



**Trisiklik Antidepresanlarla Zehirlenme
ve Güncel Tedaviler**
Poisoning with Tricyclic Antidepressants
and Current Treatments

Müge Gülen

Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Adana, Turkey

ABSTRACT

Poisoning with tricyclic antidepressants is one of the main causes of morbidity and mortality compared to all the antidepressants. Main toxic effects are on the cardiovascular system and central nervous system and manifests itself as anticholinergic symptoms. There is no antidote known to be used in the treatment. But sodium bicarbonate treatment is effective in preventing ventricular arrhythmias and hypotension, and resolving metabolic acidosis. There are some treatments that has been used for relief of symptoms and some of them still are in research stage. The drugs that are used can be customized according to the patients symptoms.

Key words: Tricyclic antidepressants, poisoning, emergency.

ÖZ

Tüm antidepresanlarla olan zehirlenmelerde trisiklik antidepresanlar morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir. Trisiklik antidepresanların başlıca toksik etkileri kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi üzerine olup, antikolinergik belirtilerle kendini gösterir. Tedavide kullanılacak bilinen bir antidot yoktur. Ancak ventriküler aritmilerin ve hipotansiyonun önlenmesinde ve metabolik asidozun düzelmesinde sodyum bikarbonat tedavisi oldukça etkindir. Semptomların giderilmesinde kullanılan ve halen araştırma aşamasında olan bazı tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Kullanılacak ilaçlar hastanın semptomlarına göre özelleştirilebilir.

Anahtar kelimeler: Trisiklik antidepresanlar, zehirlenme, acil.



Giriş

Trisiklik antidepresanlar (TSA) isimlerini üç benzen halkalı yapılarından alan, nörotransmitter geriliminin negatif modülatörleri olarak etkilerini gösteren antidepresanlardır¹. Depresyon tedavisinde kullanılan birçok yeni ilaca rağmen günümüzde hala serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) sonra en sık reçetelenen antidepresan grubudur². Bu nedenle antidepresanlara bağlı olan zehirlenmelerde TSA' lar morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir¹.

Amerika' nın Ulusal Zehirlenme Bilgi Sistemine (National Poison Data System) kayıtlı veriler sonucunda oluşturulan Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliğinin 2013 raporuna göre (American Association of Poison Control Centers; AAPCC) 2013 yılında 2.188.013 zehirlenme vakası bildirilmiştir. Bildirilen vakaların 2477' si ölümlü sonuçlanmıştır. Antidepresanlarla zehirlenme % 4.2 sıklıkla görülmekte olup, en sık görülen zehirlenmeler arasında beşinci sırada, mortalite nedenleri arasında ise dördüncü sıradadır. Tüm ölümlerin 133' ü antidepresanlara, bu ölümlerin 64' ü TSA alımına bağlı gerçekleşmiştir³.

İngiltere' nin 2012 yılı İlaç Zehirlenmeleri ile İlişkili Ölüm Raporunda ilaçlara bağlı 2597 ölüm bildirilmiştir. Tüm ölümlerin 468' i antidepresanlara bağlı bunların 233' ü ise TSA' a bağlı gelişmiştir. 155 ölümlü, ölümün en sık görüldüğü TSA amitriptilinlerdir⁴. Türkiye verilerine bakıldığında ise Ulusal Zehir Danışma Merkezi' nin (UZEM) 2009 yılı raporuna göre sinir sistemi ilaçları ile 33.849 zehirlenme vakası bildirilmiştir. Bu oran ilaçlarla olan tüm zehirlenmelerin % 39.9' unu oluşturmaktadır. Fakat bu vakaların kaçınının TSA zehirlenmesi olduğu ve ne kadarının mortalite ile sonuçlandığına dair veri yoktur⁵.

Trisiklik antidepresan zehirlenmeleri analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlarla olan zehirlenmelerden sonra en sık görülen ilaç zehirlenme türlerindedir. Ülkemizde zehirlenme vakaları farklı merkezlerde farklı kliniklerce (acil tıp, anestezi veya dahiliye) takip edildiğinden tedavi yaklaşımları farklılık gösterebilmektedir. Bu yazıda trisiklik antidepresan zehirlenmelerinin neden olduğu klinik bulguları ve en güncel tedavileri zehirlenme hastası takip eden tüm hekimlere yardımcı olacak şekilde son literatürler ışığında incelenmiştir.

Farmakokinetik ve Toksikokinetik Özellikleri

TSA' lar 7 üyeli santral halka, dışta 2 benzen halkası ve santral halkaya bağlanmış aminopropil bölge zinciri olmak üzere 3 aromatik halkadan oluşan kimyasal yapıya sahiptirler⁶. TSA' lar

tedavi dozunda verildiğinde gastrointestinal sistemden hemen hemen tamamıyla emilerek 2-8 saat içinde plazmada doruk konsantrasyonlarına ulaşırlar. Yüksek doz alımlarında ise antikolinerjik etkilerine bağlı olarak gastrointestinal motilitenin azalması ve asidik gastrik sıvılarda iyonize olmaları, emilim kinetiklerini değiştirerek emilimlerinin gecikmesine yol açar. Karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğramaları sebebiyle TSA' ların oral biyoyararlanımları düşük ve değişkendir. Bu grup ilaçlar çok lipofiliktir. Dokulara ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar, sanal dağılım hacimleri geniş (15-40 L/kg) ve yarı ömürleri ilaca bağlı olarak 7-58 saat arasında değişmektedir^{7,8}. Toplam dozun % 70'i böbrekler yoluyla inaktif metabolit olarak, kalanı safra yoluyla atılır. 'Enterohepatik resirkülasyon' doz aşımından sonra ilacın emilimini ve tamamen temizlenmesini geciktirerek potansiyel toksisite riskini arttırabilir. İlacın plazmada bulunan kısmı büyük oranda alfa-1 asit glikoproteine bağlanır. Sistemik asidoz, proteine bağlı olan ilacın serbestleşmesine neden olur. Büyük dağılım hacmi ve yüksek oranda proteine bağlanma sebebiyle, TSA zehirlenmelerinde zorlu dürez, diyaliz ve hemoperfüzyon tedavileri etkisizdir⁹.

TSA' ların terapötik doz aralığı 1-5 mg/kg'dır. 10 mg/kg'dan yüksek dozda alınması yaşamı tehdit edici zehirlenmeye neden olurken, genellikle bir gram veya daha üstünde alımlarda ölüm görülür. Akut zehirlenmelerde TSA' ların dokulara hızlı dağılımı nedeni ile kantitatif düzeyinin bakılmasının bir yararı olmadığı ifade edilmiştir¹⁰. Bu hızlı emilim nedeniyle miyokard ve beyin dokusundaki ilaç düzeyi plazmadakinin 40-200 katı daha fazladır^{10,11}. TSA'ların metabolizması çeşitli ilaçlar tarafından indüklenebilir veya inhibe edilebilir. İndüksiyon oluşturan ilaçlar karbamazepin, fenobarbital ve fenitoindir. İnhibisyon oluşturan ise fluoksetin, paroksetin, kinidin ve nöroleptiklerdir. Bu durumda plazma TSA düzeyleri 4-10 kat artabilir ve deliryum, nöbet, kardiyak aritmiler gibi toksik etkilerin ortaya çıkma riski artabilir¹².

TSA Etki Mekanizmaları ve Klinik Sonuçları

TSA' lar santral ve periferik muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin etkisini yarışmalı olarak baskılar. Bu etki antikolinerjik veya muskarik etki olarak adlandırılabilir⁶. TSA' nın başlıca toksik etkileri kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi (SSS) üzerinedir. Kardiyotoksik etkiler içinde, katekolaminlerin geri alım inhibisyonu ve antikolinerjik etkiler sonucu hipertansiyon ve taşikardi, periferik alfa adrenerjik reseptör blokajı sonucu hipotansiyon, miyokardın hızlı sodyum kanallarının blokajı sonucu kardiyak ileti bozuklukları ve membran

stabilize edici etki ile miyokard depresyonu yer alır¹³. Santral antimuskarinik etkiyle; konuşma bozukluğu, amnezi, ataksi, sanrılar, konvülsiyon, deliryum, ajitasyon, konfüzyon, sedasyon ve komaya sebep olurken, periferik antimuskarinik etkiyle; ateş, taşikardi, hipertansiyon, pupillerde genişleme, görme bozukluğu, idrar retansiyonu, kuru deri, ağız içi ve bronş salgılarında azalma, ileus, artmış kas tonusu ve titremeye sebep olurlar^{6,14}.

Antidepresan zehirlenmelerinde hastaların klinik bulgularının mortalite ve morbidite açısından risk değerlendirilmesinde ADORA kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler aritmiler, QRS süresinde uzama, nöbet, bilinç değişiklikleri, solunum depresyonu ve hipotansiyondur. Yüksek dozda ilaç alımını izleyen ilk altı saat içinde bir veya daha fazla kriterin olması morbidite ve mortalite açısından yüksek riskli, hiçbir kriterin olmaması ise düşük riskli olarak değerlendirilir⁵.

Santral Sinir Sistemi Toksikitesi

Mental durumda hızlı bozulma, ajitasyon, letarji, konfüzyon, deliryum, koma ve nöbet gözlenebilir⁷. TSA'lar periferik ve santral postsinaptik histamin reseptörlerini baskılayarak SSS' de sedasyondan komaya kadar değişen şuur bozukluğuna neden olurlar. Santral sinir sistemi bulguları genelde 6 saat içinde gelişir ve 24-48 saate kadar sürebilir. TSA aşırı doz alımına bağlı görülen nöbetin patofizyolojisi tam olarak belirlenememekle beraber monoamin düzeylerindeki artış (özellikle norepinefrin), TSA' ların antidopaminerjik özellikleri, antikolinergic özellikleri, nöronal sodyum kanallarının inhibisyonu ve gama aminobutirik asit reseptör A (GABA-A) antagonizmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Uzamış nöbet ve komanın komplikasyonu olarak rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliği gelişebilir^{6,7}.

Kardiyak Toksikite

TSA'larla zehirlenmelere bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından kardiyovasküler toksik etkiler sorumlu tutulmaktadır¹³. TSA' ların kalp üzerine olan etkileri; voltaja bağlı Na⁺ kanal blokajı, voltaja bağlı K⁺ kanal blokajı, santral ve periferik α adrenarjik reseptörlerin postsinaptik inhibisyonu ile gerçekleşir⁶. Voltaja bağlı Na⁺ kanal blokajı TSA'ların oluşturduğu kardiyotoksitenin (aritmiler, ileti blokları ve hipotansiyon) temel nedenini oluşturur. His-purkinje hücrelerindeki hızlı Na⁺ kanallarının inhibisyonu, depolarizasyon gecikmesi ve ileti anormalliğine neden olur. Na⁺ kanal blokajı, aksiyon potansiyelinde Faz 0' da uzama, taşikardi, hipotansiyon, hiponatremi ve asidozla sonuçlanır. Bu etki,

elektrokardiyografide (EKG) PR ve QRS' in uzaması ve sağ aks sapması (RAD) olarak karşımıza çıkar. Ağır sodyum kanal blokajı negatif inotropik etki sonucu hipotansiyona, çeşitli kalp bloklarına, RAD, QRS genişlemesine ve ektopik kalp atımlarına neden olur⁶. Voltaja bağlı K⁺ kanal blokajı sonucunda, bradikardi ve EKG' de QTc' de uzama görülür⁶.

TSA ilaç zehirlenmelerinde görülen diğer etkide santral ve periferik α adrenerjik reseptörlerin postsinaptik baskılanmasıdır. α 1 reseptörlerinin baskılanması sonucu ortostatik hipotansiyon, sedasyon ve miyozis meydana gelir. Ortostatik hipotansiyon gelişimi sıklıkla refleks taşikardiyle ilişkilidir⁶. Özellikle ciddi zehirlenmelerde aspirasyon, solunum depresyonu ve akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) gelişebilir^{13,14}.

Trisiklik Antidepresan Zehirlenmelerinde EKG Bulguları

TSA' lar tedavi dozunda veya toksik dozlarda EKG değişikliklerine neden olabilirler. Bu değişikliklerin sıklığı ve derecesi; TSA' nın tipine, plazma seviyesine, tedavi süresine, birlikte kullanılan ilaçların varlığına, hastanın yaşına ve altta yatan kalp hastalığı öyküsünün varlığına göre değişir⁶. EKG' de görülen QRS ve QT uzaması kardiyovasküler toksisitenin klinik kanıtı olarak kabul edilmektedir¹³.

Sinüs taşikardisi TSA alımının hassas bir göstergesidir ancak ciddi bir zehirlenmenin gelişip gelişmeyeceğinin göstergesi değildir. Kontrolsüz bir çalışmada TSA aşırı doz alan hastaların %71' inde sinüs taşikardisi gözlenmiştir⁶. Liebelt ve arkadaşları TSA zehirlenmelerinde R dalgası değişikliklerinin özellikle de aVR' de terminal R dalgasının boyunun ve R/S oranının daha iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Geriye dönük yapılan çok sayıda analizin nöbet ve ritim bozukluğuyla ilişkili tek EKG bulgusunun aVR' deki R' nin boyunun 3mm' den fazla olması gösterilmiştir. Bu çalışmada R dalgasındaki değişikliklerin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %81 ve %73 olarak saptanmıştır⁶.

QT aralığı ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon zamanlarının her ikisini de kapsar. Normal QT süresi 0.33- 0.42 saniye (sn) arasındadır ve kalp hızıyla ters orantılı olarak değişir. QT aralığı Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan bölgenin ölçümüyle hesaplanır. Düzeltilmiş QT: Bazett Formülü 'QTc: QT/ \sqrt{RR} ' veya Hodges ve arkadaşlarının önerdiği şekliyle 'QT + 0.00175 X (ventrikül hızı-60)' hesaplanabilir. Erkeklerde 0.44 sn, kadınlarda 0.46 sn' nin üzerindeki değerlerde QT uzamasından bahsedilir. Uzamış QT değeri kardiyovasküler toksisitenin klinik kanıtı olarak gösterilebilir⁶.

Laboratuvar

Laboratuvar tetkiklerde lökositoz, hipopotasemi, hipokalsemi, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama glutamil transferaz, laktat dehidrogenaz, protrombin zamanı) yükseklik görülebilir¹⁴. TSA zehirlenmesi ile başvuran 295 hasta ile yapılan bir çalışmada % 9 hastada hipopotasemi saptanmış, potasyum değeri 3.0 mmol/L' nin altında ölçülmüştür. Hipopotasemi hem ilk başvuru anında görülebilir hem de sodyum bikarbonat (NaHCO₃) tedavisine ikincil olabilir^{14,15}. Tekrarlayan nöbetlere bağlı olarak rabdomyoliz gelişmesi halinde miyogloblin, kreatin kinaz ve potasyum değerlerinde yükseklik saptanabilir¹⁴. Kan gazında en sık mikst tipte asidoz görülür. Bu daha çok solunum depresyonu ve bununla beraber miyokardiyal baskılanma sonucu gelişen hipotansiyonun doku perfüzyon bozukluğuna sebep olması neticesinde görülen laktat yüksekliğine bağlıdır¹⁵.

Tanı

Letarji, koma ve nöbet gibi bulgulara QRS genişlemesi, QT uzamasının eşlik ettiği olgularda TSA zehirlenmesi akla gelmelidir. Rutin biyokimyasal tetkikler, EKG, kan gazı ölçümü, akciğer ödemi düşünülen hastalarda akciğer grafisi tanıda yardımcıdır.

Tedavi

TSA' larla zehirlenmelerde tüm acil yaklaşımlarda olduğu gibi solunumun ve kardiyovasküler fonksiyonların desteklenmesi ve korunması esastır. Tüm hastalar monitorize edilip EKG ile izlenmelidir. Başvuru anında asemptomatik olan hastaların takibinde klinikleri kötüleşebilir. Bu nedenle bulgusu olmayan hastalar dahi en az 8 saat çok yakın takip edilmelidir^{6,13}.

Her hastaya damar yolu açılmalı, laboratuvar tetkikleri için kan örnekleri alınmalı, semptomatik hastalarda arteriyel kan gazı çalışılmalıdır. Santral damar yolu açılması özellikle medikasyonlar ve sıvı durumunun kontrolü için yardımcı olabilir. Antimuskarinik bulguları olan hastalarda mesanede idrar retansiyonunu önlemek için idrar sondası uygulanmalı, barsak sesleri duyulmuyorsa nazogastrik sonda takılmalıdır^{6,10}.

Arındırma

İlk stabilizasyonunun ardından gastrik lavaj yapılması ve aktif kömür (1 g/kg) verilmesi gerekir. Antikolinergik etkileri nedeniyle ilaçların emilimi gecikebileceğinden, ilaç alımından 6

saat sonraya kadar hastaların mideleri yıkanabilir. Aspirasyon riskini en aza indirmek için mide lavajı sol dekübit pozisyonunda yapılmalı ve bilinci kapalı hastalarda öncesinde mutlaka trakeal entübasyon uygulanmalıdır. Aktif kömür bilinci açık hastalarda ağız yoluyla, bilinci kapalı hastalarda endotrakeal entübasyondan sonra nazogastrik tüp ile verilebilir. Ciddi zehirlenmelerde tekrarlayan dozda aktif kömür her 4-6 saatte 0.5 g/kg dozunda uygulanabilir^{6,13}.

Alkalileştirme Tedavisi

Alkalileştirme TSA' ların yağda çözünürlüğünü, dokulara alımını ve proteinlere bağlanmasını artırır, serbest fraksiyonu azaltır. Potasyumun intrasellüler kompartmana kaymasını sağlayarak, serum potasyum düzeyini azaltır. Ayrıca NaHCO₃'ün kardiyak otomatiziteyi düzenlediği, kontraktiletiyi arttırdığı ve ventriküler ektopileri baskıladığı bilinmektedir¹. TSA zehirlenmelerinde, sıvı tedavisine dirençli hipotansiyonda, 100 ms'den uzun QRS süresinde, uzun QT varlığında (erkeklerde > 440 ms, kadınlarda > 460 ms), aVR'de 3 mm'den daha fazla terminal sağ aks sapması olduğunda, aVR' de R/S oranı > 0.7 ise, ventriküler aritmiler, kardiyak arrest, asidoz ve nöbet varlığında sodyum bikarbonat tedavisi uygulanır. Başlangıç dozu 1-2 mEq/ kg hızlı puşedir. Klinik düzelme sağlanana kadar ek dozlar olarak veya infüzyon şeklinde verilebilir. Bu doz hasta düzeline kadar ya da kan pH'sı 7.50-7.55 olana dek tekrarlanabilir. Alkalinizasyonun bu noktadan sonra zararlı olduğu görülmüş ve vazgeçilmiştir^{5,10}. Uzamış sodyum bikarbonat tedavisinin hipokalemi, hipokalsemi, sıvı fazlalığı ve oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin sola kayması ile oksijen dağılımının azalması gibi yan etkileri vardır.

Hiperventilasyon Tedavisi

Alkalileştirme dışında hiperventilasyonunda TSA zehirlenmelerinde etkin olabildiği bildirilmektedir. Hiperventilasyonun aynı sodyum bikarbonat gibi QRS uzamasını ve ventriküler aritmileri önlediği gösterilmiştir¹.

Hipertonik Sodyum Klorür Tedavisi

QRS zamanının uzamasının ve hipotansiyonun önlenmesinde sodyum bikarbonat kadar etkindir. Yapılan araştırmaların sonuçları ana mekanizmanın hücre içi sodyum konsantrasyonundaki değişim olabileceğini düşündürmektedir. Purkinje liflerinin depolarizasyonu üzerinde yapılan çalışmalarda ekstrasellüler sodyum konsantrasyonun ve pH

artışının TSA zehirlenmelerini önlemede belirgin bir etkinliği olduğu ve her ikisinin bir arada uygulanmasının aditif etki gösterebileceği belirtilmektedir¹⁵.

Hipotansiyon Tedavisi

Hipotansiyonun miyokard kontraktilesindeki azalmaya ve periferik vazodilatasyona bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hipotansiyonun tedavisinde sıvı tedavisi (izotonik sodyum klorür 20ml/kg, hipertonic sodyum klorür 10 ml/kg), bikarbonat tedavisi ve yanıt alınamıyorsa vazopresörler (dopamin, dobutamin) veya inotropolar (epinefrin, norepinefrin) kullanılabilir¹⁶.

Aritmilerin Tedavisi

Hipotansiyon, hipoksi ve asidozun düzeltilmesiyle TSA' ların kardiyotoksik etkilerinin azaldığı bilinmektedir¹⁵. Sodyum bikarbonat uygulaması sıklıkla bu semptomları ve aritmileri tedavi etmektedir. Eğer antiaritmik tedavi gereksinimi varsa IA (kinidin, prokainamid, dizopramid) IC (enkainid, flekainid, morisizin, propafenon) II. sınıf (beta blokerler) ve III. sınıf (amiodaron) antiaritmikler kullanılmaz. Bu ilaçlardan sınıf IA ve IC antiaritmikler TSA' lar gibi sodyum kanal blokajı yaptığından miyokard depresyonunu kötüleştirebilirler. Sınıf II antiaritmikler hipotansiyonu kötüleştirebilirler. Sınıf III antiaritmikler QT süresinde uzamaya neden olurlar^{17,18}. Sınıf 1b antiaritmiklerden lidokain (1,5mg/kg dozunda, maksimum 3mg/kg) aritmi tedavisinde kullanılabilir. Hayatı tehdit eden aritmilerde sınıf Ib antiaritmik olan magnezyum sülfatın (1-2gr/ IV) yararlı olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır¹.

Koma ve Nöbet Tedavisi

TSA zehirlenmesi tanısı net olmayan ve bilinç bulanıklığı olan hastalara komanın geriye dönüşümlü sebeplerini tedavi etmek için intravenöz (IV) dekstroz, tiamin, nalokson ve oksijen verilmelidir. Özellikle TSA ve benzodiazepin zehirlenmesi gibi çoklu ilaç alımlarında bilinç bulanıklığını geri çevirmek için Flumazenil verilmesi, jeneralize nöbet gelişimine neden olabileceğinden asla kullanılmamalıdır. TSA zehirlenmelerinde koma başlangıcında hastalarda genellikle ajitasyon görülmektedir. Ajitasyonlar; çevresel uyaranların azaltılması ve benzodiazepinler ile kontrol altına alınabilir¹⁹.

TSA zehirlenmelerinde nöbet ciddi bir komplikasyondur. Nöbetlerin kontrolü için benzodiazepinler (diazepam ve lorazepam) ilk seçenek ilaçlardır. Benzodiazepine dirençli nöbet tedavisinde barbitüratlar kullanılmalıdır. Fenobarbitalin başlangıç dozu IV 15

mg/kg'dır. Fenobarbitale rağmen nöbeti devam eden hastalarda kan basıncı normal ise ilaç dozu artırılabilir. Benzodiazepinlerin barbitürat ya da propofol ile kombine edilmesi mekanik ventilasyon ihtiyacı doğurabilir. Uygun doz benzodiazepin ve barbitürata rağmen nöbeti kontrol altına alınamayan hastalara nöromusküler blokaj yapan ajanlar verilmelidir. Böylece nöbetin fiziksel atağı durdurulup metabolik asidoz, hipertermi, rabdomiyoliz ve renal yetmezlik gibi sekonder etkiler önenebilir. Musküler paralizi verilen hastaların elektroensefalografik monitorizasyonlarının yapılması ve antikonvülzan tedavilerine devam edilmesi de unutulmamalıdır²⁰.

Solunum Yetmezliğinin Tedavisi

TSA zehirlenmesine bağlı bilinç bulanıklığı, ajitasyon ya da koması olan tüm hastalara erken entübasyon yapılması gereklidir. Özellikle aspirasyonun önlenmesi açısından entübasyonun gastrik lavaj öncesi yapılması faydalı olacaktır. Yüksek doz TSA alımının akciğer ventilasyonunda azalmaya ve kalbin kasılma gücünü azaltarak akciğer ödeme, akciğerde morfolojik değişikliklere ve alveolokapiler membranda kalınlaşmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle TSA zehirlenmelerinde çok dikkatli sıvı replasmanı yapılmalıdır. Ayrıca bu durum hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacının gerekebileceğini göz önüne almak açısından da önem arz etmektedir^{1,10}.

Lipid Tedavisi

İntravenöz lipid emülsiyon tedavisi (ILT) ilk kez 2006 yılında Rossenbalt ve arkadaşları tarafından bir lokal anestetik olan bupivakaine bağlı gelişen asistolinin tedavisinde kullanılmıştır. Özellikle lipofilik yapıda olan lokal anestetikler, antiaritmik ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, β -blokerler, nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri ve fenotiyazinler ile oluşan zehirlenmelerde son 10 yıldır önerilmektedir^{21,22}.

ILT ile ilgili yapılmış geniş vaka serileri yoktur, çoğunlukla olgu sunumları şeklinde bildirimler mevcuttur. Ancak çoğu vakada olumlu sonuçlar alınmıştır²¹. ILT' nin hangi mekanizma ile etkili olduğu tam bilinmese de multifaktöryel olduğu düşünülen bazı varsayımlar vardır. Bu 3 varsayımdan en güçlü olan "lipid atık deposu" teorisidir. Buna göre; plazmada serbest olarak gezen ilacın lipid emülsiyonu içinde çökmesi ile ilacın hedef organdaki toksik etkileri azalır. Bu teori; bupivakain gibi lokal anestetik maddeler ile olan zehirlenmelerde gösterilmiştir. TSA' lar da oldukça lipofilik olduklarından lipid emülsiyon tedavisi, lipid sink (lipid çamuru) gibi etki

ederek yağda çözünen ilaç içeriğini myokardtan çeker. Bu sayede kardiyak ileti, kontraktilite ve koroner perfüzyon olumlu yönde etkilenir^{21,22}.

Kliniğimize kalsiyum kanal blokeri ve β bloker zehirlenmesi ile başvuran iki ayrı olguda, ilaç alımı sonucunda gelişen kardiyotoksiste bilinen geleneksel yöntemlerle (kalsiyum glukonat, glukagon, pozitif inotrop) tedavi edilemedi. Daha invaziv olabilecek ekstrakorporal bir tedavi metodu denenmeden önce verilen intravenöz lipid tedavisi ile her iki olgunun bradikardi ve hipotasyonu düzeltildi²³. İkinci teori intravenöz intralipid uygulaması ile serbest yağ asitlerinin miyokard için enerji kaynağı olması ile ilgilidir. Serbest yağ asitleri ATP sentezine katılarak miyokard için gerekli enerjinin %70' ini sağlar. Bir diğer teoriye göre ise intravenöz intralipidin ilaçların neden olduğu miyokard sodyum kanal blokajını ortadan kaldırmasıdır. Bu etkinin TSA zehirlenmelerinde görülen Na kanal blokajını ortadan kaldırarak kardiyak iletinin düzenli aktarımında etkisi olabileceği düşünülmektedir. İntralipid emülsiyonu ayrıca voltaja bağımlı çalışan kalsiyum kanallarından kalsiyumun içeri girişini arttırarak daha güçlü miyokard kontraktilesi sağlar^{21,22}.

İntravenöz lipid emülsiyon tedavisinde doz, 1.5 ml/kg/ bolus, sonrasında 3 dakika boyunca 0.25mL/kg/dakika, infüzyon dozu 0.025 mL/kg/dakika olacak şekilde 6.5 saate kadar verilebilir. Maksimum doz 8 ml/kg olmalıdır. Tedavi süresince trigliserid düzeyleri takip edilmeli 1000mg/dL altında olmalıdır^{21,22}.

Eliminasyonu Artırıcı Yöntemler

TSA zehirlenmesinde, proteinlere bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle ekstrakorporal tedavi metodları etkili değildir. 77 çalışmanın meta analizi olan ve 108 TSA zehirlenme vakasının ekstrakorporal tedavi metodları (hemodiyaliz, hemofiltrasyon, hemodiafiltrasyon, hemoperfüzyon, plazma exchange, plazmaferez) ile tedavi edildiği bir çalışmada; uygulanan yöntem hangisi olursa olsun kan ilaç düzeyi ancak % 1-7 arasında düşürülebilmektedir. Çalışmanın sonucunda ekstrakorporal tedavi metodlarının TSA zehirlenmelerinde yararsız olduğu ve önerilmemesi gerektiği kanaatine varılmıştır¹¹.

Diğer Tedaviler

TSA zehirlenmeleri için spesifik monoklonal Fab ve poliklonal Fab fragmanları geliştirilmiştir. Bunların güvenlik ve etkinlikleri halen araştırılmaktadır. Spesifik fab ile beraber sodyum bikarbonat uygulanması gerekli olan Fab dozunu azaltmakta; yaşam şansı ve süresini

arttırmaktadır. Ancak tüm tedavi için oldukça yüksek miktarda Fab fragmanı kullanımı gerekmekte ve bu da renal toksik etki olasılığını ortaya çıkarmaktadır²⁴⁻²⁶. Bazı çalışmalarda glukagonun beta bloker ve kalsiyum kanal bloker zehirlenmelerinin yanı sıra TSA zehirlenmelerinde de etkili olduğu ileri sürülse de kanıt düzeyi olgu sunumları ile kısıtlıdır^{1,27}.

Adenozinin koroner vazodilatasyonu indüklediği bilinmektedir. Adenozin etkisini adenozin reseptörleri (A1, A2a) üzerinden gösterir. Bu reseptörlerin miyokardiyal oksijen tüketiminin ve koroner kan akımının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. A1 ve A2a reseptörlerinin amitriptilin ile indüklenen kardiyovasküler toksisitenin patofizyolojisinde rolü olabileceği belirtilmiştir. İzole sıçan aortu üzerinde yapılan bir çalışmada adenozin antagonistlerinin amitriptiline bağlı gelişen hipotansiyon, QRS uzaması ve sağkalım üzerine etkili olduğu gösterilmiştir^{28,29}.

Sağkalım ve Taburculuk

TSA zehirlenmesi ile başvuran asemptomatik hastalar en az 8 saat takip edilmelidir. Hastada santral sinir sistemine ve kardiyovasküler sisteme ait ciddi bir komplikasyon yoksa prognoz genellikle iyidir. Zehirlenme belirtileri gösteren hastalar ise tüm semptomlar geçtikten sonra en az 12-24 saat daha monitorize izlenmeli sonrasında taburcu edilmelidir. Değişen mental durum, konvülsiyon, hipoksi, hipotansiyon, kardiyak aritmiler ve metabolik asidoz gibi toksite bulguları olan hastaların yoğun bakımda izlenmeleri gerekir. Bu semptomlar kalıcı nörolojik sekellerin habercisi olabilir. Mortalite yaklaşık % 2.6 oranında ve sıklıkla ilk 24 saat içinde görülür. Kasıtlı ilaç alımlarında taburculuk öncesi psikiyatrik değerlendirmenin de unutulmaması önemlidir.

Sonuç

Trisiklik antidepresanlar toksisitelerini santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinden göstermeleri sebebiyle mortalite ve morbiditesi yüksek zehirlenmelerdir. Tedavi ortaya çıkan komplikasyonların tedavisi olup destek tedavi şeklindedir. Bilinen antidotu yoktur. Ancak sodyum bikarbonat tedavisi ortaya çıkan kardiyotoksitenin giderilmesine ve yarattığı alkali serum içeriği nedeniyle ilaçların yağda çözünürlüğünü, dokulara alımını ve proteinlere bağlanmasını artırıp, serbest fraksiyonu azaltmaya yardımcıdır. Lipid tedavisi gibi semptomların giderilmesinde kullanılan ve halen araştırma aşamasında olan bazı yeni tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Kullanılacak tedavi hastanın semptomlarına göre özelleştirilebilir.

Kaynaklar

1. Şahin G, Giray B, Erkekoğlu P. Trisiklik antidepresanlarla zehirlenmelerde tedavi yaklaşımları. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2008;28:533-43.
2. Gareri P, De Fazio P, De Fazio S, Marigliano N, Ferreri Ibbadu G, De Sarro G. Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: a review. *Drugs Aging*. 2006;23:937-56.
3. Mowry J, Spyker DA, Cantilena LR JR, McMillan N, Ford M. 2013 Annual report of the American association of poison control centers national poison data system (NPDS): 31st annual report. *Clin Toxicol*. 2014;52:1032-83.
4. Deaths related to drug poisoning in England and Wales, 2012. Statistical bulletin. Office for national statistics. Date: 28 August 2013 Erişim Adresi: www.ons.gov.uk. (Erişim Tarihi: 28.04.2016).
5. Açıkalın A, Gülen M, Acehan S, Çelikdemir A, Topal M. Her supraventriküler taşikardi kardiyojenik değildir: olgu Sunumu. *Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi*. 2011;2(4):39-42.
6. İçme F. Kalp etkilenmesine sebep olan antikolinergik ilaç zehirlenmelerinde sodyum bikarbonat tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması (Tıpta uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi. 2006.
7. Liebelt, EL. Cyclic antidepressants. In Goldfrank's Toxicology Emergencies. 8th ed. (Eds NE Flomenbaum, LR Goldfrank, RS Hoffman, MA Howland, NA Lewin, LS Nelson):1083-98. New York, McGraw-Hill, 2006.
8. Benowitz, NL. Antidepressants, Tricyclic. Poisoning and drug overdose. 5th ed: USA, McGraw-Hill Inc, 2007;91-3.
9. Güneysel Ö, Satar S. Trisiklik antidepresan zehirlenmeleri. *Acilde Klinik Toksikoloji*. 1. Baskı: Adana: Nobel Tıp Kitabevi, 2009:287-90.
10. Ünverir P. Acil serviste trisiklik antidepresan zehirlenmeleri: Kritik hastalar. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*. 2007;7:86-95.
11. Yates C, Galvao T, Soviski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S et al. Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Semin Dial*. 2014;27:381-9.
12. Ellenhorn MJ. *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd ed. USA, Williams and Wilkins. 1997.
13. Kalkan Ş. Antidepresanlarla zehirlenme. *Türk Farmakoloji Derneği*, 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 3. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 4. Klinik Farmakoloji Sempozyumu Kongre Programı ve Bildiri Özet Kitabı. Antalya. 2009:28-35
14. Aslan Ş, Emet M, Çakır Z, Aköz A, Gür STA. Suicide attempts with amitriptyline in adults: A prospective, demographic, clinical study. *Turk J Med Sci*. 2011;41:243-9.

15. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J*. 2001;18:236-41.
16. Tran TP, Panacek EA, Rhee KJ, Foulke GE. Response to dopamine vs norepinephrine in tricyclic antidepressant-induced hypotension. *Acad Emerg Med*. 1997;4:864-8.
17. Rosenberg Y, Schron E. A comparison of rate control and rhythm control in patient with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
18. Nichol G, McAlister F, Pham B, Laupacis A, Shea B, Green M. Meta-analysis of randomised controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2002; 87:535-43.
19. Mills KC. Tricyclic antidepressants. In *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*, 6th ed (Eds JE Tintinalli, G Kelen, JS Stapczynski):1025-33. New York, McGraw-Hill, 2004.
20. Bigwood B, Galler D, Amir N, Smith W. Brugada syndrome following tricyclic antidepressant overdose. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:266-70.
21. Denizbaşı A. Kokain zehirlenmesi ve intravenöz lipid emülsiyon tedavisi. Erişim Adresi: <http://www.acilci.net/denizbasi-kokain-zehirlenmesi-ve-intravenoz-lipid-emulsiyon-tedavisi/> (Erişim Tarihi: 01.04.2016)
22. Hendron D, Menagh G, Sandilands EA, Scullion D. Tricyclic antidepressant overdose in a toddler treated with intravenous lipid emulsion. *Pediatrics*. 2011;128:1628-34.
23. Acikalın A, Gulen M, Acehan S, Cagliyan CE, Satar S. Lipid therapy in cardiovascular drug poisoning. *HealthMED*. 2013;7:827-32.
24. Dargan PI, C'olbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: The role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody fragments. *Toxicol Rev*. 2005;24:187-94.
25. Brunn GJ, Keyler DE, Pond SM, Pentel PR. Reversal of desipramine toxicity in rats using drug-specific antibody Fab' fragment: Effects on hypotension and interaction with sodium bicarbonate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260:1392-9.
26. Heard K, Dart RC, Bogdan G, O'Malley GF, Burkhart KK, Donovan JW, et al. A preliminary study of tricyclic antidepressant (TCA) ovine FAB for TCA toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:275-81.
27. Teece S, Hogg K. Towards evidence based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon in tricyclic overdose. *Emerg Med J*. 2003;20:264-5.
28. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S, Guven H, Tuncok Y. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats? *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:945-54.
29. Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;27:794-5.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Müge Gülen

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Acil Tıp Kliniği,

Adana, Turkey

e-mail: muge-gulen@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 14.04.2016**Kabul tarihi/ Accepted:** 23.05.2016