazol, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, eritromisin, klaritromisin, rifampin, sigara,insülin, etanol (akut kullanımda), izoniazid, deksametazon, sex steroidleri
Sitokrom p 450 indükleyicileri	Siprofloksasin, simetidin, izoniazid, oral kontraseptifler, tolbutamid, azol fungaller, etanol(kronik kullanımda)trisiklik antidepresanlar

HMG-CoA (hidroksimetil glutaril koenzim A) redüktaz inhibitörleri	Lovastatin simvastatin HMG CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte alındığında ciddi klinik yanıtına neden olurlar. Niasin eritromisin siklosporin diazem ile alındığında miyopatiye yol açarlar. Azol grubu antifungallerin, SSRI ların, diltiazem ve greyfurt suyunun metabolizmasını inhibe ederler. Bu ilaçlarla Monoterapi daha güvenlidir.
Terapotik indexi dar olan ilaçlar	Sedatif olmayan antihistaminikler, antiaritmikler, uzun etkili benzodiazepinler, ergotaminler , kuarin türevi antikoagülanlar, oral kontraseptifler

Tablo 1

En sık rastlanılan ciddi ilaç etkileşimlerinden bahsedilecek olursa ;

Sedatif olmayan antihistaminikler

Terfenadin ve astemizol karaciğerden ilk geçiş eliminasyonuna en fazla uğrayan ön ilaçlardır. Metabolize olmamış formları kinidin benzeri etkiyle kardiyotoksisteye neden olurlar. Bu yüzden CYP3A4 inhibisyonu yapan (ketakonazol, itrakonazol, omeprazol, fluoksetin, fluvoksemin, nefazodon ve yüksek doz kinin 430mg /gün den fazla) ilaçlarla kullanıldığında "torsades de pointes"denilen kardiyak repolarizasyonda değişiklik ve QT uzamasıyla karakterize ölümcül sonuçlanacak aritmilere neden olabilirler. Loratadin ile kullanımında santral sinir sistemi yan etkilerinde artış gözlenebilir. Loratadin ve terfenadinde kardiyotoksisteye rastlanmaz (15).

Makrolid antibiyotikler

Klaritromisin ve eritromisin en güçlü CYP3A4 inhibitörleri olup bu enzimle metabolize olan ilaçların (terfenadin, astemizol, sisaprid, teofilin) metabolizmalarını inhibe ederler. Eritromisin terfenadinin metabolizmasını uzatarak QT uzamasına ve ölümcül aritmilere neden olabilir. Varfarin ve karbamazepinin metabolizması eritromisin tarafından inhibe edilebilir. Klaritromisinle ilgili böyle bir etkileşim bilgisine rastlanmamıştır. Azitromisin de makrolid grubu antibiyotiklerle kullanımı güvenli olduğu düşünülmektedir. (16)

Teofilin

CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla (siprofloksasin, enoksasin, eritromisin, klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, simetidin, omeprazol, kinidin, nefazodon, fluoksetin, fluvoksamin ve sertralin) teofilin dozu azaltılmadan kullanılırsa kullanılırsa toksisteye neden olur . Teofilinin düşük dozda 5-7 gün beraber kullanımında fatal olgu bildirilmiştir.

Varfarin

Varfarin CYP2C9 izoenzimi ile metabolize olur ve pek çok ilaç ile etkileşime girer. Antibiyotiklerin neredeyse hepsi barsak florasını inhibe ederek K vitaminin üretimini artırır ve varfarinin etkilerini potansiyalize ederler. Bazı antibiyotikler (siprofloksasin, klaritromisin, eritromisin, metronidazol, TMP-SMX9) varfarin metabolizmasını inhibe ederek kanamalara neden olurlar (17). Asetaminofen günde 2g dan fazla bir haftadan uzun süreyle alınırsa varfarine

hipotrombopenik yanıtı artırır (18). Aspirin 75-100 mg alındığında minör kanamalara, 2-4 gr alındığında majör kanamalara neden olur. Nonsteroidantiinflamatuvar (NSAID) lar varfarini plazma albüminine bağlandığı kovarak kanama ihtimalini artırabilir. Antiepileptik ilaçlarla birlikte alındığında varfarinin etkisi azalır. Ancak antiepileptikler kesildiğinde etkisi artarak kanamaya neden olabilirler (19) .

Antiepileptik ilaçlar

Fenobarbital valproik asidin metabolizmasını artırır. Fenobarbital düzeyini %80 azaltmak gerekir. Simetidin valproik asidin ve fenitoinin yarılanma süresini uzatır.

Lityum

Tiazid türevi diüretikler, NSAİD, ACE inhibitörleri Na dengesini değiştirerek tübüllerden lityumun emilmesini artırarak toksisitesini artırabilir. Bu ilaçlarla birlikte kullanımında dozu %50 azaltılmalıdır.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Çok yaygın kullanılan antidepresan ilaçlardır. P450 enzimleri tarafından inhibe edilirler. Trisiklik antidepresan (TAD) ilaçlarla kullanımında toksisteye yol açarlar. Serotonin sendromuna yol açabilirler. Anksiyete, konfüzyon, ajitasyon, hiperrefleksi, miyoklonus, hipertermi gözlenebilir. Monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleriyle kullanımında ölüm bildirimleri mevcuttur. 12 yaşında bir çocukta eritromisin ile kullanımında serotonin sendromu bildirilmiştir. (20)

ZEHİRLENME OLGULARINDA ALINAN İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Ülkemizde akut zehirlenme nedeniyle acil servise başvurular %0,45-1,5 oranındadır. Acil servise başvuran olguların büyük çoğunluğunu özkiyim nedeniyle ilaç alan olgular oluşturmaktadır (21) . Akgün ve arkadaşlarının acil servise başvuran intoksikasyon olgularını konu alan çalışmalarında en sık santral sinir sistemini(SSS)'ni etkileyen ilaçların kullanıldığı tespit edilmiştir. Tekli ilaç zehirlenmeleri %87,7 oranında olup en çok santral sinir sistemini etkileyen ilaçların kullanımıyla gelişmektedir. Bunların da %65'ini antipsikotikler ve antidepresan ilaçlar oluşturmaktadır. Bunu %15 ile NSAİD ve analjeziklerle intoksikasyonlar izlemektedir (22). Köse ve arkadaşlarının çalışmalarında ise antidepresanlarla intoksikasyonlar % 35,3 oranında tespit edilirken analjezikler için bu oran %17,6 olarak tespit edilmiştir (23). Dağlı arkadaşlarının çalışmalarında ise bu oranlar analjezikler için %25,4 antidepresanlar için %20, antipsikotikler için % 12,1 olarak bildirilmiştir (24). Çanakçı ve arkadaşlarının çalışmasında en sık neden özkiyim amaçlı ilaç alımları (%88,8) olarak tespit edilmiş olup kadın vaka oranı %78 idi. Etiyolojide en sık neden %74 ile tıbbi ilaçlar % 12,96 oranında tarım ilaçları bildirilmiştir. Mortalite %3,7 olup ortalama Glasgow koma skalası (GKS) 13,1 apachi 2 skorlarının 5,88 düzeyinde olduğu saptanmıştır. İlaçlarla birlikte alkol alımı , düşük GKS ve yüksek yoğunbakım scoru yüksek mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (25) .

Akgün ve arkadaşlarının çalışmalarında çoklu ilaç zehirlenmeleri %7 oranında tespit edilmiş (22). Füller arkadaşlarının çalışmasında çoklu ilaç ile zehirlenme başvuruları %50 nin üstünde iken Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında %4 olarak tespit edilmiştir.(26, 27) Kaya ve ark çalışmasında olguların %80 i kadın ortalama yaş 23,6 olarak tespit edilmiştir . En sık zehirlenme nedeni pestisidler iken en sık ilaç etkeni %32 oranında antidepresanlar(sıklıkla amitriptilin) olarak tespit edilmiştir. Hastaların %62 de mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulmuştur. Hastaların %85 i taburcu edilirken %4 oranında sevk edilmiş %11 hasta kaybedilmiştir (26). Çanakçı ve arkadaşlarının çalışmasında %78 i kadın %22 si erkek ve ortalama yaş 22 olarak bildirildi. Özayar ve arkadaşlarının çalışmasında çoklu ilaçlarla zehirlenme %43,6 olarak bildirildi (28). Toptan ve ark analizinde olguların %56,7si erkek ve yaş ortalaması 32 olguların %84,6 sı intihar amaçlı % 13,6 sı kaza ile ilaç alımı olarak bildirilmiştir. İlaçlardan en sık parasetamol ve amitriptilin alımı gözlenirken mortaliteyi artıran neden olarak ilaçlara ek olarak metil alkol alımı belirtildi. All ve ark analizinde %46,3 oranında kaza ile ilaç alımı %53,7

oranında intihar amaçlı ilaç alımları olduğu tespit edilmiştir. Olguların %13,6 da ilaçlara ek olarak alkol de alındığı tespit edilmiş. Olguların %88,2 de GKS 15 iken %2 de 10 olarak belirtilmiş(29). Özköse ve ark çalışmasında etiyolojide birinci sırada ilaçlar, ikinci sırada karbonmonoksit(CO) ve üçüncü sırada besinlerle olan zehirlenmeler tespit edildi (12). Kavala ve ark çalışmasında ilaçlar birinci sırada besin ve co diğer etiyolojik nedenler olarak bildirildi(30). Yılmaz ve ark çalışmasında akut zehirlenme başvurularında 1. Sırada ilaçlar 2. sırada gıda zehirlenmeleri ve üçüncü sırada mantar bildirilmiştir (31). Ok ve ark çalışmasında ilk sırada ilaçlar ikincisırada organik fosfor ve koroziv madde tespit edilmiştir(32).Toptan ve arkadaşlarının analizinde olguların %42,4 ü kadındır. Ortalama yaş 32 mortalite %13,5 olarak bildirildi. Olguların %86,4intihar amaçlı ilaç zehirlenmeleri %13,6 sı kaza ile zehirlenmedir. Kaza ile zehirlenmelerin hepsi ilaç dışı etkindir(alkol,mantar,çatapat). Olguların %60,8 'i tek ilaçla iken %27,4 'ü çoklu ilaç zehirlenmesidir. %5,8 de eroïn tespit edilirken bir hastada da fare ilaç zehirlenmesi olarak kayıt edilmiştir. Olguların %94,9u oral yolla zehirlenme 3 olguda iv yolla zehirlenme gerçekleşmiştir (33).

Literatür genel olarak tarandığında acil servislere akut zehirlenme nedeniyle başvuruların çoğunlukla özkıyım nedeniyle olduğunu, çoğunlukla kadınlarda ve genç yaşlarda olduğunu görmekteyiz. Bölgesel farklılıklar ,epidemiolojik ve sosyoekonomik etkenlerinde etiyolojide rol oynadığı izlenmektedir. Kazara zehirlenmelerin büyük çoğunluğu tarımsal ilaç ve kimyasallere maruz kalmakla gerçekleştiği dikkati çeken bir noktadır.

Zehirlenmeyle ilgili bir derlemede gelişmiş ülkelerde özkıyım amacıyla sıklıkla yüksek doz ilaç kullanımı (analjezikler ve özellikle antidepresanlar) alınırken mortalitenin %0,5 olduğu bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise en sık tarımsal ilaçlar ve pestisidler ile zehirlenmeler görülür ve %20 oranında mortal seyrettiği bildirilmiştir(34). Bu vakaların sağlıklı ve genç bireyler olması ayrıca dikkat çeker ve önem arzeder. Dünya Sağlık Örgütü yılda 3 milyon pestisid zehirlenmesi bildiri yapmaktadır bunların 2 milyon kadarı özkıyım amacıyla alımlardır ve yaklaşık 220000 olgunun öldüğü tahmin edilmektedir. Pestiside bağlı zehirlenmeler için acil serviste ve yoğun bakımlarda alınan önlemlere ek olarak kullanılan kimyasalların değiştirilmesi konsantrasyonlarının azaltılması gibi önlemlerde WHO tarafından önerilmektedir (35).

Hastaneye başvuru süresinin uzaması , ilaçlara ek olarak alkol alınmış olması ,başvuru anında düşük GKS, yüksek apachi 2 scoru mortaliteyi artırmaktadır. Zehirlenme nedeniyle acil servise başvuran hastaların yoğun bakımda tedavi edilme oranı Norveç 'te 5 hastaneyi içeren bir gözlemsel çalışmada %49 olarak bildirilmiştir(36).

Kavalcı ve ark analizinde olguların %76 sının ayaktan tedavi alırken %28 inin yatarak tedavi edildiği bildirilmiştir(30). Gökben ve ark analizinde olguların %87 si yoğun bakımda yatarak tedavi edildiği bildirilmiştir(37). Ok ve ark analizinde %62 si ayaktan tedavi ile taburcu edilirken %26 'sı yoğun bakımda tedavi edildiği bildirilmiştir(32).

Akgün ve ark analizinde akut zehirlenme olgularında şen sık karşılaşılan şikayetler şuur bulanıklığı,uykuya eğilim, kasılma, baş dönmesi gibi santral sinir sistemi bulguları (%75,7) iken bulantı, kusma gibi GIS bulguları olguların %24,3 ile ikinci sırada yer almaktadır (22).

Akut zehirlenmeler de tedavinin asıl ve ilk hedefi yaşamsal bulgularla ilgili tehditleri ortadan kaldırmak, hastada ortaya çıkan semptom ve patolojik durumları düzeltmek şikayetlerini azaltmak destek tedavinin temelini oluşturur. Aktif kömür, mide lavajı , etken ilacın bilinen antidotu varsa kullanımı tedavinin ilk basamağıdır. Hastanın yatırılması ya da taburculuğu ile ilgili kararları ilacın olası etkileri ve klinik durum belirler. Hastanın bilincindeki bozukluk, hemodinamik anstabilite, laboratuvar bulgularında anormallik, gecikmiş ya da uzun etkili ilaç over dozları yatarak izlenmelidir. Şikayetler laboratuvar bulgular ve klinik tabloya göre belli algoritmler oluşturularak tedavi çözümü oluşturulmalıdır. Hastanın ayaktan yada yatarak tedavi edileceği , ne kadar süreli gözlem yapılacağı mekanik ventilasyon gereksiniminin olup olmayacağına hızla karar verilerek tedavi başlatılmalıdır. Renal yetmezlik, inotropik ajan

desteği ihtiyacının olması , solunum ve dolaşım yetersizliği olan zehirlenme olgularında ve başvuru süresi ile alım arasındaki sürenin uzadığı metil alkol zehirlenmelerinde mortalitenin daha sık olduğu analizlerde belirtilmiştir (36,38,39,40).

ÇOKLU İLAÇ ALIMLARINDA GENEL YAKLAŞIM

İlaç alımı şüphesiyle acil serviste değerlendirilen hastalar hızlı bir şekilde değerlendirilmeli, olası etken ilaçlar saptanmalı ve tedavi algoritması başlatılmalıdır. İlk değerlendirmede havayolu güvenliğinin olup olmadığı saptanmalı , sistemik değerlendirmede dolaşım ve solunum desteğine öncelik verilmelidir. Glasgow Koma Skalası 8 in altında olan olgular, şuur bozukluğu nedeniyle koruyucu refleksleri kaybolmuş hastalarda mide lavajı esnasında kusma olabileceğinden öncelikli olarak endotrakeal entübe edilerek hava yolu güvenliği sağlanmalı aspirasyondan korunmalıdır. Sıvı kaybı değerlendirilmeli hızlıca intravenöz hidrasyon sağlanmalıdır. Olası aritmiler ve kardiyak patolojilere yönelik erken saptama amacıyla başvuru anında EKG çekilmelidir. Hastanın kan basıncı nabızı periferik O2 saturasyonunda anormallik varsa destek tedavi ile hızlıca düzeltilmelidir(41,42,43). Ayrıntılı tıbbi hikaye alınmalı hasta ile iletişim kurulamıyorsa yakınları ve gereğinde aile hekimi sorgulanmalıdır. Fizik muayene ,tıbbi hikaye ve laboratuvar testleri olası etkenler konusunda yol gösterici olabilir. Alınan ilaçların yada maddenin miktarı maruz kalma süresi , alınma yolu , acile geliş süresi klinik prognozu etkiler. Fizik muayene tamamlandıktan sonra şuur durumu pupillerin büyüklüğü , refleksler değerlendirilerek herhangi bir toksik sendroma uyup uymadığının belirlenmesi hızlı tanı ve tedaviyi kolaylaştırır (44,45).

TOKSİK SENDROMLAR

Aynı farmakolojik etkiye sahip ilaç gruplarının meydana getirdiği belirti ve bulgulardır.

ANTİKOLİNERJİK SENDROM

Şuur değişiklikleri cilt ve mukozalarda kuruma , pupillerde midriazis ,taşikardi ,idrar retansiyonu gelişmesi gözlenir. Sıklıkla antidepresanlarla, atropin, bazı antihistaminiklerle , nöroleptik ilaç zehirlenmelerinde görülür (45).

KOLİNERJİK SENDROM

Kolinerjik sendrom çoğunlukla organofosfat,karbamat grubu pestisitler ve bazı mantar türlerinde görülür. Pupillerde myozis bradikardi sekresyonlarda artış defekasyon ürnasyon artışı ve fasikülasyonlar gözlenir (45).

OPIOİD SENDROM

Opioid benzeri eroïn morfin gibi maddelerin fazla miktarda alımında gözlenir. Myozis ,solunum depresyonu , SSS depresyonu , bradikardi , hipotermi gözlenir.(45)

SEMPATOMİMETİK SENDROM

Amfetamin kokain gibi uyarıcı maddelerin sempatomimetik sistemi uyarması sonucu ajitasyon, terleme, midriazis, taşikardi,ateş, hipotansiyon gözlenir.

Bu sendromlar dışında salisilat zehirlenmesinde şuur değişiklikleri kulak çınlaması takipne,taşikardi solunumsal alkaloz alkaloz, metabolik asidoz ortaya çıkar. Meperidin ve bazı antidepresan ilaç gruplarının (SSRI, MAO inhibitörleri v.b.) meydana getirdiği serotonerjik sendromda, şuur durumu değişikliği, ateş reflekslerde artış artmış kas tonusu gelişebilir. insülin ve oral antidiyabetiklerin alımı sonrasında gelişen hipoglisemik sendromda şuur bulanıklığı taşikardi , terleme ve hipertansiyon görülür.(45)

Bunların yanında toksik maddelerin oluşturabileceği metabolik etkilerin tesbitinde kan gazı da yol göstericidir. Periferik O2

saturasyonu izlemide yol gösterici olsada CO₂ ,siyanür zehirlenmesinde yanıtlanabileceği akılda tutulmalıdır (46,47).

GENEL TEDAVİ İLKELERİ

Emilimin Engellenmesi

Zehirlenme yoluna göre emilimin engellenmesi için alınacak önlem değişebilir. Solunum yoluyla zehirlenmede solunum desteği i esasken, cilt yoluyla zehirlenmelerde kıyafeti uzaklaştırmak vücudu yıkamak esastır. Oral alınan zehirlerde mideden mekanik olarak uzaklaştırmak, barsakta bağlamak yada mideden emilimini engellemek esastır.

Toksik Maddenin Vücuttan Uzaklaştırılması

Oral yolla olan zehirlenmelerde mideden toksini uzaklaştırmak, toksine maruziyet süresini azaltmak esastır (46).Kusturma ve mide lavajı uygulanan yöntemlerdir. Kusturma zehirlenme sonrası ilk yarım saatte anlamlıdır.Kusturma asid yada koroziv madde alımlarında, 6 aydan küçük çocuklarda bilinci açık olmayan olgularda uygulanmamalıdır. Mide lavajı ilk bir saatte yapıldığında anlamlı miktarda madde uzaklaştırılmasını sağlayabilir.

Kimyasal Bağlayıcı Maddelerle Vücuttan Uzaklaştırma

Aktif kömür: Odun petrol gibi organik maddelerin buhar, hava veya karbondioksit ile 600-900 dereceye kadar ısıtılarak aktive edilmesi, organik asitlerin yıkanması ve kurutulmasıyla elde edilen bir üründür. Zehirlenme olgularında kullanım nedeni yüksek yüzey alanıyla toksini bağlayarak emilimini azaltarak ölüm ve komplikasyon olasılığını azaltır.Etkili olması için zehirle direk temas olmalıdır (48). Aktif kömür, zehir maddenin enterohepatik dolaşımını azaltmak ve gastrointestinal sistemden emilmeye devam eden metabolitlerinin uzaklaştırmak amacıyla , trisiklik antidepressanlar, karbamazepin, teofilin, diazepam, dapson, fenobarbital, fenitoin, salisilat, dijital, kinin zehirlenmelerinde doz tekrarı gerekebilir(49).Çocuklarda 1-2 g/kg erişkinde 50-100 gr verilmelidir.

Kolestiramin: Anyon değiştirici bir reçine olup kalp glikozidlerinin ortadan kaldırılmasını sağlar. Aspirin, parasetamol gibi zayıf asid ilaçları bağlayarak emilimini azaltır.

Katartik ilaçlar : Dışkıyınsulu kalmasınısağlayarak barsaklardan istem sıvıatılmasını sağlarlar. Sıvı elektrolit dengesizliğine yol açabileceğinden yaşlılarda ve çocuklarda kullanılmamalıdır.

Tüm Barsak İrrigasyonu: Beşyüz ml/saat polietilen glikol elektrolit-lavaj solüsyonunun (PEG-ELS)oral yolla yada nazogastrik sondadan verilerek rektumdan temiz sıvı gelinceye kadar uygulanması şeklindedir. Yüksek miktarda alınan zehirli maddeler, geç salınımlı ilaçlar, demir, lityum ve kurşun gibi aktif kömürün bağlayamadığı etkenlerin zehirlenmelerinde etkilidir (49).

Zorlu Diürez: Böbrekten atılan maddelerle olan zehirlenmelerde hastanın idrar çıkışının artırarak zehirin atılmasının artırma işlemine zorlu diürez denir. Hastanın günlük sıvı ihtiyacından fazlası yüklenerek normalde 0.5-2 ml/kg/saat olan idrar miktarının 3-8 ml/kg/saate çıkması hedeflenir (49).

İdrarın alkalizasyonu: Zayıf asid özelliğindeki ilaçlar fizyolojik ph da atılmazken alkali ph da idrarla atılır. Salisilat fenobarbital gibi zayıf asid özellikteki ilaçlarla olan zehirlenmelerde 1-2 mEq/kg) NaHCO₃ verilerek idrar pH'sını alkalleştirilip iyon tuzları mekanizmasıyla atılım artırılır. İdrar pH'sı 7.5-8.0 arasına getirilmelidir. Alkalizasyonun riskleri konjestif kalp yetmezliği , akciğer ödemi, metabolik asidoz ve hipokalemidir (47) .

Hemodiyaliz ve Hemoperfüzyon: Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon yöntemleri invaziv işlemler olduğundan sadece hayati tehdit eden

bazı zehirlenmelerde kullanılmaktadır. Zehir 500 dalton dan daha ağırsa ve proteine bağlanması yüksekse hemodiyaliz çok az faydalıdır (47). Amerika Birleşik Devletleri Zehir Danışma Merkezleri hemodiyalizi; lityum, aminofilin, teofilin, etilen glikol, asetil salisilik asit, metanol ve etanol zehirlenmelerinde, hemoperfüzyonu ise aminofilin, teofilin, uzun etkili barbitüratlar ve karbamazepin zehirlenmelerinde önermektedir (50).

Kan değişimi : Yenidoğanda teofilin zehirlenmelerinde önerilmektedir.

Antidot Uygulanması

Zehirlerin etkilerini önleyen veya tamamen ortadan kaldıran kimyasal ya da fizyolojik antagonistlere antidot denir. Doğru antidot hayatı kurtarır. Naloksan, flumazenil gibi antidotların kullanımıyla etkisi tamamen ortadan kalkarken , şelat oluşturan antidotlar zehirlenme etkilerini tamamen yok etmezler. Zehire yönelik uygun antidot kullanılmalıdır.

Antidot dozları (45)

Benzodiyazepinler :Flumazenil Çocuk yükleme: 0.01 mg/kg IV (max: 0.2mg) 1 dk. arayla infüzyon: 0.005/0.01 mg/kg/saat Erişkin yükleme: 0.2 mg/kg IV (30 saniye içinde) 1 dk. arayla 0.5 mg tekrarlanabilir. Maksimum toplam doz: 3 mg

Opioidler Nalokson Çocuk/Erişkin : 0.4-2mg IV 2-3 dk arayla tekrarlanabilir. Toplam doz: 10-15 mg (10 mg'a yanıt yoksa taniye gözet)

Parasetamol N-Asetilsistein Yükleme:140 mg/kg idame: 70 mg/kg 4 saatte bir 17 kez Toplam doz:1330 mg/kg 72 saat

Beta bloker, kalsiyum kanal blokeri :Glukagon Yükleme: 0.05 mg/kg (3-5 mg) IV idame:0.07 mg/kg/saat (5 mg/saat)

Organik fosforlu insektisitler Atropin Çocuk: 0.02 mg/kg IV 5-10 dk'da bir Erişkin: 1-2 mg IV bronşiyal sekresyonlar kuruyana kadar tekrarlanabilir.

Etilen glikol, Metanol:etanol

Etanol Etilen glikol, Metanol :Fomepizol Yükleme: 15 mg/kg 30 dk idame:10 mg/kg 12 satte bir 4 doz,

metanol/etilen glikol düzeyi 20 mg/dl altına düşene kadar 15 mg/kg

Siyanür: Siyanür antidot kiti Amil nitrat: Bir ampul kırılarak 30 sn/dk inhalasyon Sodyum nitrit: %310 ml IV 3-5 dk sodyum tiyosülfat: 12.5gr (%25 50 ml) 2.5-5 ml/dk

Organik fosforlu insektisitler: Pralidoksim Çocuk yükleme: 25-50 mg/kg IV infüzyon hızı

4 mg/kg/dk'yı geçmeyecek idame:%1 solüsyon 5-10 mg/kg/saat IV Erişkin yükleme: 1-2 gr IV idame: 200-500 mg/saat

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1: Propranolol ,Biperiden, Risperidon ve Valproik asid

Karabıyık ve ark yayınladığı 29 yaşında özkıyım nedeniyle kabul edilen çeşitli ilaç alımı nedeniyle yüksek doz propranolol alan hastanın başarılı tedavi ve tedavideki zorlukları paylaştıkları olgu sunumlarında; hasta aşırı doz propranolol ,biperiden, risperidon ve valproik asid alarak acil servise kabul edildiği bildirilmiştir(tablo 1). 29 yaşında 80 kg olan kadın hasta 250 adet 40 mg propranolol (10000mg) risperidon 130 adet 4 mg tb, valproik asid (40 adet 500 mg)aldıktan 1 saat sonra acil servise getirilmişti. Genel durumu kötü, şuuru kapalı, ışık refleksi -, pupilleri dilate olarak getirilmiş. Jeneralize

tonik klonik nöbet geçiren hasta entübe edilmiş, GKS: 2+nb:60/dak, ta:80/40mmhg, solunum sayısı 16 olarak tespit edilmiş. Arteriyel kan gazında metabolik asidozu olan hastaya valproik asid etkisini antogonize etmek için 0,4mg naloksan uygulandı. Tüm barsak irrigasyonu yapıldı. Gastrik lavaj sonrası aktif kömür başlandı. Beta bloker alımı nedeniyle antidot olarak 5 mg glukagon iv yapıldı. Reanimasyon ünitesinde mv desteğinde invaziv monitorize izleme başlandı. Sıvı hidrasyon sağlanmasına rağmen kardiyak kollapsa sekonder hipotansiyon devam ettiği için dopamin adrenalın ve noradrenalin infüzyonu başlandı. Intoksikasyondan 4 saat sonra lipitte çözünürlüğü olan propranolola yönelik iv lipit infüzyon tedavisi başlandı. %20 lipit 1.5ml/kg 3 dak sürede sonrasında 0.25ml/kg/dak infüzyon dozunda 40 dakika süreyle uygulandı. Toplam 920 ml intralipit verilen hastada İLE infüzyonu sonrası 6 .saat metabolik asidoz tablosu düzeldi. Nöbet gözlenmemiş. Gelişinden 48 saat sonra bilinci açıldı, ır nörmale dönmüş. GKS 10 olan hasta weaning süreci sonrasında ekstübe edildi. Yatışının 4. Gününde psikiyatri servisine devredildi.

Beta bloker intoksikasyonları tüm intoksikasyon vakaları içinde düşük bir yüzdeye sahip olsa da(%0,9) çok mortal seyretmektedir (51,52). Lipit çözünürlüğü yüksek olduğundan santral sinir sistemine kolay geçer ve nöbet ,solunum depresyonu ve koma gibi ciddi bulgularla gelebilir. Tedavisinde insülin +dekstroz, glukagon, sodyum bikarbonat, noradrenalin, adrenalın, dopamin, mekanik destekler (ventilatör,, pacemaker, ECMO, intraaortik balon pompası) ve İV lipit infüzyonu kullanılabilir.

Tablo 1 Alınan ilaçlar ve spesifik özellikleri

Alınan ilaç	özellik	Yağda çözünürlük	Pik(sa)	Yarılanma ömrü (sa)	Günlük doz (mg)	Toksik doz (mg)	Alınan doz (mg)
Propranolol	Beta Bloker	+	1-1,5 sa	2-6 sa	40-360	800	1000
Biperiden	Antikolinergik	-	1,5 sa	18-24 sa	2-5	değişken	120
Risperidon	Antipsikotik	-	1-2sa	24-30 sa	4-16	değişken	520
Valproik asid	Antikonvülsan	-	1-4sa	5-30 sa	120-1500	1500	2000

Amlodipin, verapamil, bupropion, karvedilol ve propranolol gibi ilaçlarla olan intoksikasyonlarda lipit içerikli sıvı infüzyonu kurtarıcı tedavi olarak önerilmektedir (53) . Lipit çözünürlüğü olan lokal anestezi, antidepresan,antipsikotik ve kardiyovasküler ilaçları içeren tekli yada çoklu ilaç alımı olan 100 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği analizde de 85 olguda başarıyla kullanılmıştır (54). Lipit Karakoç ve ark da hepsine İLE uygulanan 15 olguluk beta bloker, calsiyum kanal blokleri ve parasetamol intoksikasyon serisinde 14 hasta taburcu edildiğini ve 1 hastanın kaybedildiğini raporlamışlardır (55). İLE infüzyon tedavisi verilmeden yarar zarar durumu düşünülmeli, hiperlipidemi, sarılık, nöbet, yağ embolisi, alerjik reaksiyonlar, koagülopati, pankreatit,hiperviskozite ve nonkardiyak akciğer ödemi gibi yan etkiler akılda tutulmalıdır. Amerikan regional anestezi'nin önerisi tedavide 1,5ml/kg bolus, 0,25ml/kg/dak infüzyon

şeklinde dir. Hemodinamik stabilite sağlanıncaya kadar bolus doz 1-2 kez daha tekrarlanabilir. Maximum doz 12ml/kg dır (56).

Risperidon ve biperidon beraber alındığında birbirinin etkinliğini artırır. Doz aşımında hipotansiyon, taşikardi, ritm bozukluğu ve akut distoni gibi yan etkiler görülür. Bu olgudada hipotansiyonun derinleşmesinden sorumlu tutulmuştur.

Valproik asid terapotik indexi dar ilaçlardır. Koma, kemik iliği depresyonu, serotonerjik sendrom, hemodiyamik instabilite, serebral ödem, çoklu organ yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, pansitopeni, anemi, optik sinir atrofi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, metabolik asidoz, hipernatremi, hipokalsemi gözlenebilir. Mortal seyredebilir(57) . Özellikle ağır kardiyak instabilite, koma ve respiratuar yetmezlik tablosunda naloksan kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur(58).

Sonuç olarak çoklu ilaç zehirlenmeleri yönetimi tedavide güçlüklere içermektedir, her ilaç ayrı ayrı ve birlikte tüm özelliklerinin bilinerek tedavi planlanması gerekmektedir (59).

OLGU 2 :Paliperidon, Biperidon

Honca ve ark'nın yayınladığı olguda antipsikotik, antiparkinson ilaçlarla gelişen antikolinergik zehirlenme olgusunda ;28 yaşında, 70 kg ağırlığında erkek hasta, oral 35 adet Invega® tablet (paliperidon 9 mg, Janssen) ve 90 adet Akineton tableti ® (biperiden hidroklorür 2 mg, Abbott), intihar amacıyla içtikten sonra durumu fark edilmiştir. Konuşma ve yürüme bozukluğu, bilinç değişikliği olduğu belirtilen hastanın yaklaşık dokuz senedir sizofreni nedeniyle tedavi gördüğü ve son altı aydır Akineton® ve Invega® kullandığı öğrenilmiştir. Zehirlenmeden yaklaşık 2-3 saat sonra acil servise getirilen hastanın yapılan fizik muayenesinde, bilinci konfü, pupiller dilate, ışık refleksi bilateral negatif olarak tespit edilmiştir. GKS'sı 12 olarak belirlenen hastanın non invaziv kan basıncı 145/76 mmHg, kalp tepe atımı (KTA) 116/dk, periferik oksijen saturasyonu (SPO2) %99, timpanik membrandan ölçülen vücut ısısı 36,9°C olarak tespit edilmiştir. Acil serviste aktif kömür uygulanarak mide lavajı yapılan hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım servisine kabul edildi. Akciğer muayenesi normal, kardiyak muayenesinde taşikardisi olan hastanın Biokimya testlerinde myoglobulin düzeyinin yüksek (77ng/ml) olduğu saptanmış ve hemogramda lökositozu dikkat çekmiştir. Ajitasyonu olan hastaya fizostigmin 2mg 10 ml sf ile tamamlanarak uygulandıktan , 5 dak sonra ajitasyonu düzelen hastanın yatışının 2. ve 3. günü bilirubin ve myoglobulin yüksek gelen hastanın 4 .günü klinik muayene ve testlerinin normal olması üzerine psikiyatri servisine devredildiği bildirilmiştir.

Antikolinergik sendrom asetikolinin santral ve periferik etilerinin bloke olması sonucu oluşur. Trisiklik antidepresan lar, antihistaminler, antipsikotikler, kas gevşeticiler ve bazı antiparkinson ilaçlar ile ortaya çıkar ve atropine benzer etkiler oluşur. Pupiller dilatasyon, akomodasyon kaybı, kardiyak ürüner ve GIS üzerinde parasempatik kontrolün kaybı, terleme, sekresyonlarda azalma gözlenir. Bu olgudada iki ilaçta birbirini potansiyalize ederek kolinerjik sendrom ortaya çıkmıştır (60).

.Olgu 3 : Bupropion (zyban) ve Ekstazi (amfetamin)

Duran ve ark olgu sunumunda ; On dokuz yaşında, senkop, nöbet geçirme öyküsüyle acil servise getirilen kadın hasta ilk muayenesinde GKS 15, bilinç açık, oryante, kooperedir. Hastaya kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilerek hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri istenmiştir. Kraniyal BT'de herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan hastaya takiplerinde tonik klonik epileptik nöbeti olması üzerine 10 mg diazepam IV uygulandı. Nöbet sonlanması üzerine hastaya etiyolojiye yönelik yapılan difüzyon manyetik rezonans görüntüleme difüzyon kısıtlılığına rastlanmadı. Elektroensefalogram planlanarak nöroloji servise yatırılan hastanın takiplerinde 2 kez daha tonik klonik nöbetleri olması üzerine 20 mg/kg dozunda fenitoin yüklemesi yapılarak idame tedavisine

başlandı. Madde kullanımı şüphesiyle idrar örneği gönderildi. Status epileptikus tarzı kasılması olması üzerine 5 mg/kg tiyopental uygulanarak epileptik nöbetleri kontrol altına alınarak ve entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Nöbet sonrasında kardiyak arrest gelişen hastaya 5 dakika yapılan kalp masajı (CPR) sonrasında spontan dolaşımı geri geldi. Kan basıncının 80/50 mmHg olması üzerine 5 µgr/kg/dk dozunda dopamin infüzyonu başlandı. Hastanın nörolojik muayenesinde pupilleri fiks dilate ve izokorik, bilateral ağrılı uyarana yanıtı yok, derin tendon refleksi bilateral üst ve alt ekstremitede normoaktif, Babinski işareti lakayt olarak değerlendirildi. Adli tıp tetkik sonucu 3,4-metilendioksi-N-metilamfetamin (ekstazi), benzodiazepin, trisiklik antidepresanlar pozitif olarak gelen hasta madde kullanımı ve ilaç intoksikasyonu ön tanısıyla anestezi yoğun bakıma devredildi. Ailesi ve arkadaşları tarafından anamnezi derinleştirilen hastanın yaklaşık 1,5 yıldır bipolar bozukluk nedeniyle antidepresan almakta olduğu ve sigarayı bırakmak için kullandığı bupropion 150 mg kutusundan 12 tanesinin eksik olduğu öğrenildi. Hastaya tiyopental infüzyonu 3 mg/kg/saat dozda , 200 mL/saat hızla sıvı tedavisi , %20 lipit içerikli solüsyon 20 mL/saat olarak başlandı. Takiplerinde nöbet aktivitesi olmaması üzerine pentotal infüzyonu azaltılarak kesildi. Gelişinde bilinci kapalı, pupil refleksi alınamayan hastanın tiyopental infüzyonu kesildikten yaklaşık 24 saat sonra bilinci açıldı. Solunumu düzenli hale gelen hasta ekstübe edildi, lipit infüzyonu 36. saatte durduruldu.Hasta sonrasında psikiyatri servisine devredildi (61) .

Bupropion monosiklik aminoketon grubu antidepresandır. Sıklıkla sigara bırakma amacıyla kullanılmaktadır.Bupropionun yüksek dozda ya da alkol, bağımlılık yapan maddeler veya başka ilaçlarla alındığında ciddi yan etkiler görülebileceği ve ölümlerle sonuçlanabileceği literatürde belirtilmiştir (62). Yapılan bir çalışmada bupropionun ekstazi ile kullanımının, ekstazi plazma konsantrasyonunu artırdığı; fakat bunun aksine ekstazinin oluşturduğu plazma norepinefrin konsantrasyonu artışını ve kalp hızı cevabını azalttığı gösterilmiştir. Aynı şekilde ekstazi bupropion plazma konsantrasyonunu da artırmaktadır. Aslında bu çalışmalar kardiyak etkilerin bupropion kullanımı ile azaldığını göstermektedir. Bu olgumuzda görülen nöbet ve kardiyak arrest muhtemelen ekstazi birlikteliği nedeniyle değil, bupropion dozunun plazmada artması sonucu olabilir (63). Bupropion yüksek dozu özellikle ajitasyon, halüsinasyon, tremor, nöbet gibi nörolojik semptomlara sebep olmaktadır; kardiyovasküler yan etkisi ise sinüs taşikardisi ile birlikte görülen QT mesafesinde uzama ve atriyoventriküler bloğa bağlı kardiyak arrest görülebilir (62,64). Literatürde status ve kardiyak arrest ile birlikteliği olan ve yüksek doz alım öyküsü olan olguların mortalitesi yüksek olarak belirtilmiştir.

Olgu 4: Karvedilol ve Verapamil

Durak ve ark paylaştığı 13 yaşında kız olgu, aşırı doz karvedilol ve verapamil alımını takiben ciddi hipotansiyon ve bradikardi bulguları ile getirildi. Kalsiyum kanal ve Beta reseptör blokerleri ile olan zehirlenmelerde hayatı tehdit edici kardiyovasküler kollaps bulguları gelişebilmekte ve tedavi için spesifik bir antidot bilinmemektedir. Kardiyovasküler kollaps tablosu sıvı tedavisi, kalsiyum glukonat ve yüksek doz vasopressör infüzyonuna dirençli olan hastada hiperinsülinemik öglisemi tedavisi ile de dirençli hipotansiyonu devam eden olguya intravenöz lipit infüzyonu izleminin 1. saatinde uygulanmıştır. Olgunun hemodinamik stabilitesi lipit uygulamasından yarım saat sonra sağlanmıştır. Kalsiyum kanal ve Beta reseptör blokerleri ile olan zehirlenmeler, hayatı tehdit edebilen zehirlenmeler olup önerilen klasik destek tedavileri yetersiz kalabilmekte, intravenöz lipit infüzyonu ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir (65).

Sonuç olarak çoklu ilaç zehirlenmelerinde yönetim oldukça zor olup, alınan bütün ilaçlar, klinik bulgular ve destekleyici laboratuvar test sonuçları gözönünde bulundurularak tedavi planlanmalı, ilaçların kendi arasındaki etkileşimi unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Carbon Monoxide Poisoning Prevention Clinical Education, Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, Georgia. www2a.cdc.gov/phtn/webcast/COPoisonPrev.
2. Carbon Monoxide Related Deaths in United States, 1999-2004. MMWR 2007; 56: 1309-1312.
3. Annane D, Chevret S, Jars-Guinestre C, et al. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. Int Care Med 2001;27: 1776-1781.
4. Thom SR, Keim LW. Carbon monoxide poisoning: a review epidemiology, pathophysiology, clinical findings, and treatment options including hyperbaric oxygen therapy. J Toxicol Clin Toxicol 1989; 27: 141-156.
5. Brown SD, Piantadosi CA: In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. J Appl Physiol 1990; 68: 604-610.
6. Hampson NB, Zmaeff JL. Outcome of patients experiencing cardiac arrest with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 2001; 38: 36.
7. Olson KR. Carbon monoxide poisoning: mechanisms, presentation and controversies in management. J Emerg Med 1984; 1: 233-243.
8. DeBias DA, Banarjee CM, Birkhead NC, et al. Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. Arch Environ Health 1976; 31: 42-46.
9. Sangalli BC, Bidanset JH. A review of carboxymyoglobin formation: a major mechanism of carbon monoxide toxicity. Vet Hum Toxicol 1990; 32: 449-453.

10. Grenvik A, Ayres SA, Holbrook PR, Shoemaker WC. Textbook of Critical Care, Fourth Edition, WB Saunders Company, 2000, 1534-1535.
11. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: An updated review. Journal of the Neurological Sciences 2007; 206: 122-130.
12. Gilmer B, Kilkenny J, Tomaszewski C, Watts JA. Hyperbaric oxygen does not prevent neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning. Acad Emerg Med 2002; 9: 1-8.
13. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. Arch Neurol 1983; 40: 433-435.
14. Joiner TA, Sumner JR, Catchings TT. Unilateral diaphragmatic paralysis secondary to carbon monoxide poisoning. Chest 1990; 97: 498-499.
15. Brown AS, Moro MA, Masse JM, et al. Nitric oxide-dependent and independent effects on human platelets treated with peroxynitrite. Cardiovasc Res 1998; 40: 380-388.
16. Ringer EE, Rowley AF, Nash GB. Adhesion-dependent release of elastase from human neutrophils in a novel, flow-based model: specificity of different chemotactic agents. Blood 1998; 92: 4819-4827.
17. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, et al. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 1239-1248.
18. Sohn HY, Krotz F, Zahler S, et al. Crucial role of local peroxynitrite formation in neutrophil-induced endothelial cell activation. Cardiovasc Res 2003; 57: 804-815.
19. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32: 613-629.
20. Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophils B2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. Toxicol Appl Pharmacol 1994; 128: 105-110.
21. Ischiropoulos H, Beers MF, Ohnishi ST, et al. Nitric oxide production and perivascular tyrosine nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat. J Clin Invest 1996; 97: 2260-2267.
22. Thom SR, Kang M, Fisher D, et al. Release of glutathione from erythrocytes and other markers of oxidative stress in carbon monoxide poisoning. J Appl Physiol 1997; 82: 1424-1432.
23. Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide mediated brain oxidative injury. Toxicol Appl Pharmacol 1993; 123: 234-247.
24. Thom SR, Fisher D, Manevich Y. Roles for platelet activating factor and NO derived oxidants causing neutrophil adherence after CO poisoning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281: H923-930.
25. Tomaszewski C, Rosenberg N, Wanthen J, et al. Prevention of neurological sequelae from carbon monoxide by hyperbaric oxygen in rats. Neurology 1992; 42 (suppl 3): 196.
26. Thom SR. Carbon monoxide mediated brain lipid peroxidation in the rat. J Appl Physiol 1990; 68: 997-1003.



Aksaray Üniversitesi

TIP BİLİMLERİ

DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Aksaray, Türkiye

Journal homepage: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/asujms>

Hayvan Isırık ve Sokmaları

Uzm. Dr. Kemal ÖZTÜRK

*Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

Hayvan ısırma veya sokma vakaları acil servislerde sıkça karşılaştığımız, çoğu zaman basit tedavilerle ya da tedavisiz üstesinden gelebildiğimiz ancak bazı durumlarda ciddi yaralanma, enfeksiyon veya zehirlenme ile karşı karşıya kalabildiğimiz durumlardır. Böyle bir durumla karşılaştığımızda ne yapacağımızı bilmemiz hastayı ölümcül olabilecek sorunlara karşı koruyacaktır.

Bu yazımızda memeli hayvan ısırıkları, arı sokmaları, yılan ısırıkları ve zehirli böcek sokmalarını bu bakış açısı ile değerlendirmeye çalışacağız.

Memeli ısırıkları vücutta delinme, yırtılma, ezilme şeklinde doku hasarı hatta kemik kırıkları, uzuv kopmaları gibi büyük travmatik yaralanmalar şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Bu yaralanmalar iş gücü kaybı, estetik bozukluklar ve en kötü şartlarda kalıcı fonksiyon kaybı veya ölümlü sonuçlanmaktadır. Memeli ısırıklarındaki bir diğer önemli problem ise %15 seviyelerine ulaşan enfeksiyon riskidir.

Memeli ısırıklarının büyük çoğunluğunu köpek ısırıkları oluşturmaktadır (%85-90). Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 4.5 milyon köpek ısırması vakası olduğu bildirilmiştir. Bilinen tehlikeli köpek türleri arasında pitbull terrier, mastiff türü köpekler (dogo Arjantin, boerboel, cane corso vs.), Alman çoban köpeği, doberman pinscher sayılabilir. Tahmin edilenin aksine başıboş köpekler değil sahipli köpekler saldırmaya daha meyillidir ve saldırı çoğu zaman köpeğin bulunduğu bahçeye (yaşam alanı) sahibi yanında değilken girildiğinde gerçekleşmektedir. Köpek ısırıklarında ısırma gücü kafatası boyutu ile birlikte artmaktadır ve 140 kg basınca ulaşabilmektedir. Yaralanma, erişkin insanlarda bacaklar ön planda olmak kaydıyla ekstremelerde yoğun olarak izlenirken, çocuklarda yüz, boyun, SCALP bölgesi yaralanmaları daha sık görülmektedir. Köpek ısırıklarında travma tipi genelde abrazyon ve laserasyondur ancak enfeksiyon riskinin arttığı, derin dokulara ulaşan delinme veya avulsiyon tipi yaralanmalar da görülmektedir.

İkinci sıklıkta görülen memeli ısırığı %5-10 görülme sıklığı ile kedi ısırığıdır. Saldırı genelde provokasyon ile gerçekleşir ve ısırığın yanı sıra tırmalama şeklinde yaralanma da görülür. Yaralanma bölgesi olarak üst ekstremiteler, yaralanma tipi olarak yüksek enfeksiyon riski taşıyan delinme ön plana çıkmaktadır. Kedi dişlerinin ince ve sivri olması bu durumun sebebidir. Kedi saldırılarında akılda tutulması gereken bir diğer durum ise tırmalama ile görülen kedi tırmığı hastalığıdır. Etkeni Bartonella Henselae olan ve bakteriyel lenfadenopati ile seyreden bir hastalıktır.

Bunların dışında insanlar (%2-3), kemirgenler (%2-3) ve endemik bölgelerde primatlar memeli ısırığından sorumlu tutulmaktadır. İnsan ısırığında akılda bulundurulması gereken özel bir ısırık tipi vardır. Kavga esnasında yüze atılan yumrukla genelde 3. metakarpofalangeal eklemin ekstansör yüzünde, dişler ile temas sonucu "clenched fist injury" (dövüş ısırığı) ortaya çıkar. Laserasyon genelde küçüktür ancak derin dokulara ulaşır ve enfeksiyon riski yüksektir (%25-50). Ayrıca insan ısırığında hepatit, herpes ve HIV bulaş ihtimali akılda tutulmalıdır.

Memeli ısırıklarının tedavisinde dikkat edilmesi gereken dört nokta vardır. Bunlar yara bakımı, sütürasyon kararı, antibiyoterapi kararı ve tetanoz/kuduz immünizasyonudur.

Yara bakımında yapılması gerekenlerin başında kanamanın durdurulması gelir. Daha sonra yüzük/takı/kıyafetler uzaklaştırılmalı, yara eksplore edilmeli ve gerekirse cerrahi konsültasyon yapılmalı, yara sabunlu su ile temizlemeli, ölü dokular debride edilmeli ve antisepsi sağlanmalıdır (povidon iyodür).

Yaranın sütürasyonu için karar verirken bazı noktalara dikkat edilmelidir. Klinik olarak enfekte görünmeyen, el ya da ayak yerleşimli olmayan, vücutta ise 12 saati geçmemiş, yüz bölgesinde ise 24 saati geçmemiş yaralar primer olarak sütüre edilebilir. Ancak bazı yaralanmalarda primer sütürasyon enfeksiyon riskini arttırabilir. Eğer yaralanmanın

tipi crush ya da delinme ise, yaralanma bölgesi el/ayak ise ya da üzerinden 12 saatten fazla süre geçmiş ise yara primer suture edilmemelidir. Ayrıca yüz bölgesi dışındaki kedi ve insan ısırıklarında ve immünkompromize hastalarda da primer suture yapılmamalıdır. Bu durumlarda yaranın üzeri nemi koruyacak bir örtü ile kapatılıp 72 saat sonra kontrol edilmelidir. Eğer kontrolde enfeksiyon bulgusu yoksa yara geç primer sutureye alınır, enfeksiyon bulgusu varsa sekonder iyileşmeye bırakılır.

Memeli ısırıklarında antibiyotiklerin rutin kullanımı söz konusu değildir. Delici ve crush tipi yaralanmalarda, yaralanma bölgesi el, ayak, yüz, genital bölge, eklem ya da yoğun venöz/lenfatik dolaşımı olan bir alan içerdiğinde, yara primer suture edildiğinde veya hasta immünkompromize ise antibiyoterapi göz önünde bulundurulmalıdır.

Hayvan ısırıklarında tetanoz profilaksisi diğer yaralanmalardan farklı değildir. Eğer kişinin bağışıklık durumu tam ise (3 doz); temiz/küçük yaralarda son doz üzerinden 10 yıl geçmiş ise 1 doz toksoid, kirli/büyük yaralarda son dozun üzerinden 5 yıl geçmiş ise 1 doz toksoid aşı yapılır. Kişinin bağışıklık durumu tam değil ya da bilinmiyor ise; temiz/küçük yaralarda 1 doz toksoid aşı, kirli/büyük yaralarda 1 doz toksoid aşı ile birlikte 1 doz immünglobülin yapılır.

Yaralanma sonrası tetanoz profilaksisi

Bağışıklama durumu	Temiz, minör yaralar		Diğer tüm yaralar ¹	
	Td	TIG	Td	TIG
< 3 doz ya da bilinmiyor	Evet	Hayır	Evet	Evet
>3 doz	Hayır ²	Hayır	Hayır ³	Hayır

1. Kirli, diğe ve salya teması olan yaralanmalar; kesi, yanık, yabancı cisim batmaları, ısırıklar, donma, kurşun yarası
2. Son dozun üzerinden geçen süre ≥10 yıl ise EVET
3. Son dozun üzerinden geçen süre ≥5 yıl ise EVET
Td: Tetanoz ve difteri toksoidi; TIG: Tetanoz immünglobülin

Memeli ısırıklarında kuduz profilaksisi tetanoza göre biraz karmaşıktır. Ancak özetleyecek olursak; kuduz riski düşükse (aşılı hayvan) profilaksi başlamadan, kuduz riski yüksekse (aşısız, bulunamayan ya da yabani hayvan) profilaksi başlanıp, 10 gün sonra hayvan tekrar incelenir. 10. günde hayvan sağlıklı ise profilaksi başlanmaz/devam edilmez. 10 gün içinde hayvan ölürse ya da ulaşılamazsa profilaksi başlanır/devam edilir.

Bu yazıda bahsedilecek bir diğer konu ise arı sokmalarıdır. Arı, Hymenoptera (zar kanatlılar) takımına ait Apoidea (arılar) familyasından, kuyruk bölümlerinde toksin içeren iğnesi olan, uçabilen bir böcek türüdür. Arı saldırıları çoğu zaman ciddi bir sorun teşkil etmez ancak seyrekte olsa sistemik anafilaktik reaksiyon ya da çoklu organ yetmezliğine yol açan toksik tablolar gözlenebilir.

Arı saldırıları türe göre değişkenlik gösterir. Bal arıları genelde provokasyon sonucu saldırıya geçer. Eğer olay arı kovanının yakınında gerçekleşirse toplu saldırı görülür.

Bunun nedeni saldırıya geçen arının salgıladığı bir feromon nedeniyle diğer arıların savunma içgüdülerinin tetiklenmesidir ve sonuç olarak kovadaki bütün arılar aynı hedefe yönelerek saldırıya geçerler.



Bal arılarının saldırı silahları kuyruk bölümlerinde yer alan kancalı, hipodermik bir iğnedir. İğne cilt altına ulaşır ve venomu zerk eder ancak kancalı yapısı nedeniyle geri çekilemez ve koptuğu zaman arının ölümü gerçekleşir. Bu nedenle bal arısı saldırılarında tekrarlayan saldırı gözlenmez. Bal arısı saldırıları çoğu zaman lokal, nadir olarak sistemik anafilaktik reaksiyon ile sonuçlanır.

Yaban arısı saldırıları bal arısı saldırılarından farklıdır. Yaban arıları çok daha kolay provoke olan, saldırgan canlılardır. Hipodermik iğneleri kancasız dizayn edilmiştir ve iğnenin gövde ile birleşim yerinde, karın alt kısmında bir venom rezervuarı mevcuttur. Bu nedenle tekrarlayan saldırı gerçekleştirilebilirler. Bir yaban arısı türü olan Afrika katil arıları çoklu sokma sonucu kas fasikülasyonlarından KC/böbrek yetmezliği ve DIC'e kadar varan toksik tabloya yol açabilirler.

Arı sokmalarının tedavisinde bazı önemli noktalar vardır. Sokulan bölgede gözden kaçan bir arı iğnesi varsa tedavi ile sönüp kısa zamanda tekrar alevlenen ya da inatçı reaksiyon görülebilir. Bu yüzden sokulan bölge incelenmeli, eğer içerde kalan bir iğne varsa çıkarılmalıdır. Lokal reaksiyonlarda aralıklı yapılan yarım saatlik soğuk uygulama

ile tedavi başarısı mümkündür. Ciddi ürtikeryal reaksiyon, dispne veya hipotansiyon varlığında 0.3 ml 1/1000'lik epinefrin IM, 50 mg difenhidramin IV ve 50 mg ranitidin IV uygulanmalı, hasta monitörize olarak takibe alınmalı, gerektiği durumlarda epinefrin dozu tekrarı hatta TDP infüzyonu gibi daha ileri tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Üzerinde durulması gereken bir diğer önemli olay yılan sokmalarıdır. Dünyada bulunan 3000 yılan türünün %10-15'inin zehirli olduğu düşünülmektedir. Yılanlar soğukkanlı canlılardır ve buldukları ortamın ısıyı aktivitelerini belirler. Tropik/subtropik bölgelerde sıcak mevsimlerde ortaya çıkmaya meyillidirler. Doğa ile endüstrinin kesiştiği bölgelerde (tarım alanları vs.) daha sık karşılaşma gözlemlenir.

Karşılaşılan bir yılanın türünü anlamak her zaman mümkün değildir, bu yüzden yılanın zehirli olup olmadığını tahmin etmeye yarayan fenotipik bulgular vardır. Zehirli yılanların kafaları üçgen şeklinde, dişleri kavisli ve büyük, pupilleri vertikal eliptik ve anal tabakalarının altındaki subkaudal plakları tek sıra olma eğilimindedir, öte yandan zehirsiz yılanların genelde kafaları oval, pupilleri yuvarlak, dişleri küçük ve subkaudal plakları çift sıradır. Ayrıca ısırık izine göre yılanın zehirli olup olmadığı tahmin edilebilmektedir. Zehirsiz yılanların diş izleri üstte sağda ve solda ikişer sıra, altta ise her iki yanda birer sıra iz bırakır ancak zehirli yılanların diş izleri üstte ve altta her iki yanda birer sıra olarak görünür ve üst sıraların önünde birer tane daha büyük diş izi (zehir zerk eden dişler) vardır.

Geçmiş dönemlerde yılan zehri, etkilediği sisteme göre hemotoksin ve nörotoksin olarak ikiye ayrılırdı fakat yeni eğilim böyle bir ayırımın doğru olmadığı, bütün venomların her iki sistemi de etkilediği, ancak baskın olan etkiye göre kaba bir ayırım olarak kullanılabilceği yönündedir. Türkiye'de görülen zehirli yılanların çoğunluğu hemotoksin etkileri ön planda olan engerek türleridir. Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde boyu 180 cm'ye ulaşabilen, sırtı gümüşü kahverengi olup üzerinde belirsiz koyu lekeler bulunan, karın tarafı pembemsi beyaz renkli, üzerinde siyah noktalar bulunan, kuyruğu kısa ve uca doğru aniden sivrileşen koca engerek (*macrovipera lebetina*) türü yılanlara rastlanmaktadır. Bu yılanın zehri ciddi lokal reaksiyon, anafaksi ve koagülopatiyeye sekonder DIC, hipotansiyon ve ABY'ye yol açabilmektedir. Antivenomu mevcuttur.

Türkiye'de görülen bir diğer engerek türü ise Marmara, Kuzey Anadolu, Ege ve Akdeniz bölgelerinde rastlanan, boyu 1 metreyi geçmeyen, sırtı kahverengi ve üzerinde baklava desenleri bulunan boynuzlu engerektir (*vipera ammodytes*). Bu tür burnunun ucundaki boynuz şekilli tipik çıkıntısı ile tanınır. Zehrinin erişkin bir insanı öldürecek güçte olmadığı

düşünülse de ciddi lokal reaksiyonlara yol açar. Antivenomu vardır.

Ağrı engereği (*montivipera raddei*) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde görülen, boyu 70-80 cm civarında, sırtı kül rengi ya da grimsi kahverengi olan, baştan kuyruğa kadar tuğla rengi benek ya da baklava deseni içeren zehirli bir türdür. Zehri hafif lokal etkilerden anafaksiye kadar değişen derecede etkinlik gösterebilir. Sekonder ABY ve spontan hemorajiye yol açan prokoagülan etki görülebilir. Bu yılanın zehrinin de antivenomu bulunmaktadır.

Bu yazıda bahsedilecek son engerek türü orta-batı Anadolu'da rastlanan, boyu 1 metreyi geçmeyen, sırtında gri-kahverengi zemin üzerine koyu renkli baklava ya da zikzak bant desenleri olan Osmanlı engereğidir (şeritli engerek, *montivipera xanthina*). Zehri Ağrı engereği ile benzer etkilere sahiptir ve antivenomu vardır.

Yılan ısırığı ile karşılaşıldığında yarayı emme, insizyon ile büyütüp kanatma, turnike uygulama ya da soğuk uygulama yapılmamalıdır. İlk anda yapılması gerekenler yara etrafındaki giysi, takı gibi nesnelere kurtulmak, yarayı sabunlu su ile yıkamak ve yaranın proksimaline arteriyel akımı bozmayacak şekilde gevşek bandaj uygulamaktır. Hasta sağlık kuruluşuna ulaşıldıktan sonra gerekli lokal yara bakımı yapıp, sistemik etkiler için antivenom uygulaması göz önünde bulundurulmalıdır. Yara yerinde diş izi ile birlikte şiddetli ağrı, blister oluşumu, şişlik, ekimoz, doku nekrozu gibi ciddi lokal reaksiyon bulguları varsa antivenom kullanılmalıdır. Hastalarda görülebilecek sistemik bulgular ise lenf nodu şişliği, koagülopati, şok, rabdomyoliz ve nörotoksitedir (mental durum değişikliği). Bu klinik prezentasyonlardan herhangi biri hastada mevcutsa hem antivenom uygulaması yapılmalı hem de ilgili prezentasyona yönelik tedavi uygulanmalıdır. Lenf nodu şişliğinde kompartman sendromu yönetimi, nörotoksitede erken havayolu kontrolü, koagülopatide kan ürünleri desteği, şok ve rabdomyoliz varlığında sıvı resüsitasyonu ve hemodiyaliz hayat kurtarıcı uygulamalardır.

Zehirlenmelerde kullanılacak antivenomların tipi ve dozu bölgesel türlere göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca belirlenmiş bir pediyatrik doz da bulunmamaktadır. Uygulama normal salin içerisinde dilüe edilerek 30-60 dakikada infüzyon veya sulandırılarak 10-20 dakikada yavaş püse şeklinde yapılmalıdır. Uygulama yolu tercihen IV, IV yol sağlanamıyorsa intraosseos yol olmalıdır. İşlem esnasında anafaktik reaksiyon gelişimine karşı uyanık olmak gereklidir. Uygulanan antivenoma yanıtı değerlendirmek için net etkiyi görmek gerekir. Hastada spontan kanama mevcutsa 20 dakika içinde sınırlanıp, pıhtılaşma parametrelerinin 6 saat içinde normale dönmesi beklenir. Hipotansiyon ve kardiyotoksitede 20-30 dakika içinde geriler, nörotoksitede 30 dakika içinde gerileme başlar ancak tam iyileşme saatler

sürebilir. Antivenom uygulamalarında karşılaşılan yan etkiler erken alerjik reaksiyon, pirojenik etki ve geç alerjik reaksiyondur (serum hastalığı). Kullanılan antivenom ile ilgili yüksek oranda alerjik reaksiyon bildirimi varsa ya da hastanın anafaksi yönetimi ile ilgili yetersizlik olabileceğini düşünüyorsak epinefrin ile premedikasyon akılda tutulması gereken bir seçenek olmalıdır.

Antivenom kullanımı ile ilgili kesin bir kontrendikasyon yoktur ancak daha önceden bildirilmiş bir antivenom alerjisi olan, alerjik astım öyküsü olan, beta bloker veya ACE inhibitörü kullanımı olan hastalarda dikkatli davranılması gerekmektedir.

Yılan ısırığı ile başvuran ancak asemptomatik olan bir hasta ile karşılaşıldığında yapılması gereken şey yara bakımı ve gözlemdir. Koagülopati (hemotoksisite) şüphesi varsa 12 saat, nörotoksisite ya da rabdomyoliz şüphesi varsa 24 saat hasta gözlenmelidir.

Yazımızda bahsi geçecek son konu örümcek ve akrep sokmalarıdır. En fazla zehirli üyesi olan gruptur, gezegenimizde tespit edilmiş 34000 zehirli örümcek türü ve 1400 zehirli akrep türü mevcuttur.

Ülkemizdeki belli başlı zehirli örümcekler karadul (latrodectus), kahverengi keşiş örümceği (Akdeniz münzevi örümceği, loxosceles) ve sarıkız (sarı ömer, camel spider, solifugae) türü örümceklerdir. Bu örümceklerin ısırıkları lokal reaksiyon, nekrotizan lokal reaksiyon, sistemik reaksiyon ya da alerjik reaksiyona yol açabilir.

Karadul örümceği tüm Anadolu'da görülebilen, boyu 1-1.5 cm kadar olan, gövdesi parlak siyah ve üzerinde kırmızı desenler olan, ismini çiftleşme sonrası dişi örümceğin erkeği yemesi nedeniyle alan bir türdür. Zehri bir nörotoksin olan alfa latrotoksindir. Isırdığı zaman ani bir acı hissedilir, yara çevresinde eritem gelişir, kas krampları, eklem rijiditesi, paralizisi, parestezi ve fasikülasyonlar görülür, ağır vakalarda sempatik stimülasyon ve ciddi hipertansiyon hatta solunum güçlüğü gözlenebilir. Karadul ısırığında sistemik bulgular ortaya çıkmışsa tedavide parenteral analjezik,

KAYNAKÇA

1. Castells, MC. "Insect bites". (2012). Uptodate. Erişim:01.04.2014, [http://www.uptodate.com/contents/insectbites?](http://www.uptodate.com/contents/insectbites?source=search_result&search=insect+bite&selectedTitle=1%7E150)
2. [source=search_result&search=insect+bite&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/insectbites?source=search_result&search=insect+bite&selectedTitle=1%7E150)
3. Endom, EE. "Initial management of animal and human bites". (2012). Uptodate. Erişim:01.04.2014,

benzodiazepin ve santral etkili anti emetik kullanılmalıdır. Parenteral tedaviye rağmen iyileşme olmuyorsa antivenom (Türkiye'de bulunmuyor) kullanılması gereklidir.

Kahverengi keşiş örümceği ve sarıkız ısırıklarının ciddi bir nekrotizan lokal reaksiyona yol açan sitotoksik etkileri vardır. Kahverengi keşiş örümceği boyutu 1 cm kadar olan rengi soluk turuncu bir örümcektir. Öte yandan sarıkız örümceği vücudu baş ve gövde şeklinde uzun iki kısımdan oluşan, sarı-kahverengi tonlarında, boyu 10 cm'ye ulaşabilen, 1 metre zıplama mesafesi olan saldırgan bir türdür. Isırılan bölge başlangıçta ağrısızdır. Saatler, günler içinde önce eritematöz küçük bir lezyon oluşur, daha sonra lezyon büyüyüp ortası nekrotik bir hal alır.

Özellikle diyabetik hastaları tehdit eden yaranın tedavisinde öncelikle lokal yara bakımı yapılmalıdır. Kortikosteroidler veya dapson kullanımının yara iyileşmesinde faydalı olduğuna dair görüşler vardır ancak kesin bir kanıt yoktur. Yapılmaması gereken şey nekrotik yaranın debridmanı ya da erken cerrahi eksizyondur. Kahverengi keşiş örümceği ya da sarıkız ısırığının spesifik bir sistemik bulgusu yoktur ancak belirli hastalarda (immünkompromize, diyabetik vs) septik tablolara yolaçabilmektedir.

Anadolu yarımadasında başlıca iki çeşit zehirli akrep bulunmaktadır. Bunlardan ilki Hatay, Adana ve Adıyaman çevresinde sık görülen, boyu 8-11 cm arasında olan, gövdesi kahverengi, bacakları ve kuyruğu sarı tonlarında olan sarı akreptir (leirus quinquestriatus, deathstalker). Zehrinin kardiyotoksik etkisi vardır ve antivenomu mevcuttur.

Türkiye'de görülen diğer zehirli akrep ise kara akreptir. Bilimsel adı androctonus crassicauda olan akrebin boyu 8 cm kadar, vücudu siyah ya da kahverengi, kısıkaçları kıvrık çalan renktedir. Kuyruğu kalındır ve uca doğru daha da kalınlaşır. Yayılım alanı Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesi olan kara akrebin sokması lokal semptomların yanı sıra otonom sinir sistemi stimülasyonuna yol açar ve ölümcül olabilmektedir. Ülkemizde kara akrebin antivenomu bulunmaktadır.

4. [http://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-animal-and-humanbites?](http://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-animal-and-humanbites?source=search_result&search=animal+bite&selectedTitle=1%7E54) source=search_result&search=animal+bite&selectedTitle=1%7E54
5. Ozkan O, Ciftci G, Karaer Z. Electrophoretical Comparison of Proteins of *Mesobuthus eupeus* and *Mesobuthus gibbosus*
6. Scorpion Venoms. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2011;17:S153-158

7. Hayvan Isırma ve Sokmaları TFD e-bülten Haziran 2012, Sayı 3.
8. Hahn IH. Chapter 119. "Arthropods". (2011). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Erişim:01.04.2014,
9. <http://accessemergencymedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=454§ionid=40199539&jumpsectionID=40212215>
10. Ruha, A., Riley, BD., Pizon, AF. "Antidotes in Depth (A36): Antivenom (Crotaline): Introduction". (2011).
11. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Erişim:01.04.2014,
12. <http://accessemergencymedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=454§ionid=40199543&jumpsectionID=40216332>
13. Quinn J. "Chapter 44. Puncture Wound and Bites". (2011). Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study
14. Guide, Erişim:21.04.2014
15. <http://accessemergencymedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=693§ionid=45915376>
16. World Health Organization, "Venomous Snakes Distribution"
17. [http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/Clinical Toxinology Resources](http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/Clinical%20Toxinology%20Resources)
18. http://www.toxinology.com/fusebox.cfm?fuseaction=main.snakes.results&Common_Names_term=Caucasus+viper&Family_term=&Incidence_Key_term=&Genus_term=&Species_term=&countries_terms=®ion_terms=
19. Bayram A, Yigit N, Danışman T, Çorak İ, Sancak Z, Ulaşoğlu D. Venomous Spiders in Turkey J App Biol Sci. 2007;1(3):33-36



Aksaray Üniversitesi

TIP BİLİMLERİ

DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Aksaray, Türkiye

Journal homepage: : <https://dergipark.org.tr/tr/pub/asujms>

Yeni Nesil Antitrombotik Zehirlenmeleri

Dr. Öğr. Üyesi Taner ŞAHİN

1-Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

Tanım: Kanın pıhtılaşmasını engelleyen ya da oluşmuş olan pıhtıyı eriten ilaçlar antirombotikler olarak adlandırılmaktadır. Antitrombotik ilaçlar miyokard enfarktüsü(MI), atriyal fibrilasyon(AF), pulmoner tromboemboli(PTE), iskemik serebrovasküler hastalık(SVH) ve derin ventrombozu(DVT) gibi durumlarda oral(PO), subkutan(sc) veya intravenöz(iv) yolla tedavide kullanılabilir. Bu ilaçların doz aşımı veya intoksikasyonu durumlarında cilt-cilt altı kanama, diş eti kanama gibi minör komplikasyonlar yanında, genitouriner sistem(GÜS) kanamaları, gastrointestinal sistem(GİS) kanamaları, hemoptizi ve intrakraniyal kanama gibi majör kanamalar da görülebilmektedir(1).

Tarihçe: Antitrombotik(antikoagülan) ilaçlardan en sık olarak bilinen Heparin 1916 yılında kullanıma girmiştir. İlk oral antikoagülan olan varfarin ise 1950'li yıllarda tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Heparin fraksiyonları 1970'lerde, düşük moleküler ağırlıklı heparin(DMAH) ler ise 1990'lı yıllardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır. 2002 yılından itibaren ise direkt trombin inhibitörü Dabigatran ve Selektif FXa inhibitörleri Rivaroxaban ve Apixaban v.b. preparatlar kullanılmaya başlanmıştır(1-6).

Antirombotik İlaçlar

Arter ve/veya venlerin çeperinde trombus oluşmasını engelleyen ya da oluşmuş olan pıhtıyı eriten ilaçlardır. Bu etkiyi 3 farklı yoldan yaparak sağlarlar(3):

- 1. Trombosit fonksiyonlarını etkileyerek(Antitrombotik etki)**
- 2. Koagülasyon(Fibrin) oluşumunu bozarak(Antikoagülan etki)**
- 3. Fibrin parçalanmasını sağlayarak(Trombolitik/Fibrinolitik etki)**

Bu etkilerine göre ilaçlarda sınıflandırılabilir(3):

1. Antitrombotik İlaçlar:

- Siklooksijenaz inhibitörleri(Aspirin, Ecopirin, Coraspin, Asinpirin 50-375 mg)
- Fosfodiesteraz inhibitörleri(Dipiridamol, Silostazol)
- ADP reseptör antagonistleri (Tiklopidin, Klopidoğrel, Prasugrel, Tikagrelor)
- Glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri(Eptifibatidin, Tirofiban, Lamifiban)

2. Antikoagülan İlaçlar

- Trombin İnhibitörleri(Dabigatran)
- FXa inhibitörleri(Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
- K vitamini antagonistleri(Warfarin)

3. Fibrinolitik İlaçlar

- Plazminojen aktivatörleri(tPA, Streptokinaz, Ürokinaz)

ADP reseptör antagonistleri (Tiklopidin, Klopidoğrel, Prasugrel, Tikagrelor)

ADP (P2Y12) reseptörlerini bloke ederek ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu önleyerek etki ederler. Beraberinde Aspirin kullanılırsa; sinerjistik etki ile daha güçlü antitrombotik etki oluştururlar(1,3,6).

Yan Etkileri: Kanama, gastrointestinal bozukluklar(en sık ishal), cilt döküntüsü, hematolojik yan etkiler(aplastik anemi, nötropeni ve trombotik trombositopenik purpura) görülebilir(1,3,6).

Kontrendikasyonları: Peptik ülser veya intrakraniyal kanama gibi aktif kanaması olanlar, ciddi karaciğer hastalığı olanlar ve aşırı duyarlılığı olanlar(1,3,6).

Antikoagülan İlaçlar(Trombin inhibitörleri, FXa inhibitörleri, K vitamini antagonistleri)

Antikoagülan mekanizmaların etkilerini arttırarak etki gösterirler. Bunun yanında pıhtılaşma faktörlerinin etkilerini veya sentezini de bozarak etki ederler. Özellikle *venöztrombozlar üzerine etkileri daha belirgindir* ve arterler üzerine etkileri daha zayıftır(1,3,7).

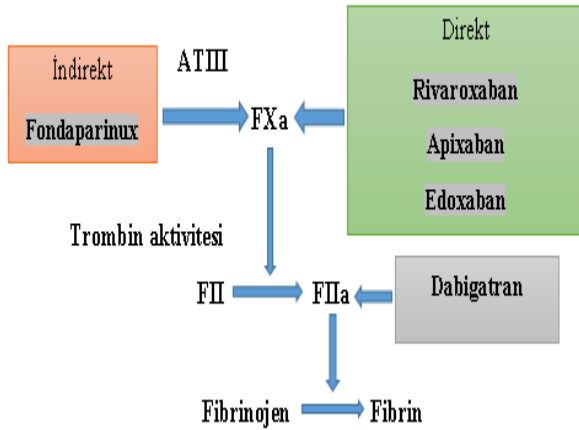
Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar(NOAC)

- Dabigatran: Direkt Trombin inhibitörü
- Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban: Direkt Faktör Xainhibitörü

Neden NOAC kullanılıyor?

Hızlı etki başlangıçları, oral olarak kullanılabilmesi, besin ve ilaçla etkileşimlerinin az olması, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, yüksek etkinliklerinin olması ve daha düşük intrakraniyal kanama yapma gibi nedenlerle tercih edilmektedirler(1,3,5,7,8).

Tablo 1. NOAC'ların Antitrombotik Etki Mekanizmaları



DABIGATRAN

Bir ön ilaç olup, oral yolla kullanılır. Yarı ömrü 14-17 sattir. KC' de aktif formlarına dönüşerek, büyük bir kısmı böbrekler yoluyla atılır (kreatininklerensi 30ml/dk'dan düşükse kullanımı kontrendikedir)(1,3,5,8).

Klasik oral antikoagülanvarfarine göre etkisi çok hızlı başlar (1-3 saat), ilaç- yiyecek etkileşimi daha azdır, doz ayarlaması ve koagülasyon testleri ile monitorizasyona gerek yoktur. Hızlı etki başlangıcı nedeniyle beraberinde parenteralantikoagülanınkullanılmasına gerek yoktur.Quinine/quinidine, amiodoron, PPI ve verapamil ile ilaç etkileşimleri vardır(1,3,5,8).

Endikasyonları:

- Atrialfibrilasyonu ve ek risk faktörü olan hastalarda; inme ve sistemikembolizmin önlenmesinde

- Derin ventrombozu ve pulmonerembolizmin önlenmesi ve tedavisinde endikedir.

Over Dozda Tedavi

Zehirlenmelerdeki genel yaklaşım aynı şekilde geçerlidir. ABC değerlendirmesi sonrasında hasta ilk 1 saat içinde geldiyse;gastrik lavaj yapılarak sonrasında(2-4 saat içinde geldiyse) aktif kömür uygulaması yapılabilir. Cilt veya burun kanaması olan hastalarda mekanik bası amaçlı gazlı bezle kompress veya nazal tampon konulabilir. Bunun yanında IV damar yolu açılarak sıvı tedavisine başlanılmalıdır.Dabigatran gibi NOAC' ların düzeyini tespit etmede ekarin pıhtılaşma zamanı, dilue trombin zamanı ve kromojenik ekarin testi kullanılabilir. Eğer yoksa TT(trombin zamanı) ve aPTT'dekullanılabilir.Kanaması devam eden ve/veya hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda %0,9'luk serum fizyolojik veya ringelaktat damar yolundan başlanır. Koagülopatiyi ve doku asidozunu önlemek için hipotermiden kaçınılmalıdır. Aktif kanaması olan hastalarda Hgb > 7 g/dL düzeyinde tutacak şekilde eritrosit süspansiyonu(alтта yatan akut koroner sendromu varsa hedef Hgb > 8 g/dL olmalıdır), trombosit>50 bin/mm3 olacak şekilde trombosit transfüzyonu ve fibrinojen >100 mg/dL olacak şekilde kriyopresipitat verilmelidir(3,5,9).

Dabigatrin'e bağlı gelişen kanamalarda antidot olarak İdarucizumabadlı bir monoklonalantikor kullanılabilirİdarucizumab, Dabigatrana bağlanarak trombin reseptörüne olan affinitesini azaltır ve antikoagülan etkisini ortadan kaldırır. 5 gram idarucizumab 2,5 g'lık(Praxbind2.5 g/ 50 ml) iki eşit dozda iv infüzedilmiş ve daha sonra dilue trombin zamanı ve ekarin pıhtılaşma zamanı ile dabigatranınantikoagülan etkisinin %100 'ünün 4 saat içinde ortadan kaktığı tespit edilmiştir(3,5,9-11).

Hayatı tehdit eden kanama durumlarındaİdarucizumab elinizde yok ise; protrombinkompleks konsantresi(PCC) veya F8 derivesi de kullanılabilir.4F-PCC veya aPCC 50 U/kg (maksimum doz 4000 u) olacak şekilde kullanılabilir(9).

Dabigatran serumdaki proteinlere çoğunlukla bağlanmadığından (>%85) özellikle bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda ilaç seviyesi çok yüksek ise hemodiyalizönerilmektedir(3,5,9).

FXa İnhibitörleri

Etkileri: FXa'yinhibe ederek hem trombin oluşumunu, hem de trombus gelişimini önlerler ve Trombin aracılı trombosit aktivasyonunu zayıflatırlar(1,3,12,13).

APİXABAN, RİVAROXABAN, EDOXABAN, BETRİXABAN:Oral yoldan kullanılan, direkt, selektif faktör Xa inhibitörleridir.Varfarine göre etkileri çok hızlı başlar (1-4 saat), ilaç-yiyecek etkileşimleri daha azdır, doz ayarlaması ve koagülasyon testleri ile monitorizasyona gerek yoktur. Hızlı etki başlangıcı nedeniyle beraberinde parenteralantikoagülanın kullanılmasına gerek yoktur. Atrialfibrilasyonu ve ek risk faktörü olan hastalarda inme ve

sistemik embolizmin önlenmesi, DVT ve pulmonerembolizmönlenmesi ve tedavisinde kullanılırlar(1,3,12,13).

APIXABAN

Oral, direk, selektif faktör Xa inhibitörüdür. Organ toksitesi veya KCFT enzim yüksekliğine neden olmaz. İlaç etkileşimi azdır. Düşük oranda QTc uzamasına rastlanmıştır. Oral biyoyararlanımı iyi olup, yiyeceklerden etkilenmez. Yarılanma ömrü 12 saat kadardır. Eliminasyon dengeli olup %25 renal yolladır(1,3,13).

RİVAROXABAN

Oral direk Faktör Xa inhibitörüdür. Oral alım sonrası pik plazma konsantrasyonu yaklaşık 3 saattir. Yarılanma ömrü 4-9 saattir. İlaç ve yiyecek etkileşimi çok azdır. Oral biyoyararlanımı yüksektir(> % 80). Eliminasyonu 2/3 karaciğerden ve 1/3 değişmeden atılır. Doz azaltarak kesilmeye gerek yoktur(1,3,12,13).

Overdozda Tedavi

NOAC kullanımı sonrasında kanama ile gelen hastalarda ilk yapılması gereken, kanama ciddiyetinin belirlenmesidir. Bu kanamalar dış eti, burun kanaması ve cilt altı kanamalar gibi minör olabileceği gibi; havayolu, akciğer içi, retroperitoneal, gastrointestinal ve intrakraniyal gibi majör kanamalar şeklinde de olabilmektedir. Majör kanamalara bağlı ölüm %1,2-8,1 oranında görülebilmektedir. Majör kanaması olan hastalar klinik olarak stabil olsalar dahi yoğun bakımda takip edilmelidirler.

NOAC'lara bağlı zehirlenme tedavilerinde genel zehirlenme yaklaşımları esastır. Hastanın ABC kontrolü yanında geniş lümenli damar yolu açılması, sıvı tedavisi (%0,9 serum fizyolojik veya RingerLaktat) başlanması, hemogram ve koagülasyon testleri(başka bir antikoagülan kullanımı da olabilir) çalışılması esastır. Hastalar zehirlenme sonrasında erken müraaat etmişlerse gastrik lavaj yapılabilir. Sonrasında 50 g aktif kömür uygulanması önerilir.Cilt veya burun kanaması olan hastalarda mekanik bası amaçlı gazlı bezle kompres veya nazal tampon konulabilir.Apixaban, Edoxaban ve Rivaroxaban(Faktör Xa İnhibitörleri) gibi NOAC'lar için de antikoagülan seviyesi ölçümünü değerlendirmek için kromojenik anti -Xa testi tercih edilir. Anti Xa testi imkanı yok ise PT ölçümü de faydalı olabilir.Anti-Xanegatif ise klinik olarak etkin rivaroxaban yok demektir. Yine Anti-Xaapiksabanıantikoagülan etkisini belirlemek için ideal testtir. Belirlenebilir Anti-Xa aktivitesi yoksa apixaban varlığı dışlanır. Bu testlerin hiçbiri ilaç doz ayarlanması ve monitörizasyonunda kullanılamaz. Çünkü NOAC 'larınterapötik doz aralıkları tariflenmemiştir.

Kanaması devam eden ve/veya hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda %0,9'luk serum fizyolojik veya ringerlaktat damar yolundan başlanır. Koagülopatiyi ve doku asidozunu önlemek için hipotermiden kaçınılmalıdır. Aktif kanaması olan hastalarda Hgb > 7 g/dL düzeyinde tutacak

şekilde eritrosit süspansiyonu(alta yatan akut koroner sendromu varsa hedef Hgb > 8 g/dL olmalıdır), trombosit>50 bin/mm3 olacak şekilde trombosit transfüzyonu ve fibrinojen >100 mg/dL olacak şekilde kriyopresipitat verilmelidir.Apixaban, Edoxaban ve Rivaroxaban(Faktör Xa İnhibitörleri) gibi NOAC'lar kullanımı varsa tedavide hemodiyaliz faydasızdır(1,3,12,13).

Hem oral, hem de parenteralFxainhibitörlerine bağlı gelişen kanamalarda antidot olarak ANDEXANET-α(Andexxa®) kullanılabilir. Yüksek spesifiteyle bu ilaçlara bağlanır ve etkisini enzimatik olarak tesineçevirebilir.Doç konusunda farklı görüşler vardır(30-600 mg).Doç arttıkça etkinlik arttığı gösterilmiştir.420 mg bolusandexanet-α sonrası apixaban etkinliğinin >%95 azaldığı görülmüştür(14).

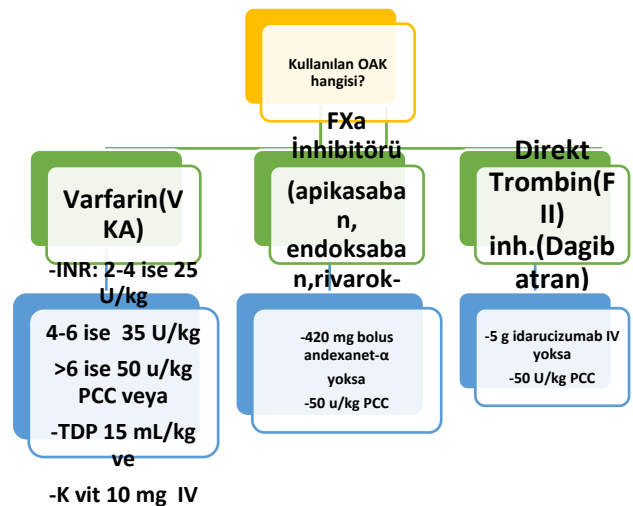
Andexanet-α bulunmadığı durumlarda, 4F-PCC veya aPCC kullanılabilir. PCC veya aPCC 50 U/kg (maksimum doz 4000 u) olacak şekilde kullanılabilir(9,14,15).

ANTİTROMBOSİTİK (ADP Reseptör Antagonistleri) OVERDOZU TEDAVİ ÖNERİLERİ

Klopidogrel'in etki süresi 4-8 saatte başlar.Prasugrel ve tikagrelor etkinliği ise 2-4 saatte başlar. Tikagrelorunantiplatelet etkisi 3-5 gün devam ederken, Prasugrel ve klopidogrel'inantiplatelet etkinliği 5-7 gün sürer.

Tüm P2Y12 antagonistleri karaciğerden elimine edilir. Aspirinde olduğu gibi plateletinfüzyonuyakama üzerindeki etkinlik azaltılabilir ama aspirindekine göre daha da fazla miktarda platelet vermek gerekir. Spesifik antidotları yoktur. Tedavide semptomatik yaklaşım, hasta stabil oluncaya kadar ve kanama kontrolüne kadar ilaç kesilmesi önerilir(3,4,9,15).

Tablo 2. Oral Antikoagülan(OAK) Overdozunda Tedavi Yönetimi



Kaynaklar

18. Carbon Monoxide Poisoning Prevention Clinical Education, Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, Georgia. www2a.cdc.gov/phtn/webcast/COPoisonPrev.
19. Carbon Monoxide Related Deaths in United States, 1999-2004. *MMWR* 2007; 56: 1309-1312.
20. Annane D, Chevret S, Jars-Guincestre C, et al. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. *Int Care Med* 2001;27: 1776-1781.
21. Thom SR, Keim LW. Carbon monoxide poisoning: a review epidemiology, pathophysiology, clinical findings, and treatment options including hyperbaric oxygen therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989; 27: 141-156.
22. Brown SD, Piantadosi CA: In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. *J Appl Physiol* 1990; 68: 604-610.
23. Hampson NB, Zmaeff JL. Outcome of patients experiencing cardiac arrest with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 36.
24. Olson KR. Carbon monoxide poisoning: mechanisms, presentation and controversies in management. *J Emerg Med* 1984; 1: 233-243.
25. DeBias DA, Banarjee CM, Birkhead NC, et al. Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. *Arch Environ Health* 1976; 31: 42-46.
26. Sangalli BC, Bidanset JH. A review of carboxymyoglobin formation: a major mechanism of carbon monoxide toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1990; 32: 449-453.
27. Grenvik A, Ayres SA, Holbrook PR, Shoemaker WC. *Textbook of Critical Care, Fourth Edition*, WB Saunders Company, 2000, 1534-1535.
28. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: An updated review. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 206: 122-130.
29. Gilmer B, Kilkenny J, Tomaszewski C, Watts JA. Hyperbaric oxygen does not prevent neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1-8.
30. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983; 40: 433-435.
31. Joiner TA, Sumner JR, Catchings TT. Unilateral diaphragmatic paralysis secondary to carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990; 97: 498-499.
32. Brown AS, Moro MA, Masse JM, et al. Nitric oxide-dependent and independent effects on human platelets treated with peroxynitrite. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 380-388.
33. Rainger EE, Rowley AF, Nash GB. Adhesion-dependent release of elastase from human neutrophils in a novel, flow-based model: specificity of different chemotactic agents. *Blood* 1998; 92: 4819-4827.
34. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, et al. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1239-1248.
35. Sohn HY, Krotz F, Zahler S, et al. Crucial role of local peroxynitrite formation in neutrophil-induced endothelial cell activation. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 804-815.
36. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 613-629.
37. Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophils B2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 128: 105-110.
38. Ischiropoulos H, Beers MF, Ohnishi ST, et al. Nitric oxide production and perivascular tyrosine nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 2260-2267.
39. Thom SR, Kang M, Fisher D, et al. Release of glutathione from erythrocytes and other markers of oxidative stress in carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1424-1432.
40. Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 123: 234-247.
41. Thom SR, Fisher D, Manevich Y. Roles for platelet activating factor and NO derived oxidants causing neutrophil adherence after CO poisoning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H923-930.
42. Tomaszewski C, Rosenberg N, Wanthen J, et al. Prevention of neurological sequelae from carbon monoxide by hyperbaric oxygen in rats. *Neurology* 1992; 42 (suppl 3): 196.
43. Thom SR. Carbon monoxide mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 1990; 68: 997-1003.



Aksaray Üniversitesi TIP BİLİMLERİ DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Aksaray, Türkiye

Journal homepage: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/asujms>

Kardiyak İlaçlarla Zehirlenmelerde Yoğunbakım Yönetimi

Doç. Dr. Ayşe ÜLGEY

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ile zehirlenme potansiyek olarak öldürücü bir durumdur. KKB'ler hipertansiyon, anjina pektoris, hipertrofik kardiyomyopati, supraventriküler aritmiler, migren gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. L tipi kalsiyum kanalları üzerinden etkisini gösterir. Üç alt gruba ayrılırlar;

Fenilalkilaminler (verapamil)

Benzodiazepinler (diltiem)

Dihidropiridinler (amlodipin, nifedipin, nikardipin)

Dihidropiridin grubundakiler myokard kasından ziyade vasküler düz kasları etkilerler. KKB zehirlenmelerinde kardiyak toksisite belirtileri hipotansiyon, bradikardi, 2. Veya 3. Derece AV blok ve kardiyak arresttir. Non kardiyak belirtiler arasında konfüzyon, ajitasyon, bilinç bozukluğu ve nöbet aktivitesi görülebilir. Kalsiyum kanallarının pankreas ada hücrelerinde blokajına bağlı olarak insülin salınımında azalma ve hiperglisemi görülebilir. Periferik vazodilatasyona sekonder olarak pulmoner ödem görülebilir. Bağırsak iskemisi, ileus laktik asidoz da KKB zehirlenmelerinde görülebilecek durumlardır.

KKB ile zehirlenme vakaları yakından monitorize edilmelidir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları, arteriyel kan gazı, elektrolitler, kan şekeri ve EKG yakından takip edilmelidir. Acil serviste yapılmamışsa hızlıca ilk bir saat içinde gastrik dekontaminasyon yapılmalıdır. Asemptomatik hastalarda eğer hızlı etkili ajanlarla zehirlenme mevcutsa en az 12 saat, uzun etkili ilaçlarla olan zehirlenmelerde en az 24 saat

monitorize yakın takip yapılmalıdır. Eğer hasta semptomatik ise ileri düzey hemodinamik monitorizasyon eşliğinde özellikle kardiyak fonksiyonlar açısından detaylı takip ve tedavi gerekir. Uzun etkili ilaç alanlarda aktif kömür erişkinde 50-100gram, çocuklarda 1gr/kg 4-6 saatte bir verilmelidir. Hava yolu refleksleri zayıflamış veya kaybolmuş hastalarda öncelikle havayolu endotrakeal entübasyon ile güvence altına alınmalı ondan sonra aktif kömür kullanılmalıdır. Yüksek doz KKB alanlarda polietilen likol ile bağırsak irrigasyonu yapılmalıdır.

Hipotansiyon ve Bradikardi tedavisi

KKB ile zehirlenmelerde en fazla görülen bulgular hipotansiyon ve bradikardidir. Bu hastalarda pulmoner ödem gelişimine yatkın oldukları bilinerek yeterli sıvı replasmanı yapılmalıdır. Bradikardi tedavisi için 0.5 mg atropin uygulanmalıdır. Cevap alınamaz veya tekrar dozlar gerekirse 3mg/ güne kadar uygulanır. Bradikardi tedavisinde atropin yetersiz kalırsa 2-10mcg/kg adrenalin intravenöz olarak uygulanmalıdır. İlaç tedavisi yetersiz kalırsa transkutanöz veya intravenöz kardiyak pacemaker kullanımı uygulanmalıdır.

Metabolik bozukluklar ve kalsiyum tedavisi

Bu hasta grubunda metabolik ve elektrolit dengesizlikleri sıklıkla görülmektedir. Metabolik asidoz kardiyak fonksiyon bozukluğunu daha da artıracığı için hedef Ph 7.4 olmalı ve gerekli durumlarda sodyumbikarbonat uygulanmalıdır. Kalpteki L tipi kalsiyum kanalları bloke olduğu için myokardın kasılması zayıflar, kalp atım hızı azalır A-V blok gelişebilir ve sonrasında kardiyak arreste ilerleyebilir.

İntravenöz kalsiyum tedavisi ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu artırarak myokard kasılmasını ve kan basıncını artırabilir. İntravenöz kalsiyum tedavisi kısa etki süreli bir tedavidir o nedenle ağır vakalarda hiperinsülinemi /öglisemi protokolü ile birlikte kullanılmalıdır. 10-20 ml % 10 kalsiyum klorür bolusu veya 30-60 ml % 10 kalsiyum glukonat olarak gerektiğinde 15-20 dakikada tekrarlanarak maksimum 3-4 doz tekrarına kadar yapılabilir. İnfüzyon olarak 0.2-0.4 ml/kg/saat % 10 kalsiyum klorür infüzyonu ya da 0.6-1.2 ml/kg/saat % 10 kalsiyum glukonat infüzyonu şeklinde verilebilir. Çocuklarda kalsiyum klorür 0.2 ml/kg, kalsiyum glukonat 0.6 ml/kg dozunda verilebilir. Eğer KKB zehirlenmesine digoksin zehirlenmesi de eşlik ediyorsa kalsiyum kullanımından kaçınılmalıdır. İntravenöz kalsiyum tedavisine bağlı olarak hiperkalsemi, bulantı, kusma, konstipasyon, konfüzyon flushing görülebilir.

Glukagon tedavisi

Glukagon etki mekanizması adenilat siklazı stimüle eder ve hücre içi adenosin monofosfat artar, kalsiyum kardiyak myositlerin içine geçer ve kontraktileti artırır. Erişkinlerde 35 mg İV bolus 1-2 dakikada verilir . eğer istenen etki meydana gelmemişse beş dakika sonra 4-10 mg doz tekrarı yapılabilir. Peditraik dozu 50 mcg/kg'dır. Glukagon tedavisinin etkinliği KKB zehirlenmesinde belirsizdir. Ancak eğer beraberinde betabloker zehirlenmesi de varsa mutlaka verilmelidir. Glukagon tedavisinin yan etkileri olarak, hiperglisemi, paradoksal hipoglisemi, bulantı, kusma görülebilir.

Hemodiyaliz tedavisi

KKB ' geniş plazma dağılım hacmine sahip oldukları ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıkları için hemodiyaliz bu zehirlenmelerde etkinliği yoktur.

Vazopressor tedavi

Vazoplejik şok mevcutsa ve kardiyak fonksiyon bilinmiyorsa ilk seçenek noradrenalin olmalıdır. Epinefrin kalp kontraktilesinin ve kalp hızının artırılması istenen vakalarda tercih edilmelidir.

Hiperinsülinemi/Öglisemi tedavisi

KKB zehirlenmesinde etkinliğini üç farklı mekanizma ile gösterir.

Pozitif inotropi: myozitler stres durumunda enerjilerini yağ asitlerinden değil glukozdan karşılarlar. İnsülin myokard hücrelerinin insülin kullanımını artırarak inotropik etki gösterir. Yüksek doz insülin intrasellüler kalsiyum kullanımını da artırarak inotropik etkiye katkıda bulunur.

Vazodilatasyon: insülin periferik damarlarda vazodilatasyon yapar. Böylece mikrovasküler dolaşımı iyileştirir, laktik asidoz tedavisinde yardımcı olur.

Metabolik etkiler: pankreastaki L tipi kalsiyum kanalları inhibe olduğu için insülin salınımı azaldığı için bu hastalarda insülin direnci ve hiperglisemi görülür. Bu durumda myokard hücreleri glukoz kullanamaz. Yüksek doz insülin tedavisi ile myokardın glukoz kullanımı ve beslenmesi sağlanmış olur.

Doz uygulaması: 1ü/kg insülin puşe ve sonrası 0.5 ü/kg/saat infüzyon ve 0.5 gr/kg glukoz İV puşe yapılarak başlanır. Eğer başlangıç kan şekeri 400 mg/dl üzerinde ise dekstroz puşesi yapmaya gerek yoktur. Eğer 30 dk infüzyon sonrası klinik bir iyileşme görülmezse insülin dozu 2 ü/kg/ saate çıkarılır. Bu dönemde glukoz da 0.5ü/kg/saat dozunda verilmelidir. Klinik iyileşme görülmezse insülin dozu en fazla 10ü/kg/saate kadar artırılmalıdır. Bu tedavi sırasında en korkulan tablo hipoglisemi ve hipokalemidir. Kan glukoz değeri 20 dakikada bir, potasyum düzeyi de saatlik bakılmalıdır.

İntravenöz lipid

Lipofilik ilaçlarla zehirlenmelerde önerilen bir tedavi yöntemidir. Bütün tedavi yöntemleri denenip başarılı olunamamışsa uygulanmalıdır. İntravenöz lipid lipidden zengin bir kompartman oluşturur ve toksik ajan bağlı olduğu hedef dokudan ayrılarak bu yeni kompartmana girer. Yüksek dozda mevcut olan yağ asitleri myokardın enerji ihtiyacını karşılar. Uzun zincirli yağ asitleri kalsiyum kanallarını aktive ederek hücre içi kalsiyum düzeyini artırır. Lipid tedavisinin kendisinin pozitif inotrop etkileri vardır.

BETA ADRENERJİK ANTAGONİSTLER

Beta blokerler (BB) başlıca hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, glokom, migren, benin esansiyel tremor, panik atak ve hipertiroidi tedavisinde kullanılır. Anksiyete ve stres durumlarında kullanımı nedeni ile en çok propranolol

ile ilgili intoksikasyon vakaları izlenir. Başlıca üç tip reseptörü vardır.

Beta 1 reseptörler: öncelikle myokardı etkiler. İnotropi ve kronotropiyi artırır.

Beta 2 reseptörler: düz kasları etkiler. Vazodilatasyon ve bronkodilatasyon sağlar. İskelet kasında glikojenoliz ve potasyumun hücre içine alınmasına neden olur. Karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogeneze neden olur.

Beta 3 reseptörleri: lipolizi etkilediği ve kalpte inotropiyi artırdığı düşünülmektedir.

Beta blokerler ilaçların lipide erirliği farklılık gösterir. BB'lere istenmeyen etkide önemli bir belirleyici lipide erirlik durumudur. BB'ler karaciğerde metabolize edilir. Metabolizmalarında değişken hasta yanıtlarına neden olabilecek genetik polimorfizmlere sahiptirler. Doz aşımı durumunda farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler değişir , reseptör seçiciliği kaybolur ve normal dozlarda görülmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Propranolol, Metoprolol ve labetolol lipid çözünlülüğü yüksek ilaçlardır. Atenolol ve satolol ise hidrofilik ajanlardır.

Toksisite belirtileri hemen salınımlı ajanlardan sonra 2 saat içinde ortaya çıkar. Beta reseptör seçiciliği yüksek dozda kaybolduğu için beta-1 selektif ajanlar bile beta-2, beta-3 aktivite gösterebilir, bunlarda inotropide azalma ve bronkospazmla sonuçlanabilir. Kinidin benzeri sodyum kanal blokajı yaparak QRS aralığını uzatır, aritmileri tetikler ve asistoli ile sonuçlanabilir. Glukoz düzeyleri etkilenebilir. Günlük tedavi dozunun 2-3 katı intoksikasyon için yeterlidir. Birlikte KKB, diğoksin, diüretik kullanımı varsa tedavi dozlarında dahi şiddetli intoksikasyon ve ölüm meydana gelebilir.

İntoksikasyon durumunda havayolunun korunması, solunum ve dolaşımın idamesi sağlanmalıdır. Sonrasında mide lavajı, aktif kömür uygulaması ve bağırsak irrigasyonu düşünülmelidir. Aşırı doz alımından sonra hiçbir semptom olmayan hastalar 6 saat, yavaş salınımlı ilaç alanlar 12 saat monitorize takip edilmelidir. İlaç tedavisi olarak beta agonistler, glukagon ve fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılır. Glukagon BB zehirlenmelerinde birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Tedaviye dirençli bradikardi ve hipotansiyon ve varsa glukagon tedavisi düşünülmelidir.

Glukagon kullanımı: Glukagon pankreasda üretilen 29 aminoasitlik bir peptiddir. Başlıca glukoz regülasyonunu etkiler ve etkilenir. Ancak epinefrin, norepinefrin, arginin, lizin, alanin tarafından da uyarılır. İnsülin ve somatostatin tarafından inhibe edilir. Karaciğerde glikojenoliz, glukoneogenez, lipiz ve ketogenezin uyarılması na neden olur. Beta adrenerjik reseptörlerden bağımsız olarak adenilat siklaz aktivitesini artırır. Ayrıca kardiyak dokuda araşidonik asit seviyelerini artırabilir. Araşidonik asit kalsiyum üzerinden kalbin kasılabilirliğini artırır. Oral yoldan verildiğinde çok hızlı yıkıldığı için İV yoldan verilmelidir. İV uygulamadan sonra 1-2 dk sonra etkisi ortaya çıkar ve 10-20 dakika devam eder. Serum yarı ömrü 3-10 dakikadır o yüzden etkisini sürdürmesi için infüzyonla verilmesi gerekir. Erişkinlerde 3-5mg İV olarak bir iki dakikada verilir yanıt alınana kadar 3-5 dakikada bir tekrarlanır (maksimum 10-20mg). Daha sonra 1-5 mg/saat infüzyon ile devam edilir. İnfüzyon hızı 10mg/saate kadar artırılabilir. İyileşme gözlendikçe doz azaltılmalıdır. Çocuklarda 0.05mg bolus ile başlanır, 0.15 mg/kg/saat infüzyonla devam edilir. 24 saati aşan infüzyonlarda taşiflaksi gelişebilir. Feokromasitoma ve insülinoma varlığında kullanımı kontrendikedir. Çok yüksek dozlar kullanılıyorsa kendi sulandırıcısı gliserin içerdiği için SF veya D5W ile sulandırılmalıdır. Hastane stoklarında acil serviste 20 mg ve ana eczanede 30 mg olacak şekilde bir hastalık doz olarak 50 mg bulundurulması önerilir. Kullanılan çözelti hemen kullanılmayacaksa 5°C da 48 saat saklanabilir.

İV sıvılara ve glukagona cevap vermeyenlerde hipotansiyon tedavisi için kalsiyum verilebilir. Yüksek doz insülin tedavisi de myokardın enerji kullanımını artırdığı için kullanılabilir. Sıvılara, atropine ve glukagona cevap vermeyen hastalarda kullanılması tavsiye edilir.

Bütün tedavilere cevap vermeyen durumlarda katekolamin infüzyonu ile tedavi düşünülmelidir.

ANTIARİTMİK İLAÇLAR

Sınıf 1 A,B VE C grubu ilaçlar ciddi kardiyak morbidite oluşturacak düzeyde Na kanal blokajı yapabilirler. Sınıf 3 antiaritmikler ise malign aritmiler özellikle de "torsades de pointes" e neden olabilirler (Tablo1).

Tablo1: Antiaritmik İlaçlar ve Tedavileri

sınıf	ilaç	kanal blokajı	tedavi	
1A	Disopramid	Na, K, Ca	HCO ₃ , izoproterenol, Mg, kardiyak pace, HD, HP	
	Prokainamid	Na, K		
	Kinidin	Na, K, Ca		
1B	Lidokain	Na	Sıvı replasmanı, dopamin, NE, İABP	
	Meksitelin	Na		
	Fenitoin	Na		
	tokainid	Na		
1C	Flekainid	Na, K, Ca	NaCl, hipertonik salin, İV lipid, kardiyak pace, ECMO	
	Morisizin	Na		
	Propafenon	Na, K		
2	Beta blokerler	Beta adrenerjik res.	Dopamin, atropin, izoproterenol, glukagon, pace	
3	Amiodaron	Na, Ca	Kolestiramin, aktif kömür, izoproterenol, pace, ECMO	
	Dofetilid	K		Mg
	İbutilid	K, Na		Mg
4	Kalsiyum kanal blokerleri	Ca	Ca, Glukagon, insülin+glu, geçici pace	
sınıflandırılmayanlar	Adenozin	Adenozin res., Ca, K		
	digoksin	Na-K ATP az inh	Hiperpotasemi ted, VT varsa lidokain, amiodaron, digoksin antikor	

HD:hemodializ

HP:hemoperfüzyon

ECMO: Extracorporeal membran oxygenation

İABP: İntraaortik balon pompa

Sınıf 1 A antiaritmikler antikolinerjik aktiviteye sahip oldukları için sinüs taşikardisi, ağız kuruluğu, üriner retansiyon, ileus, pupil dilatasyonu, konvülsiyon ve deliryuma neden olabilirler. Tedavide havayolu güvenliği sağlanarak kardiyak fonksiyon değerlendirilmelidir. 12 derivasyon EKG ve sürekli monitorizasyon gerekir. Mide lavajı, aktif kömür ve

uzun salımlı ajan kullanımı varsa bağırsak irrigasyonu da yapılmalıdır. Antikolinerjik semptomlar ve sinüs taşikardisi için fizostigmin kullanılabilir. İzotonik sodyum klorür ile sıvı resüsitasyonu, NaHCO₃ tedavisi, vazopressor gerekirse İABP kullanılabilir.

Sınıf 1B grubunda lidokainin yeniden dağılım süreci ile etkinliği azalana kadar kardiyopulmoner resüsitasyona devam edilmelidir. Sıvı tedavisi ve vazopressor destek sağlanmalıdır. Myokard pacinge direçli olabilir. Kısa etkili olduğu için lipid infüzyonu çok gerekli olmayabilir. Oral yoldan alınmışsa aktif kömür verilmelidir. Tokainid intoksikasyonunda HD ve HP faydalı olabilir. Meksitelin geniş dağılım hacmine sahip olduğu için bu uygulamalardan fayda görmez.

Sınıf 1C antiaritmik zehirlenmelerinde ilk hedef hipotansiyon ve konvülsiyon tedavisi olmalıdır. Na kanal blokajının üstesinden gelmek için NaHCO₃ verilmelidir. Klinik yanıt yavaşsa ve hastada kalp yetmezliği yoksa hipertonik salin verilmelidir. Ciddi ileti bozuklu varsa pace düşünülmelidir.

Sınıf 3: amiodaronun neden olduğu torsades de pointes tablosunun tedavisinde overdriving pace ve izoproterenol kullanımı etkili bulunmuştur. Monomorfik ventriküler taşikardi tedavisi için sınıf 1B antiaritmikler ve propranolol kullanımı önerilmemektedir. Diğer sınıf 3 antiaritmiklere bağlı toksik tablolarda amiodaron paradoksik olarak faydalı olabilir. Aktif kömür ve kolestiramin faydalı olabilir. HD etkin değildir. Ağır vakalarda ECMO hayatı kurtarıcı olabilir.

Digoksin: Konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılır. Na-K ATP az pompasını inhibe ederek Na-Ca pompası ile hücre içi Na ve Ca artışına neden olur. Artmış intrasellüler Ca depolarizasyonu geciktirir. Ektopik atımlara, atriyal ventriküler taşikardiye, ventriküler fibrilasyona neden olarak kalp üzerinde toksik etkiler oluşturur. Tedavi aralığı çok dardır. 65 yaş üstünde istenmeyen etkilere neden olan ilaç sıralamasında 3. Sıradadır. Zehirlenmelerinde özel bir antiotü olan antikor kullanılır. Bağışıklanmış koyundan elde edilen içeriği sadece IgG antidigoksin antikordan oluşan ürünün fab kısmıdır ve bu kısım serbest digoksine bağlanır. Oldukça güvenli ve klinik etkinliği yüksek bir preparattır. Her bir flakon digoksin-fab 38-40 mg fab içerir ve 0.5 mg digoksine bağlanır. Yarı ömrü 15-20

saattir. Böbrek yetmezliğinde etki süresi 10 kat artar. Maliyeti yüksektir. Yaşamı tehdit eden bradikardi, taşikardi, hiperkalemi ve yüksek serum digoksin düzeyi (>2mcg/L) ile beraber hemodinamik instabilite varlığında kullanılabilir. Kardiyak arrest yoksa 30 dk içinde verilir. Kardiyak arrest varsa yavaş İV puşe yapılır. Fab verildikten sonra serbest digoksin düzeyi takip edilmelidir. Serum digoksin düzeyi bilinmiyorsa 10 flakon fab ile başlanır gerekirse doz tekrarı yapılır. Kullanılan digoksin miktarı biliniyorsa total vücut yükü hesaplanır. TVY= kullanılan doz(mg) × 0.8. Kullanılacak flakon sayısı =TVY/0.5 'dir. Eğer serum konsantrasyonu biliniyor ise; flakon sayısı=[(serum digoksin konsantrasyonu ng/ml)× (hastanın kilosuna kg)]/100 formülü ile hesaplanabilir. Fab uygulandıktan 30-40 dk sonra digoksin bağlanmış olur. Bundan sonra digoksinin dokudan plazmaya redistribüsyonu nedeni ile 32 saat boyunca ölçülen digoksin miktarı 10-20 kat artar. Serbest digoksin konsantrasyonu ise 152 saat boyunca düşük kalır. Digoksin-fab kullanımına bağlı olarak nadiren kalp yetmezliğinde artış, atriyal fibrilasyona ventrikül cevabında artış, hipokalemi görülebilir. Çok nadiren anafilaktik reaksiyona neden olabilir.

KAYNAKÇA

1. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, Youniss J, Reid N, Rouse WG, Rembert RS, Borys D. [2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System](#). Am J Emerg Med. 2004 Sep;22(5):335-404.
2. UpToDate. Calcium Channel Blocker Ingestion: An Evidence Based Concensus Guideline For Out-of-Hospital Management. <https://www.uptodate.com/www.uptodate.com> . 01.21.2020
3. UpToDate. Beta bloker poisoning. <https://www.uptodate.com/www.uptodate.com> . 01.21.2020
4. Eskidemir G, Cinel İ. Kalsiyum kanal blokerleri. In: Ulusoy H. Zehirlenmeler. Güneş KİTABEVİ. Ankara. 469-474
5. Arslan İ, Memiş D. Beta adrenerjik antagonistler ve glukagon. In: Ulusoy H. Zehirlenmeler. Güneş KİTABEVİ. Ankara. 475-478
6. Yıldız M, Cinel İ. Antidisritmikler. In: Ulusoy H. Zehirlenmeler. Güneş KİTABEVİ. Ankara. 475-508

7. Elay G, Demirkıran O, Bozbay S. Digoksin'e özel antikor fragmanları. In: Ulusoy H. Zehirlenmeler. Güneş KİTABEVİ. Ankara. 509-522



Aksaray Üniversitesi

TIP BİLİMLERİ

DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Aksaray, Türkiye

Journal homepage: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/asujms>

Antidotlar

Dr. Öğr. Üyesi Onur KARACA

1-Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

İnsanoğlu günlük yaşamında yüzlerce binlerce kimyasal maddeye veya biyolojik etkene, başta diyet yoluyla olmak üzere tıbbi, çevresel, mesleki nedenlerle bilerek veya bilmeyerek akut veya kronik zehirlenmeye neden olabilecek pek çok ajana maruz kalır. Toksikite oluşumunda doz, temas süresi, temas yolu ve temasıklığı son derece önemlidir. Evlerde yaygın olarak bulunabilen analjezikler, soğuk algınlığı ilaçları, antibiyotikler, vitaminler, antihistaminikler, antidepresanlar, demir preparatları gibi ilaçlar, temizlik malzemeleri (örn. çamaşır suyu), kozmetik ürünler (örn. kremler, tırnak bakım ürünleri, tıraş losyonları) ve bitkiler, pestisidler ve daha birçok amaçlı ksenobiyotik zehirlenmeye neden olabilecek et-

kenlere örnek olarak verilebilir [1,2]. Meydana gelebilecek her akut zehirlenme nin tedavisi hızlı ve etkin bir şekilde yapılmalıdır. Her zaman için tedavide ilk amaç hayati fonksiyonların devam ettirilmesidir. İkinci adım zehirlenme etkeninin absorpsiyonunun önlenmesi ve eliminasyonunun artırılmasıdır. Devamında da etki yerinde oluşmuş toksik etki minimuma indirilerek tedavi yapılmasıdır.

Toksik etkinin en aza indirilmesi için ise yapılabilir veya ve/veya ulaşılabilir antitodal tedavi en önemli yaklaşımdır [3]. Antidot kavramı sözlüklerde “zehirin etkisini azaltma, etkisini tersine çevirme veya zehirsizleştirme” olarak tanımlanmaktadır. Aslında, genel olarak antidotlar spesifik kimyasal bileşiklerdir ve “hayat kurtarıcı farmasötikler” olarak da ifade edilir. Antidotlar genellikle yaşam tehdidi olduğu durumlarda, sıklıkla tek bir doz olarak veya gerekli durumlarda kısa süre içerisinde tekrar uygulamalar halinde kullanılır ve sıklıkla toksik maddeye maruziyetten sonra gereklidir. Ancak kitlelerin tehdidi söz konusu olduğu durumlarda da korunma amacıyla kullanılabilir [4]. Antidotlar tıp tarihinin en erken dönemlerinden bu yana kullanılmaktadır. İlk başlarda zehirlenmelerin meydana

gelmesi veya zehirlenmelerden kurbanların korunmasının ancak büyü ve dinsel törenlerle sağlanabileceği düşünülmekteydi. Antidotların zehirlenme olgularının yönetimindeki rollerinin çok önemli gelişmeler göstermesi ancak geçen yüzyılın ikinci yarısında gerçekleşmiştir. Özellikle toksikokinetik ve toksikodinamik çalışmalar antidotların geliştirilmesini ve değerlendirilmesini sağlamıştır. Uluslararası gelişen antidotların etkinlikleri konusundaki kaygılar, dünyanda değişik yerlerdeki bilim insanları ile profesyonel sağlık personelinin klinik deneyimlerini değiş-tokuş etmelerini, araştırmaların geliştirilmesi ve bilimsel bilgi-

nin geniş paylaşımını sağlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organisation), Uluslararası İşçi Örgütü (ILO, International Labour Organisation) ve Birleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP, United Nations Environment Programme)'nin iş birliği ile 1996

yılında yapılan Uluslararası Kimyasal Güvenirliliği Programı (IPCS, International Programme on Chemical Safety) Antidot Değerlendirme Projesinde yeni antidotların ve uygulamaların değerlendirilmesi konusunda uluslararası iş birliğinin gerekliliği ifade edilmiştir [5-8].

Aktif kömür

Geniş yüzey alanı ile ilaç dahil çok sayıda ksenobiyotigin adsorbe edilmesini sağlayan, lokal bir antidottur. Pek çok acil bakım biriminde, zehirlenme etkenini uzaklaştırmak için ilk ve tek girişim olarak giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır [3,9]. Başlangıç dozu olarak 1 g/kg (yetişkin 50-100 g; beş yaş altı çocuk 10-25 g) oral veya gastrik tüple verilir [10,11]. Alınan toksik maddenin miktarı belli ise bunun 10 katı dozda uygulanır. Tekrarlanan doz aktif karbon uygulaması ise iki-dört saat 15-30 g (0.25-0.5 g/kg) veya saat başı (yetişkin 12.5 g/saat, çocuk 0.2 g/kg/saat) oral ya da

gastrik tüple verilir [10]. Kostik asitler veya alkalilerle olan zehirlenmelerde, gastrointestinal kanalda mekanik/paralitik tıkanıklık veya aspirasyon riski varsa ve hava yolları korunmamışsa kontrendikedir [3]. Aktif kömür, partikül çapı ne kadar ufak ise o kadar fazla etkili olur. Piyasalarda mevcut olan Eucarbon tabletleri çok az aktif karbon içerdiğinden aktif kömür yerine kullanılmamalıdır. Aktif kömür kasmaya neden olabileceğinden, tolere edilebilirliğini artırmak için daha ufak dozda ve daha sık verilebilir veya antiemetik bir ilaç kullanılabilir. Hafif zehirlenmelerde, kusturmaksızın sadece aktif kömür bulamacı, bir purgatif ile birlikte verilebilir. Aktif kömür ile birlikte ipeka şurubu da kullanılacak ise ipeka ile kusturulduktan sonra aktif kömür uygulaması yapılır. İpeka şurubu ile birlikte verilmemelidir. Bunun yanı sıra zehirlenmelerin tedavisinde oral sistemik antidot tedavisi veriliyorsa (örn. asetaminofen zehirlenmesinde N-asetilsistein verilmesi gibi) verilen sistemik antidotun etkinliğini adsorbe ederek ortadan kaldırmabileceğinden aktif kömür verilmemelidir [3]. Asetaminofen, barbitürat, salisilat, kinin, karbamazepin, Amanitaphalloides ile olan zehirlenmelerde tekrarlanan aktif kömür uygulaması etkindir. Etil alkol, izopropil alkol, etilen glikol, siyanür ve ağır metal zehirlenmelerinde ise aktif kömür etkisizdir [2].

N-asetilsistein (NAS)

Sistemik bir antidottur. Sülfidril grubu donörü olan mukolitik bir ajandır [12,13]. Mevcut olan efervesan tabletler, süspansiyonlar veya kapsüller mukolitik amaçlı kullanıldıklarından antidot olarak kullanılabilir dozda NAS içermez. Asetaminofen zehirlenmelerinde 140 mg/kg oral yükleme dozunu takiben her dört saatte bir 70 mg/kg oral idame dozu ile 72 saat tedavi önerilmektedir [12]. İntravenöz (IV) tedavide ise 150 mg/kg 200 mL %5 dekstroz içinde 15-60 dakikada yükleme dozunu takiben 50 mg/kg 500 mL %5 dekstroz içinde dört saat verilir ardından 100 mg/kg 1000 mL %5 dekstroz içinde 16 saat verilir [14]. Asetaminofen, karbontetraklorür, kloroform, akrilonitril ve doksorubisin zehirlenmelerinde etkindir. Sisplatinnefrotoksitesi ve radyokontrastlarla indüklenen nefropatideendike olduğu bildirilmiştir. Nadiren hipersensitiviteye neden olabilir. "FoodandDrug Administration (FDA)" sınıflandırmasına göre gebelikte B kategorisindedir [12,13]. Asetilsisteinasetaminofen zehirlenmelerinde B1 (iki saat içerisinde kullanılan ve etkin antidot), karbontetraklorür zehirlenmelerinde B3 (iki saat içerisinde kullanılması önerilen ve etkinliği tartışmalı olan antidot) kategorisinde yer alır [9]

Dimerkaprol (BAL)

BAL (British Anti-Lewisite, dimerkaprol, 2,3-dimerkaptopropanol) arsenik, cıva, kurşun ve altın zehirlenmelerinde kullanılan bir ditiyolşelasyon ajanıdır [15,16]. Akut inorganik arsenik zehirlenmesi, monoalkil cıva haricindeki cıva zehirlenmeleri, alkil kurşun bileşikleri haricindeki kurşun zehirlenmelerinde etkindir. Farmasötik altın preparatlarına bağlı nörolojik komplikasyonları veya dermatolojik, hematolojik ters reaksiyonları tedavi etmek üzere altın itirahını artırmak için kullanılır [15]. Arsenik, cıva ve altın zehirlenmelerinde iki gün her dört-altı saatte **derin intramusküler (IM) enjeksiyonla 3 mg/kg uygulanır. Yedi-on gün boyunca 12**

saatte bir bu doza devam edilir [15]. Kurşun ensefalopatisinde EDTA ile birlikte kullanılır [15,16]. Uygulama sırasında çözücü olarak kullanılan yağa karşı allerjisi olanlarda ve hepatik ve renal bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmasını gerektirir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan bireylerde hemolize neden olabileceği bildirilmektedir. IM enjeksiyonla uygulandığından trombositopenisi veya koagülopatisi olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekir [15]. FDA sınıflandırmasına göre gebelikte C kategorisindedir. BAL uygulaması ile cıva ve arseniğin beyne tekrar dağılım gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır. Bu nedenle beyin hedef olduğu başta alkil cıva zehirlenmelerinde BAL uygulamasından kaçınılmalıdır [15]. Dimerkaprol arsenik zehirlenmelerinde B3, altın ve inorganik cıva zehirlenmelerinde C3 kategorisinde yer alan bir antidottur [9].

Desferoksamin

Demir için spesifik bir şelasyon ajanıdır. Serum demir düzeylerinin genel olarak 350 µg/dL'den büyük olduğu, özellikle 450-500 µg/dL'den fazla olduğu ve şok, asidoz, gastroenterit gibi demir intoksikasyonu belirtileri bulunduğu durumlarda endikedir [17,18]. Desferoksamine duyarlı olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır [17]. Saatte bir 15 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde infüzyon olarak uygulanmalı ve günde 6 gramdan fazla kullanılmamalıdır [17,19]. Çok hızlı IV uygulamalarda hipotansiyon görülebileceği bildirilmektedir [17,18,20]. Yirmi dört saati aşan infüzyon uygulamalarında pulmoner komplikasyonlara neden olabilir. FDA sınıflandırmasına göre gebelikte C kategorisindedir

[17]. Desferoksamin demir zehirlenmelerinde B1, alüminyum zehirlenmelerinde C2 kategorisinde yer alan bir antidottur [9]

Penisilamin

Kurşun, cıva ve bakır gibi metaller ile şelasyon yapan, antimikrobiyal aktivitesi olmayan bir penisilin türevidir. Diğer şelatör ajanlarla kombine tedavide kullanılır. Ağır metal zehirlenmelerinde endikedir [16,20].Şelasyon sonucu oluşan kompleksin eliminasyon yolu nedeniylerenal yetmezliği olanlarda, altın tuzları, immünsüpresanlar, antimalaryal ajanlar ve fenilbutazongibi hematopoietik strese neden olan ilaçlarla olan zehirlenmelerde ve nefrotoksisite oluşma potansiyelini artıran kadmiyum zehirlenmesinde kontrendikedir

[21]. Hipersensitivite reaksiyonları, lökopeni, trombositopeni, bulantı-kusma gibi ters etkiler görülebilir [16,21]. Penisilin allerjisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır [21]. Gebelikte kullanımından kaynaklanan doğum kusurları bildirilmesine rağmen FDA tarafından

kategorilendirilmemiştir [16]. Penisilamin bakır zehirlenmelerinde C1, kurşun ve inorganik cıva zehirlenmelerinde C2 kategorisinde yer alan bir antidottur [9].

Süksimer (DMSA)

DMSA (dimerkaptosüksinik asit, süksimer) sülfidril grubu içeren, suda çözünebilir, ağır metal zehirlenmelerinde antidot olarak 1950'li yıllardan beri kullanılan bir şelasyon ajanıdır. Kurşun ve cıvanın idrarla atılımını hızlandırır [22,23]. Analogu BAL'dir. Daha önce bah-

sedildiği üzere BAL'interapötik indeksi dar ve yağ içinde hazırlanmış solüsyonunun IM enjeksiyonu ağırlıdır. Bu nedenlerden dolayı ve süksimerin suda çözünür olması, oral olarak uygulanabilirliği nedenleriyle daha avantajlıdır [23]. Kurşun, cıva ve arsenik zehirlenmelerinde beş gün boyunca her sekiz saatte bir 10 mg/kg dozunda oral verilir. Bu dozu takiben de iki hafta boyunca 12 saatte bir aynı doz ile idame edilir [22]. Anoreksi, mide bulantısı, kusma, ishal gibi gastrointestinalşikayetler yaygın yan etkiler olarak gözlenmiştir. FDA sınıflandırmasına göre gebelikte C kategorisindedir [22].

Etil alkol (Etanol)

Alkol dehidrogenaz enziminin kompetitif inhibitörüdür. Bu nedenle de metanol ve etilen glikol zehirlenmelerinde toksikmetabolitlerin oluşmasına engel olur.

Etanol ucuz ve bulunması kolay bir antidottur. Bununla beraber dozlaması daha zor, takip gerektiren ve ters etkiler açısından riskli bir antidot olduğu da bilinmektedir [24,25]. Disülfiram tipi reaksiyonlara neden olanilaçlar kullanıldığında kontrendikedir [22]. Oral alımlarda bulantı-kusma ve gastrite neden olduğu bildirilmektedir.

Özellikle çocuklarda ve malnütrisyonlu yetişkinlerde sedasyon ve hipoglisemi bildirilen diğer ters etkilerdendir [24,26]. Dozlamaya 0.025-0.5 mg/kg/dakika IV infüzyon ile başlanır ve 0.2 mg/kg/dakika'ya kadar çıkılır. Kararlı durum konsantrasyonuna yaklaşık 30 dakikada ulaşıldığı bildirilmiştir [24]. FDA sınıflandırmasına göre gebelikte C kategorisindedir [24]. Metanolve etilen glikol zehirlenmelerinde A1'de kategorize edilir. Diğer glikoller ile olan zehirlenmeler için B2'dir [9].

Fomepizol (4-Metilpirazol)

Alkol dehidrogenazınpotentkompetitif inhibitörüdür. Metanol ve etilen glikol maruziyetinden sonra toksikmetabolitlerin oluşumunu engeller [18,25,27]. Küçük çocuklar, disülfiram tedavisindekiler ve pankreatitastaları ile hızla etanol tedavisine başlanamayacak

hastanelerde, etanol yerine antidot olarak fomepizoltercih edilir [25]. İlk olarak 1 g'a kadar 15 mg/kg yükleme dozu uygulanır. Yükleme dozunu takiben metanolve etilen glikol serum düzeyleri 20 mg/dL'nin altına düşene kadar 12 saatte bir 10 mg/kg olacak şekilde dört

dozluk idame tedavisi yapılır ve sonrasında doz 15 mg/kg'a artırılır [26-28]. Fomepizol ve diğer pirazollerile allerjihikayesi olanlarda kontrendikedir. Baş ağrısı,

bulantı, sersemlik, çoklu dozların uygulanmasından sonra hepatiktransaminazların doz bağımlı olmayan yükselmesi ters etki olarak gözlenmiştir. Pediatrik zehirlenmelerde sekiz ay ve daha küçük bebekler için üretici firma güvenilirliğini ve etkinliğini bildirmemiştir. FDA sınıflandırmasına göre gebelikte C kategorisindedir [25]. Fomepizol etilen glikol zehirlenmelerinde A1, metanol, Coprinus mantarlar ve disülfiramzehirlenmele-rinde B2 grubunda yer alan bir antidottur [9].

Pralidoksim (PAM)

Asetilkolinesterazenzim inhibisyonunu tersine çevirerek fosforillenmişkolinesteraz enzimini ileri inhibisyondan koruyan bir oksimdir. Kolinesteraz enzim inhibisyonu yapan insektisidler ve sinir gazları ile gerçekleşen, nikotinikseptomları olan zehirlenmelerin te-

davisinde kullanılır [29,30]. Günümüzde ABD'de kullanımı onaylanmış tek oksimdir [31]. Başlangıç dozu 1-2 g (çocuklarda 25-50 mg/kg, 1 g'a kadar) IV infüzyon (1-2 mL/kg), 15-30 dakika boyunca uygulanır. Kas şikayetleri yoksa bir saat sonra başlangıç dozu tekrar edilir. Sinir ajanları ile olan zehirlenmelerde acil tedavide IM 600 mg, hafif ve orta semptomlar için önerilmekte, şiddetli

semptomlar için ise doz 1800 mg'a kadar çıkarılabilir [29,31]. Miyasteniagravis hastalarında miyasteni krizine neden olabilir. Renal yetmezliği olanlarda dikkatli ve düşük dozda kullanılmalıdır [29]. Bulan-tı, baş ağrısı, sersemlik ve çift görme bildirilen ters etkilidir [29,31]. FDA sınıflandırmasına göre gebelikte C kategorisindedir [29]. Methemoglobinin hemoglobine dönüşümünü artıran bir tiyazinin boyadır. Methemoglobinemide tedavisinde kullanılır. Hastada dispne, konfüzyon, göğüste ağrı gibi hipoksemi belirtileri olduğu durumlarda kullanılır. Sülfhemoglobinemide etkili değildir [32]. %1'lik solüsyonu 1-2 mg/kg (0.1-0.2 mL/kg) yavaş IV infüzyon ile beş dakika verilir ve 30-60 dakika içinde doz tekrar edilebilir. İki dozdan sonra yanıt alınmazsa doz tekrarlanmaz [32]. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemolize neden olabilir. Ciddi renal yetmezliklerde, metilen mavisine hipersensitivitesi olduğu bilinen kişilerde, methemoglobineredüktaz eksikliğinde, siyanür zehirlenmesinde ve nitrit tarafından oluşturulan methemoglobinemide geri çevrilmesinde kontrendikedir.

FDA sınıflandırmasına göre gebelikte C kategorisindedir [32]. Metilen mavisi, methemoglobinemide de A1 kategorisindedir [9].

4-dimetilaminofenol (4-DMAP)

Siyanür, hidrosiyanik asit, nitrit, hidrojen sülfid ile plastik ürünler dahil nitrojen içeren organik maddelerin yanması sonucu oluşan dumanla zehirlenmelerde endikedir. Uygulanan dozlarda hemoglobinin %30'u ferrihemoglobine okside olur. Ferrihemoglobinin oluşumundan kaynaklanan siyanöz dışında bir yan etki gözlenmez. Küçük çocuklarda yan etkileri çalışılmamıştır; ancak çocuklardamethemoglobineredüktaz enziminin yeterince etkin olmaması nedeniyle oluşan uzun süreli methemoglobinemide risk söz konusudur [33].

Uygun dozda 4-DMAPparenteral uygulamasından sonra %30-40 hemoglobini birkaç dakika içinde ferrihemoglobine oksitlenir. Siyanürün ferrihemoglobine yüksek afinitesi nedeniyle ferrihemoglobinsiyanoür kompleksi oluşur. Siyanür sodyum tiyosülfat ile rodanaz enzimi yardımıyla rodanide (SNC) dönüşür ve %98'i idrarla atılır. Ferrihemoglobine ise fizyolojik olarak hemoglobine redüklenir [33]. Zehirlenmeden sonra 3-4 mg/kg 4-DMAP IV olarak 30 saniye içinde hızla uygulanır. Eğer hasta bilinçsiz ise doz 1-2 mg/kg'a indirilir. 70kg ağırlığındaki bir yetişkin için 5 mL'lik ampullerden bir taneden fazla uygulanmamalıdır. Aynı damar yolundan 50-100 mg/kg sodyum tiyosülfat da IV olarak uygulanır [33].

Fab fragmanları

Digoksin ile immünize edilen koyunların immünglobulinektresinden izole edilir. Fabfragmanlarıdigoksinintoksikasyonundadigoksin bağılanarak Fab-digoksin kompleksi oluşturmak suretiyle digoksininaktiveeder. Böbreklerden glomerülerfiltrasyon yoluyla kolayca elimine edilebilmeleri ve diğer antikorlardan daha az immünojenik etkili olmaları Fabfragmanlarının avantajıdır [4]. Fabfragmanları genellikle güvenli olarak kabul edilir ve antiaritmik ilaçlar ve kalp masajı gibi geleneksel girişimlerin kullanılmasından daha kolay uygulamaya sahiptir [34]. Alınan digoksin miktarı bilindiğinde doz hesaplaması preparat üzerinden yapılmaktadır. 40 mg'lık ampul yaklaşık 0.6 mg digoksin bağlar. Hesaplanan dozun %80'i IV olarak 30 dakika boyunca uygulanır [35].

Kaynaklar

1. Riordan M, Rylance G, BerryK. Poisoning in children 1: general management. ArchDis Child 2002; 87:392-6.
2. Timbrell J. Introductiontoxicology. 3rd ed. New York: Informa Healthcare, 2009.
3. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 12. Basım. Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2009; 127-31.
4. Bateman N, Marrs TC. Antidotalstudies. In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T (eds). General andapplied toxicology.2 nded. New York: Grove'sDictionaries, 2000; 425-37.
5. Haines JA, Jacobsen D, Meredith T, Garbino JP. International programme on chemicalsafety-antidotesproject. ClinTox 1997; 35:125-6.
6. Ries NL, Dart RC. Newdevelopments in antidotes. MedClin North Am 2005; 89:1379-97.
7. Özcan N. Ulusal zehir danışma merkezi ve vaka başvuru-rının değerlendirilmesi. 7. Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi, 30 Mayıs-1 Haziran 2009, Bildiri Özetleri Kitabı, s: 21, Erişim adresi: <http://www.turk-tox.org.tr/kongre2009/kongre_kitapciği-OZETLER.pdf>
8. Ulusal Zehir Danışma Merkezi. Erişim Tarihi: 09.08.2009.
9. Garbino JP, Haines JA, Jacobsen D, Meredith T. Evaluation of antidotes: activities of theinternationalprogramme on chemicalsafety. ClinTox 1997; 35:333-43.
10. Kearney TE. Charcoal, activated. In: Olson KR (ed). Poisoning&drugoverdose. 5 th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 811-3.
11. Larsen CL, Cummings DM. Oral poisonings: guidelinesforinitial evaluationandtreatment. AmFamPhysician 1998;57:85-92.
12. Kearney TE. Acetylcysteine (N-Acetylcysteine [NAC]). In: Olson KR (ed). Poisoning&drugoverdose. 5 th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 767-71.

13. Greene SL, Dargan PI, Jones LA. Acute poisoning: understanding 90% of cases in an nutshell. *Postgrad Med J* 2005;81:204-16.
14. Şahin G, Ündeğer Ü, Karakılıç E, Tekşam Ö. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: toxicology: adult and pediatric poisoning and treatment approaches.
15. Kosnett MJ. BAL (dimercaprol). In: Olson KR (ed). *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006: 784-6.
16. Kalia K, Flora SJS. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J Occup Health* 2005; 47:1-2
17. Irons DL. Deferoxamine. In: Olson KR (ed). *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006;823-4.
18. Betten DP, Vohra RB, Cook MD, Matteucci MJ, Clark RF. Antidote use in critically ill poisoned patient. *J Intensive Care Med* 2006; 21:255-77.
19. Baranwal AK, Singhi SC. Acute iron poisoning: management guidelines. *Indian Pediatr* 2003; 40:534-40.
20. Blanus M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2771-94.
21. Munro R, Capell HA. Penicillamine. *Br J Rheumatol* 1997;36:104-9.
22. Kosnett MJ. Succimer (DMSA). In: Olson KR (ed). *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006: 978-80.
23. Miller AL. Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Altern Med Rev* 1998; 3:199-207.
24. Kearney TE. Ethanol. In: Olson KR (ed). *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 852-4.
25. Scalley RD, Ferguson DR, Piccaro JC, Smart ML, Archie TE. Treatment of ethylene glycol poisoning. *Am Fam Physician* 2002; 66:807-12.
26. Jones A. Recent advances in the management of poisoning. *Ther Drug Monit* 2002; 24:150-5.
27. Kearney TE. Fomepizole (4-Methylpyrazole, 4-MP). In: Olson KR (ed). *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 859-61.
28. Krenzelok EP. New developments in the therapy of intoxications. *Toxicol Lett* 2002; 127:299-305.
29. Geller RJ. Pralidoxime (2-PAM) and other oximes. In: Olson KR (ed). *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 959-61.
30. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *Q J Med* 2002; 95:275-83.
31. Rotenberg JS, Newmark J. Nerve agent attacks on children: diagnosis and management. *Pediatrics* 2003; 112:648-58.
32. Garza F. Methylene blue. In: Olson KR (ed). *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 902-4.
33. Weger NP. Treatment of cyanide poisoning with 4-dimethylaminophenol (4-DMAP): experimental and clinical overview. *Fund Appl Toxicol* 1983; 3:387-96.
34. Lapostolle F, Borron S, Verdier C, Taboulet P, Guerrier G, Adnet F, et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med* 2008; 36:3014-8.
35. Thacker D, Sharma J. Digoxin toxicity. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46:276-9



Aksaray Üniversitesi TIP BİLİMLERİ DERGİSİ



Aksaray University Journal of Medical Sciences

Aksaray, Türkiye

Journal homepage: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/asujms>

Bitkilerle Zehirlenmeler

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BOL

*Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yayın Tarihi: 15.06.2020

Tanım:

Dünyada binlerce bitki türü var ancak bunların çok az kısmı zehirlidir. Bitkiler ile zehirlenmeler çocuklarda sık görülür ancak ciddi boyutlardaki toksisite erişkinlerde daha siktir. Yapılan araştırmalarda >65 yaş kadınların %48'i ,allerjik hastaların %30'u bitkisel ürün kullandığı anlaşılmaktadır.Bu ilaçların tercih edilmelerinin en büyük sebebi doğal olduğuna olan inançtır(1).

Ciddi zehirlenmelere bağlı yatış oranı %0.04 iken ölüm oranı %0.001'dir. Çocukların maruz kaldığı genelde az toksik ev bitkileridir. Zehirli bitkiler toksikalkoidler, terpenler, glikozitler, proteinler, lektinler, fenoller ve fenilpropanoidler gibi sayısız kimyasal içerirler(2). Amerika Birleşik Devletlerin'degingkonun 150 milyon dolar, sarı kantaronun 140 milyon dolar, ginsengin ise 96 milyon dolar pazar payı var.

Hastaların zehirlenme yolları: Tohumların çiğnenmesi, intihar amacı ile alınması, eğlence amaçlı kötüye kullanımköklerin yanlışlıkla yenmesi, vazodaki suyun içilmesi, bilinçsiz bitkisel ürün kullanımı olabilir(3).

Klinik :

Genellikle klinik bulgular yüksek doz alımdan sonra oluşur(4).Çocuklarda klinik olarak GIS irritasyonu en sık görülen semptomdur. Sistemik olarak dehidratasyon ve akut organ yetmezliği görülebilir.Ritm bozukluğu ve hipotansiyon, nöbet, ajitasyon, delirium, koma gelişebilir.Bitkilere bağlı zehirlenmelerde ortaya çıkması muhtemel belirti bulguların çoğu bilinmemektedirÇocuklarda GIS irritasyonu genelde

kendini sınırlar, fakat bazı bitkiler diffenbachia gibi lokal tahriş ve ödeme sebep olabilir. Nadiren orofarinks ödemi, disfajive havayolu obstruksiyonu yapabilir(5).

Tanı:

Bitkinin ne olduğu ve içerdiği toksinler bilinmelidir. Toksini saptayan özel test yok. Zehir danışma merkezleri ile iletişime geçilmelidir.

Tedavi:

Kliniğe sebep olan bitki grubu biliniyorsa spesifik tedavi verilmelidir. Genel dekontaminasyonuyapılmalı ve destek tedavisi verilmelidir. Asemptomatik olup acil serviste 6-8 saatlik izlemden sonra semptom gelişmeyen hastalar öneriler ile taburcu edilebilir. Ancak boncuk ağacı tohumu, hint yağı bitkisi tohumu gibi bitkilerle zehirlenmelerde semptomlar 2-3 gün sonra ortaya çıkabileceği için gözlem amaçlı yatırılmalıdır(6).

Bitkilerle Zehirlenmelere Bazı Örnekler:

Ada Soğanı:Eklem ağrısı ve lokal ödemde halk arasında kullanımı vardır. Kardiyak glikozidleri zehirlenme yapar. Bulantı, kusma, letarji,bradikardi,ventriküler aritmi ve hiperkalemi yapar. Dekontaminasyonve temel destek tedavisi verilir.

Acı Çiğdem:Başta çiçekleri olmak üzere tohum ve yapraklarında kolşisin alkaloidi içerir. Gastroenterit ve hipovolemik şok yapabilir. Daha sonra kalp yetmezliği, aritmi, böbrek yetmezliği, hepatik hasar, solunum sıkıntısı, koagulapati, kemik iliği depresyonu yapabilir. Tedavidekontaminasyon, aktif kömür ve hidrasyondur.

Acı Kavun:Meyveleri analjezik, antipiretik ve antienflamatuar olarak kullanılır. Meyve içinde siyah tohum ve meyve suyu vardır. Mukoza tahrişi, faringeal ödem, hipersalivasyon, disfajji, kusma konjunktivit ve kornea ödemi yapabilir. Kanlı diare ve hipovolemi yapabilir. Tedavi sıvı desteğidir.

Baldıran otu:Tarihte Sokrat'ı öldüren zehir olarak bilinir. Her parçası zehirli ama tohumları yoğun alkaloid içerir. Maydanoza benzer. Muskarinik semptomlar, salivasyon, gözyaşı dökme, kusma diyare, wheezing, bradikardi, diyaforez vemiyozis olabilir. Nikotonik semptomlar ise kas fasikülasyonları, zayıflık, felç, koma, nöbetler, taşikardi ve hipertansiyondur. Rabdomyoliz ve böbrek yetmezliği yapabilir. Teratojendir o yüzden başvuran hastalarda gebelik testi yapılmalıdır.Tedavisi semptomatiktir. Agresif sıvı, rabdomyoliz varsa idrar alkalizasyonu sağlanmalıdır. Potasyum sıkı takip edilmelidir.

Boncuk ağacı:Tohumları protein sentezini inhibe eden abrin toksini içerir. Sağlam tohumu tüketen çocuklar asemptomatiktir ancak çiğnenir ise ağır gastroenterit gelişir.Dehidratasyon, şok, hematemezhezmetokezya gelişebilirSemptomlar 3-10 güne kadargeç başlayabilir. Tüm bağırsak irrigasyonu gerekir.

Defne ağacı:Esanslı yağlar hammadde olarak kozmetik, parfümeri, fizikoterapi ve baharat üretiminde kullanılır. Soylu ağaç olarak bilinir.Oral alımda mukozada ödem, hipersalivasyon ve disfajjiye sebep olur. Aşırı susuzluk hissi, karın ağrısı, kusma ve kanlı ishal sonucu hipovolemi ve ATN'a neden olabilir. Kardiyak ve solunum depresyonu yapabilir. Destek tedavisi ve genel kontaminasyon uygulanır.

Difenbahya:Yaprak ve köklerinde oksalat kristalleri bulunur. Histamin ve bradikinin salınımına yol açar.Eski zamanlarda esirler bununla öldürülmüş. Ağlayan çiçek deniliyormuş. Yaprakların elle ovulması sonucunda ellerde şişme yanma ve ağrı meydana gelir. Gövde ve yapraklar çiğnenir ise solunum yolunda tam tıkanıklığa giden ödem, dilde hipertrofi, ağız mukozasında ülserasyon, sekresyon artışı ve konuşma zorluğu görülebilir.Analjezik verilebilir, hidrasyon ve hava yolu güvenliği sağlanmalıdır.

Güzel Avrat Otu:Atropa Belladona. Antikolinerjik içeren bu bitkide atropin, skopolamin ve hiyosiyamin gibi atropin benzeri alkaloidlerbulunur.Midriyatik etkisi sebebi ile bayanlar kullanırmış, kara düğmede denir. Erişkinlerde 10 meyvenin yenmesi çocuklarda 2-3 meyvenin yenmesi zehirlenme yapabilir.Konservatif tedavi verilir. Ciddi ajitasyon, koma,konvulziyon, ciddi diskinezi ve solunum depresyonu var ise fizostigmin verilebilir.

Hint Yağı Bitkisi:Halk arasında İsa hurması olarak bilinir. Konstipasyon tedavisinde kullanılır. Sıklıkla bulantı, kusma, ishale sebep olur. Tüm yutulunca değil çiğnencetoksiktir. Çocuklara 3-4 tohum ölümcüldür. Tüm bağırsak irrigasyonu önerilir.

İt üzümü:Yüksek oranda solanin içerir.Aşırı alımlarda bulantı kusma ishal karın ağrısı gibi sindirim sistemi bulguları gelişir. Nikotine benzer bir glikoalkaloiddir. Daha sonra midriyazis mukozalarda kuruma yüzde kızarma ve taşikardi gelişebilir. Ağır zehirlenmelerde delirium, halüsinasyon, hiporefleksihipotermi ve koma gelişebilir. Semptoma yönelik tedavi verilir.

Kurtboğan Otu:Akonitin adlı toksin ile sodyum kanallarını açarak ileti bozukluğuna sebep olur. Bradikardi, blok, ritm bozukluğuna sebep olur. Sıklıkla hipotansiyon ve kollaps eşlik eder. Destek tedavisi verilir. Atropin, bikarbonat ve inotrop desteği gerekebilir.

Orman Gülü:Grayatoksin adı verilen andromedotoksin içerir. Bununla beslenen arıların ürettiği bal tüketilirse deli bal hastalığı ortaya çıkar. Hipotansiyon,bradikardi, av blok ve nadiren asistol gelişebilir. SSS üzerine delirium,konfuzyon, ajitasyon ve koma gelişebilir. Sıvı tedavisi ile veraberatropin 3-5 dakikada bir verilir. Yanıtsız olguda dopamin ve kalp pili takılarak 8-12 saat takip gerekir.

Porsuk Ağacı:Kardiyak miyozitler üzerine etkili güçlü bir toksin olan taksin alkaloidi mevcuttur. Yaklaşık olarak alımdan bir saat sonra başlayan bulantı, kusma, baş dönmesi, yaygın karın ağrısı, taşikardi ve kas zayıflığı görülebilir. Daha sonra bradikardi, ciddi ventriküler, aritmive hipotansiyon izler. Ciddi zehirlenmeler ölümle sonuçlanabilir. Tedavidekontaminasyon, aktif kömür ve hidrasyondur.

Sarı Sabır Otu:Vitamin, enzimler, mineraller, şekerler, anrtakinonlar, yağ asitleri ve hormonlar gibi aktif 75 bileşen içerir. Antienflamatuvar, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antioksidandır. Aloeveranın çiçeğidir. Ayrıca cilt yanıkları ve yara iyileşmesinde etkilidir. 6-12 saat sonra bulantı, kusma, diare ve karın ağrısı yapar.Yüksek doz alımlarda nefrit gelişebilir. Tedavi yaklaşımı hidrasyondur.

SiyajoneikGlikozid İçeren Bitkiler:Kiraz, vişne, armut, kayısı gibi bulunur. Yüksek miktarı siyanür zehirlenmesi yapabilir. Destek tedavisi, metabolikasidoz varlığında bikarbonat tedavisi verilebilir. Antidot tedavisi uygulanabilir.

Su Baldıranı:Cicutoksin içerir.GABA reseptörlerini etkileyerek parasempatometik etki gösterir. Mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, deliryum, diyaforez, bronkorea, salivasyon, bradikardi ve hipotansiyon yapar.Şiddetli nöbet yapabilir.Dekontaminasyon, hava yolu desteği, hidrasyon, antikonvulzan tedavi verilir.

Şekerci Boyası:Ham parçaları yenilince zehirlenme meydana gelir.İki kez suda detoksifiye edildiğinde

KAYNAKÇA

1. Çıkrıklar Hİ, Aslan Ş. Bitkisel Zehirlenmeler. Türkiye Klin Emerg Med Top. 2018;4(2):113–9.
2. Palmer M, Betz J. Plants. İçinde: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR FN, editör. Goldfrank's Toxikologic Emergencies. 9th baskı Newyork: Mc Graw-Hill; 2011. s. 1537.
3. Krenzelok EP, Mrvos R. Friends and foes in the plant world: a profile of plant ingestions and fatalities. Clin Toxicol. 2011;49(3):142–9.

yenilebilir.Şiddetli bulantı, kusma, karın ağrısı kramp ve diyare yapabilir. Tedavi destekleyicidir.

Tatula:Büyüotu, boruçiçeği, şeytan elması, kokarat,kahkaha çiçeği gibi isimleri vardır. Astım, ishal, mide-bağırsak problemlerine iyi geldiği düşünülür. Halusinojenik etkileri de vardır. Kötüye kullanım sıklığı. Alkaloid içerir,antikolinerjiktir. Ağız kuruluğu terlememe hipertermi taşikardideliriumhalsinasyon idrar retansiyonu ve midriyazisyapabilir. 30-60 dk içinde başlar. 48 saate uzayabilir.

Tesbih ağacı:Antidiyabetik, antienflamatuvar, antiviral, kontraseptif ve antioksidan etkiye sahiptir. Meyveleri zehirlidir. Uzamış bir latent periyod sonrası şiddetli kusma hipovolemik şoka ilerleyebilen kanlı diare,konfüzyon,ataksi, baş dönmesi ve stupor yapabilir. Solunum depresyonu, nöbetve paralizi meydana gelebilir. Karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Destek tedavisi verilir.

Zakkum:Yapraklarında toksin bol bulunur.5-15 yaprak yutulması ölümcül olabilir.

4. Raviraja A, Vishal Babu GN, Sehgal A, Saper RB, Jayawardene I, Amarasiriwardena CJ, vd. Three cases of lead toxicity associated with consumption of ayurvedic medicines. Indian J Clin Biochem. 2010;
5. Cumpston KL, Vogel SN, Leikin JB, Erickson TB. Acute airway compromise after brief exposure to a Dieffenbachia plant. J Emerg Med. 2003;
6. Bozkurt Ş. Bitki ve Tohumların Neden Olduğu Zehirlenmeler. İçinde: S. S, editör. Acilde Klinik Toksikoloji. Adana: Nobel Kitabevi; 2013.