T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ANTİKOLİNERJİK ZEHİRLENMELERDE ALINAN İLACIN HASTANIN KLİNİK DURUMU VE ELEKTROKARDİYOGRAFİK BULGULARINA ETKİSİ

Dr. Mustafa ÇALIŞKANTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ

ADANA–2011

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve gerçekleştirilmesinde bana sürekli yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen tez hocam Sayın Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bize aktarmak için elinden geleni yapan hocalarımız; Prof. Dr. Yüksel GÖKEL, Prof. Dr. H. Levent YILMAZ ve Doç. Dr. Ahmet SEBE'ye, uzmanlık eğitimim süresince omuz omuza çalıştığım birbirinden güzel anılar biriktirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, asistanlığım süresince gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlar için tüm acil servis çalışanlarına, yardımlarından dolayı Adli Tıp ve Bioistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistanlığım ve tez hazırlama dönemim süresince desteğini esirgemeyen, bana hep yardımcı olan eşime ve en sıkıntı anlarımı bir gülümsemesiyle dağıtan güzel kızıma ve bu günlere gelmemde büyük emeği olan anne ve babama sonsuz teşekkürler.

Dr. Mustafa ÇALIŞKANTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLO LİSTESİ IV
ŞEKİL LİSTESİ V
KISALTMA LİSTESİ VI
ÖZET VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Zehirlenmelere Temel Yaklaşım 4
2.1.1. Anamnez 4
2.1.2. Fizik Muayene 4
2.1.3. Laboratuar 6
2.1.4. EKG 6
2.1.4.1. P Dalgası 6
2.1.4.2. PR Aralığı 7
2.1.4.3. QRS Kompleksleri 7
2.1.4.4. ST Segmenti 7
2.1.4.5. T Dalgası 7
2.1.4.6. QT Aralığı 8
2.2. Zehirlenmelerde Temel Tedavi İlkeleri 8
2.2.1. Emilimin Engellenmesi 8
2.2.1.1.Arındırma 8
2.2.1.1.1. Deriye Bulaşmışsa 8
2.2.1.1.2. Göze Bulaşmışsa 8
2.2.1.1.3. Solunum Yoluyla Bulaşmışsa 9
2.2.1.2.Ağız Yoluyla Alınmışsa; 9
2.2.1.2.1. Kusturma 9
2.2.1.2.2. Mide Yıkanması 9
2.2.1.2.3. Aktif Kömür 9
2.2.1.2.4. Katartikler 10
2.2.1.2.5. Kolestiramin: 10
2.2.1.2.6. Tüm Barsak İrrigasyonu 10
2.2.1.2.7. Zorlu Diürez 10
2.2.1.2.8. İdrarın Alkalinizasyonu 11
2.2.1.2.9. Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon 11
2.2.2 Antidot Uygulaması 12
2.3. Antikolinerjik Toksidrom 13
2.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular 14
2.3.2.Antikolinerjik Zehirlenmeye Neden Olan İlaçlar 15
2.3.2.1. Antidepresan İlaçlar 15
2.3.2.2. Seratonin Geri Alım İnhibitörleri 16
2.3.2.3. Monoamino Oksidaz İnhibitörleri 16
2.3.2.4. Antipsikotik İlaçlar 17
2.3.2.5. Antihistaminikler 17

2.3.2.6. Antiparkinson ilaçlar 18
2.3.2.7. Kas Gevşetici ve Spazmolitik İlaçlar 18
2.3.2.8. Bitkiler ve Mantarlar 19
2.3.2.9. Antiepileptikler 19
2.4.Trisiklik Antidepresan İlaçlar 21
2.4.1. Trisiklik Antidepresanların Kalp ve EKG Üzerine Etkisi 23
2.4.2.Trisiklik Antidepresan Zehirlenmesinde Tedavi 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇLAR 43
KAYNAKLAR 45
EK-1 56
ÖZGEÇMİŞ 57

TABLO LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. Toksik Sendromlar **5**
Tablo 2. Zorlu Diürezin Faydalı Olduğu Önemli Toksik Maddeler **11**
Tablo 3. Diyalizle Uzaklaştırılabilen Maddeler **12**
Tablo 4. Antidot Kullanıldığı Zehirlenmeler **13**
Tablo 5. Antikolinerjik Etkili Major İlaçlar **20**
Tablo 6. Sık Kullanılan Trisiklik ve Benzeri Antidepresanlar **22**
Tablo 7. Siklik Antidepresanların Farmakolojik Profili **25**
Tablo 8. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Verileri **30**
Tablo 9. Hastaların EKG Bulguları **31**
Tablo 10. Hastalarda Tespit Edilen İlaçlar **31**
Tablo 11. Saptanan İlaç ile Klinik ve Bulgular **32**
Tablo 12. İlaçların QRS ve aVR Üzerine Etkisi **33**

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. İlaç Gruplarının Geliş ve Çıkış Kalp Hızlarına Etkisi 34
Şekil 2. İlaç Gruplarının Geliş ve Çıkış QT Değerlerine Etkisi 34

KISALTMA LİSTESİ

AAPCC : Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ADORA : Antidepresan Yüksek Doz Risk Değerlendirme Kriterleri (Antidepressant Overdose Risk Assessment)

AV : AtriyoVentriküler

CBC : Tam Kan Sayımı

Ç.Ü.T.F : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

DİE : Devlet İstatistik Enstitüsü

EAD : Erken After Depolarizasyon

EKG : Elektrokardiyografi

EPS : Ekstra Piramidal Sendrom

GABA-A : Gama aminobutirik Asit reseptör-A

GKS : Glaskov Koma Skalası

HSA : Heterosiklik Antidepresanlar

kg : Kilogram

m^2 : Metrekare

MAOI : Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

mEq : Miliekuvalan

msn : Milisaniye

$NaHCO_3$: Sodyum bikarbonat

NMS : Malign Nöroleptik Sendrom

PEG-ELS : Polietilen glikol elektrolit-lavaj solüsyonu

QTc : Düzeltilmiş QT

RAD : Sağ aks sapması

SSRI : Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

SSS : Santral sinir sistemi

TCA : Trisiklik antidepresan

ÖZET

Antikolinerjik Zehirlenmelerde Alınan İlacın Hastanın Klinik Durumu ve Elektrokardiyografik Bulgularına Etkisi

Amaç: Acil servislere zehirlenme nedeniyle başvuruların çoğunluğu ilaçlara bağlı olmakta ve bunlar içerisinde trisiklik antidepresan ilaçlar başta olmak üzere antikolinerjik etkili ilaçlar önemli bir yer tutmaktadır. Antikolinerjik ilaç zehirlenmelerinin, kalp ileti sistemini ve merkezi sinir sistemini (şuur durum değişikliği, nöbet) etkilemesi nedeniyle acil tanı ve tedavinin etkinliği, zararlanmayı en aza indirir. Çalışmamızda antikolinerjik zehirlenmeye neden olan ilacın çeşidi ve düzeyi ile klinik ve elektrokardiyografik bulgularının karşılaştırılmasını ve bunun tanı ve tedavideki etkinliğini belirlemeyi hedefledik.

Metod: İleriye dönük olarak planlanan çalışmamızda 02/06/2010-01/06/2011 tarihleri arasında antikolinerjik ilaçlar alması şikayeti ile acil servise başvuran 31'i kadın (% 70,5) 13'ü erkek (% 29,5) olan yaşları 17 ile 78 arasında değişen (29,09±12,96) toplam 44 hasta değerlendirildi. Hastaların; demografik verileri, klinik ve EKG bulguları ile toksikoloji laboratuarı verileri kaydedilerek analizleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların 22'sinin (% 50) kan örneğinde ilaç tespit edilmezken, 10 tanesinde (% 23) amitriptilin, 12 (% 27) tanesinde ise antikolinerjik etkili diğer ilaçlar tespit edildi. İlacı alımı takiben acil servise başvuru süreleri ortalama 3,3 saatti. Hastaların % 90,4'ü başka bir sağlık kuruluşundan sevkli geldi. Hastalarda başta sinüs taşikardisi olmak üzere çeşitli kardiyak patolojiler gözlemlenirken, gruplar arasında bir farklılık saptanmadı. Amitriptilin alan grubun Glaskow Koma Skalası değeri anlamlı ölçüde düşük bulundu. ($p<0,005$) Kanında amitriptilin tespit edilen hastaların ilaç düzeyleri ile klinik ve EKG bulgularının bağımsız olduğu görüldü. Ancak her üç grubun kendi içinde kalp hızları ve QT mesafeleri değerlendirildiğinde tedavi sonrası anlamlı bir düşme olduğu görüldü. Takip ve tedavileri acil serviste yapılan hastaların tamamı iyileşerek taburcu edildi.

Sonuç: Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinin kalp ritmi üzerine etkisi vardır. Ancak çalışmamızda ilaç grupları karşılaştırıldığında, hemodinamik bulguları etkileyecek ciddi kardiyak etkilenim görülmezken; amitriptilin alan grubun şuur durum değişikliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilendiği belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Amitriptilin, Antikolinerjik zehirlenme, Glaskow Koma Skalası, Kalp etkilenimi

ABSTRACT

The Comparison Of The Medication Taken In Anticholinergic Toxicity With The Clinic State and The Electrocardiographic Findings Of Patient

Objective: Most of the applications to emergency rooms because of toxicity are related to drugs and anticholinergic drugs, especially tricyclic antidepressants, take an important place. Because anticholinergic drug toxicities affect heart delivery system and central nervous system (consciousness state changes, seizures); immediate diagnosis and treatment minimize the damage. In our study, we have aimed to make a comparison between the type and dose of the drug causing the anticholinergic toxicity and electrocardiographic findings and to specify the efficiency of this in diagnosis and treatment.

Method: In our study which was planned as a prospective study, the patients who applied to the emergency room with the complaint of taking anticholinergic drugs in dates between 02/06/2010-01/06/2011 were evaluated. Demographic data, clinic and electrocardiographic findings of the patients and the data from toxicology laboratory were recorded and analyzed 31 female (70,5%), 13 male (29,5%), total 44 patients with various ages between 17 and 78 were selected for the study.

Results: No drug was detected in blood samples of 22 of the patients (50%) while amitriptyline was detected in 10 patients (23%) and other drugs with anticholinergic effect were detected in 12 (27%). Average duration between drug intake and application to the service was 3,3 hours. 90,4% of the patients came to the service with referrals from other health facilities. Various cardiac pathologies, especially sinus tachycardia have been detected in the patients while no difference was detected between groups. The Glasgow coma scale of the patients receiving amitriptyline was found significantly low ($p<0,005$). The drug levels of the patients with amitriptyline detected in their blood and the clinic and ECG findings were understood to be unrelated. Heart rate and QT distance was found significantly low after treatment in all groups. All of the patients who were observed and received treatment in emergency room were healed and discharged.

Conclusion: Tricyclic antidepressant toxicities have effects on heart rhythm. However, when a comparison of drug groups was made in our study, the consciousness state change of the group receiving amitriptyline was statistically significantly affected while no serious cardiac influence affecting hemodynamic findings was seen.

Keywords: Amitriptyline, Anticholinergic toxicity, Glaskow Coma Scale, Heart influence

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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 yılında 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 (% 10,5), temizlik maddeleri (% 9,6) ve antidepresan ilaçlarla (% 8,1) olan zehirlenmelerin izlediği saptanmıştır. Hastaneye yatırma hızının ise binde 1, 5 olduğu bildirilmiştir.[1] Ayrıca her 27 erişkin zehirlenme hastasından birinde trisiklik antidepresan (TCA) zehirlenmesi bulunduğu bildirilmektedir.[2] Ülkemizde 112 acil vakalarının ön tanılarının kaydedildiği veri tabanına göre 1998-2006 yılları arasındaki acil vakalarda travma ilk sırayı almaktadır. Bunu kardiyovasküler ve nörolojik vakalar izlemektedir. Zehirlenmeler ise 7. sıradaki yerini bu süre boyunca korumaktadır. Yıllara göre dağılımı incelendiğinde 1998'de acil vakalar içindeki oranı % 5 iken, 2006 yılı verilerine göre % 3,6'ya düşmüştür. Ülkemizde acil servislerin sıklıkla karşılaştığı önemli sorunlardan biri olmasına karşılık güvenilir mortalite ve morbidite verilerine ulaşmak oldukça güçtür. TCA ilaçlarla olan zehirlenmelerde ilaçların etkisi sonucu antikolinerjik sendrom gelişir. Antikolinerjik zehirlenmelerin tanısı ve tedavisi klinik bulgulara dayanmaktadır.[3] Antikolinerjik sendromun klinik özellikleri karakteristik olarak taşikardi, ateş, pupillerde genişleme, hipotansiyon veya hipertansiyon, barsak seslerinin azalması, yüzde kızarma, şuur değişiklikleri, idrar retansiyonu, deri ve mukoza kuruluğu, işitsel ve görsel sanrılar gibi bulguların yanı sıra, hastalar koma veya nöbet şikayetiyle de başvurabilirler. Kalbin kasılma fonksiyonunun baskılanmasına bağlı olarak akciğer ödemi oluşabilir.[4-6] TCA ilaç alımına bağlı zehirlenmelerde kalp etkilenmesinin özellikle ilk 6 saatte geliştiği[7] ve elektrokardiyografi (EKG) anormalliği görülme oranının % 37 olduğu bildirilmiştir.[8] Gelişen EKG bulguları tipik olarak sinüs taşikardisi, supraventriküler ritim bozuklukları, ST-T segmenti değişiklikleri, aks sapmaları, PR ve düzeltilmiş QT (QTc) süresi uzaması, QRS genişlemesi, aVR derivasyonunda R dalgası değişiklikleri, ikinci ve üçüncü derece kalp blokları, ventriküler ritim bozuklukları ve asistol gibi ritim ve ileti bozukluklarını kapsar.[9]

TCA ilaçlar dışında antikolinerjik zehirlenmeye neden olan ve benzer klinik bulgular gösteren ilaç grupları: Antipsikotikler, antihistaminikler, kas gevşeticiler, mantar ve bitkiler, belladon alkaloidleri, antiparkinson ilaçlar ve spazmolitik ilaçlardır.[24]

Antidepresan zehirlenmelerinde hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesinde Antidepresan Yüksek Doz Risk Değerlendirme Kriterleri (ADORA: Antidepressant Overdose Risk Assessment) kullanılmaktadır.[10] Bu kriterler; İleti blokları, aritmiler, bilinç değişikliği, nöbet, solunumun baskılanması ve hipotansiyondur. Aşırı dozda ilaç alımını izleyen ilk 6 saat içinde bu kriterlerin bir veya daha fazlasının olması yüksek risk, olmaması ise düşük risk olarak adlandırılır. Bu derecelendirmenin ciddi zehirlenme etkileri gelişen hastaların tanımlanmasında % 100 duyarlı olduğu gösterilmiştir. Hastaların EKG bulgularına bakılarak nöbet geçirme ve/veya ritim bozukluklarının oluşma ihtimali önceden tahmin edilebilir. Ayrıca antidepresan yüksek doz alımına bağlı entübasyon yapılan hastalarda en fazla aşırı doz alınan ilaç grubu TCA ilaçlar olduğu için, bu grup ilaçlar ile zehirlenen hastalara daha fazla dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.[12-15]

Antikolinerjik zehirlenmelerinde kullanılacak özel bir antidot yoktur.[16] Tedavi oluşacak komplikasyonlara ve EKG bulgularına göre yönlendirilir. İleti gecikmelerinin geri çevirmek ve aynı zamanda geniş kompleksli disritmileri gidermek için uygulanan tedavinin ana kaynağı serum alkalizasyonu ve hipertonik sodyum bikarbonatla sodyum yüklemesidir. Klinik bulguların düzeltilmesi veya komplikasyonların tedavisinde gerekli durumlarda hiperventilasyon, hipertonik salin, lidokain, magnezyum sülfat, vasopressörler, antikonvulzan ilaçlar kullanılabilir. Tüm bu ilaçlara rağmen ölümle sonuçlanan zehirlenmelerin % 36,2'sinin antidepresan ilaç aşırı doz alımına bağlı olduğu bildirilmiştir.[17-23]

Acil servislerde zehirlenmeler sık başvuru nedenleri arasındadır. Bunlar içerisinde özellikle antikolinerjik zehirlenmeye neden olan ilaçlar önemli bir yer tutar. Antikolinerjik özellikte zehirlenme bulgusu ile kendinin gösteren çok farklı ilaç grupları bulunmaktadır. Bu ilaçların çeşitlerinin ve düzeylerinin, klinik ve EKG bulgularıyla karşılaştırılması tedavi yaklaşımları açısından faydalı bilgiler verebilir. Çalışmamızda antikolinerjik zehirlenmeye neden olan ilaçların çeşidi ve düzeyi ile klinik ve EKG bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Ağız, parenteral, inhalasyon ya da deri ve mukoza yoluyla vücuda girip biyolojik sistemlerde hasar ya da ölüm meydana getiren maddelere toksin ya da zehir, toksinlerin etkilerini inceleyen bilim dalına da Toksikoloji denir. Toksikoloji terimi yunanca ok zehiri anlamına gelen "toksikon" ile bilim dalı anlamına gelen "logos" sözcüklerinin birleşmesiyle oluşmuştur[24,25]. ABD'nde her yıl 5 milyondan fazla kişi biyolojik ve kimyasal ajanlara maruz kalma nedeniyle tedavi edilmektedir. Zehirlenmelerin özelliklede 0-6 yaş grubu çocuklarda görülmesi ve çoğunda ilacın akut ve kazayla alınması, zehirlenmenin tek bir ajanla olması dikkat çekicidir.[26] ABD'de her yıl 4-5 milyonun üzerinde zehirlenme vakası saptanırken, Hollanda'da yılda yaklaşık 10.000 zehirlenme olgusu için zehir danışmaya başvuruda bulunulduğu bildirilmiştir. Zehirlenmeler hayatın ilk yıllarında anne ve babanın verdiği ilaçlar, 2-3 yaşlarında ev temizleme maddeleri, 3-5 yaşlarında ise evde bulunan ilaçlarla olduğu bildirilmiştir. Daha ileri yaşlarda ise intihar amaçlı ilaç zehirlenmeleri daha sıktır.[27] Zehirlenme vakaları acil servislere başvuran tüm hastaların % 5-10'unu oluşturmakta ve bu zehirlenme vakalarının sadece % 5'inde hastaneye yatırma gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Ölüm tüm zehirlenme vakalarının yalnızca % 0,03'ünde görülmektedir.[26] Ülkemizde antidepresan ilaçlarla zehirlenen hastaların sıklığıyla ilgi yapılan epidemiyolojik veriler sınırlı olmakla birlikte yapılan çalışmalarda antidepresan ilaçlar ile olan zehirlenmelerin tüm zehirlenmelere oranı bazı bölgelerde % 32[30] bazılarında % 8[31] bazılarındaysa % 18,4 oranında olduğu bildirilmiştir.[32] Yeni çıkan antidepresan ilaçlar nedeniyle TCA'ların depresyon tedavisinde kullanımı azalmış olmasına karşın, erişkin hastalara bakan hekimlerin muayene ve tedavisini yaptığı kadın hastaların büyük çoğunluğuna bu ilaçlar yazılmaktadır. Böylece neredeyse her evde bir TCA ilaç bulunmaktadır. Bunların içinde çok ucuz olması nedeniyle en çok amitriptilin kullanılmaktadır.

2.1. Zehirlenmelere Temel Yaklaşım

Olası zehirlenme hastalarında klinik yaklaşım yaşamı tehdit eden durumların tespiti ve tedavisi ile başlar. Havayolu baskılanması, solunum güçlükleri, hemodinamik dengesizlikler ve ciddi aritmiler saptanıp tedavi edilir. Daha sonra hastanın bilinç durumu değerlendirilir.[33] Şuur bozukluğu olan, havayolu koruyucu refleksleri olmayan, glaskov koma skalası (GKS) 8'in altında olan hastalarda endotrakeal entübasyon geciktirilmemelidir. Gerekli durumlarda dolaşım desteği sağlanmalı, gerekli kan ve sıvı kaybı hızlıca yerine konulmalı, periferik dolaşım değerlendirilmelidir. Ardından EKG çekilmeli ve hasta monitörize edilerek ritmi izlenmelidir.[34,35] Hastanın vital bulguları değerlendirildikten ve stabilizasyonu tamamlandıktan sonra anamnezi alınıp, ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır. Laboratuar testlerine geçildiğinde öncelikle tam kan sayımı (CBC), glukoz, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kan gazı istenmelidir. Daha sonra spesifik toksikolojik testler istenebilir.[36]

2.1.1. Anamnez

Tanısı hemen konulamayan durumlarda hastanın kendisinden ya da yakınlarından alınacak bilgiler önem taşımaktadır. Ancak hasta mevcut olan psikolojisi içinde güvenilir bilgi vermeyebilir ya da öyküyü veremeyecek durumda olabilir. Bu nedenle hastayı acile getiren kişilerden ve\veya ailesinden, hastanın kullandığı, etrafında ya da evde bulunan ilaçların, işi ve iş çevresinde kullandığı kimyasalların doktoru tarafından sorgulanması gerekir.[37,38] Şüphelenilen maddelerin kutuları sağlık kuruluşuna getirtilmeli ve alınabilecek en yüksek doz göz önüne alınarak doz hesaplanmalıdır.[39] Doğru ve güvenilir öykü hekimi doğrudan tanıya götürebilir.

2.1.2. Fizik Muayene

Fizik muayene sırasında hasta tamamen soyulmalıdır.[26] Elbiseleri ve cepleri ilaç kutuları ve uyuşturucu maddeler açısından incelenmelidir ve herşey bir tutanakla belgelenip saklanmalıdır.[37] Öncelikle tansiyon, nabız, ateş, solunum sayısı gibi hayati bulgular değerlendirilmelidir. Tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Hastanın

bulgularının herhangi bir toksik sendroma (aynı farmakolojik etkiyi yapan ilaç gruplarının oluşturduğu belirti ve bulgular topluluğu) uyup uymadığının karşılaştırılması yapılmalıdır[42,43](Tablo 1). Bilinç durumu ve reflekslerin değerlendirilmesini içeren nörolojik muayene yapılmalı, ardından otonom sinir sistemi bulgularının görülebileceği pupillalar, cilt ve mukozalar, üriner sistem ve gastrointestinal sistem, akciğerler gibi organ ve sistemler dikkatlice ele alınmalıdır.[40]

Tablo 1. Toksik Sendromlar

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

2.1.3. Laboratuar

Zehirlenmelerde laboratuar her zaman altın standart değildir.[27] İlk olarak öykü ve fizik muayeneyle tanı koyulmaya çalışılmalı yetersiz kaldığı ve doğrulama gerektiği durumlarda toksikolojik taramalar yapılabilir. Laboratuar; toksikolojik taramaların yanında zehirin ortaya çıkarabileceği metabolik etkilerin saptanabilmesi ve ayırıcı tanının yapılabilmesinde önemli bir role sahiptir. Bu yüzden zehirlenme vakalarında biyokimyasal tetkiklerin yapılması [kan şekeri, üre, kreatinin, sodyum (Na+), potasyum (K+), kan gazı gibi] anyon açığının ve osmolal açığın hesaplanması gerekmektedir.[37] Demir, civa, kalsiyum tuzları, kloral hidrat, ağır metaller, iyotlu maddelerle oluşan zehirlenmelerde batın grafisinde radyoopak dansite görülebileceği için batın grafileri değerlendirilmelidir. Karbonmonoksit, siyanür, opioid, salisilat gibi maddelerle zehirlenmelerde ortaya çıkabilecek erişkin solunumsal distres sendromu, akciğer ödemi veya gelişebilecek aspirasyon pnomonisi gibi komplikasyonlarda akciğer grafisi tanısal amaçlı kullanılabilir.[26]

2.1.4. EKG

EKG acil servisler ve yoğun bakım ünitelerin için mutlak gereklidir ve birçok branştaki doktor tarafından rahatlıkla değerlendirilebilmektedir. EKG tüm zehirlenme hastalarının erken döneminde dikkatle değerlendirilmelidir. EKG yüzey elektrotları ile tüm elektrik güçlerinin toplamını temsil etmektedir. Sadece repolarizasyon ve depolarizasyon sırasında elektrokardiogram trasesi izoelektrik hattan ayrılır ve ölçülebilir. Diğer periotlarda myokardda mekanik etkiler oluşur izoelektrik hattan sapma görülmez.

2.1.4.1. P Dalgası

Anormal P dalgası sinüs nod otomatisitesini baskılayan, sinüs arrestine ve nodal veya ventriküler kaçak ritimlere neden olan ajanlarla oluşur (beta-adrenerjik antagonistler, kalsiyum kanal blokerleri). Vagal uyarıya bağlı sinüs arrestinde P dalgası

kaybolur. Çentikli P dalgası septumda iletimi geciktiren kinidin zehirlenmesi düşündürür.

2.1.4.2. PR Aralığı

Atriyum içi ve atriyoventriküler (AV) nodal iletimi düşüren ajanlar PR süresinde uzamaya neden olur. Kalsiyum kanal blokeri, beta-bloker, digoksin gibi ajanlar bu iletiyi baskılar. Bu ajanlar çeşitli derecelerde kalp bloklarına neden olur.

2.1.4.3. QRS Kompleksleri

Dal bloğu sırasında her iki ventrikül ayrı ayrı depolarize olurlar. Çoğu kimyasal ajanlar sağ dalı sol daldan çok etkiler. Bunun sonucu olarak EKG de QRS kompleksinde genişlemeye neden olur. Bu değişiklikler daha çok hızlı sodyum kanallarını etkileyen ajanlarla gelişir. TCA zehirlenmesinde bu bulgunun hem prognostik hem de terapötik değeri vardır.[10,11,44,47] Bir prospektif çalışmaya göre aVr derivasyonunda R dagasının 3mm'nin üzerinde mutlak yüksekliği TCA zehirlenmesi olan hastalarda nöbet veya aritmilerin gelişebileceğini düşündürebilir.[48]

2.1.4.4. ST Segmenti

ST segmenti yer değiştirmesi miyokard iskemisi veya enfarktüsünü karekterize eder. İskemik bölgeler oldukça unstabildir ve yetersiz repolarizasyon nedeniyle hasarlı akım üretirler. Kokain, alfa-adrenejikagonistler, ergo alkaloidleri gibi vazokonstrüksiyona neden olan ajanlar EKG'de iskemi bulgusu verebilirler. Ayrıca derin hipotansiyon ve hipokside yaygın iskemi bulguları görülebilir.[49,50,51]

2.1.4.5. T Dalgası

Hiperpotaseminin erken bulgusu sivri T dalgasıdır. Anjiotensin reseptör blokerleri, potasyum tutucu diüretikler ve potasyum tabletlerinde önemli bir bulgudur.[52]

2.1.4.6. QT Aralığı

Uzamış QT aralığı kalbin her an bir ventriküler aritmiye girebileceğinin ön bulgusudur. Bu durum bazı miyokard hücrelerinin daha dirençli olmasından kaynaklanabilir. Repolarizasyon zamanı uzayan hücrelerde 'Erken After Depolarizasyon' (EAD) gelişebilir. Eğer bu depolarizasyon yeterli magnitüdde ise ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsade de pointes gelişebilir.

2.2. Zehirlenmelerde Temel Tedavi İlkeleri

Zehirlenmelerde uygulanan genel tedavininin amacı öncelikle yaşam desteğinin sağlanması; Zehirin emiliminin engellenmesini, vücuttan atılımının arttırılmasını, özgün antidot uygulanması ve yeniden maruz kalmanın önlenmesini kapsar.[26]

2.2.1. Emilimin Engellenmesi

2.2.1.1.Arındırma

Sağlık çalışanı, eldiven, maske ve gözlük kullanarak önce kişisel güvenliğini sağlamalıdır.

2.2.1.1.1. Deriye Bulaşmışsa

Hastanın tüm giysileri çıkartılır. Göbek, tırnak içleri, saçlar ve tüm beden su ve sabunla en az 30 dakika yıkanır. Basınçlı su ve krem kullanılmaz.

2.2.1.1.2. Göze Bulaşmışsa

Kontakt lensler çıkarılır, hemen yıkama işlemine başlanır. Her bir göz için en az 1 lt laktatlı ringer, serum fizyolojik ya da çeşme suyu ile en az 20 dakika yıkanır. Kornea zedelenmesi kuşkusu varsa göz kapatılmaz ve göz hastalıkları uzmanına gönderilir.

2.2.1.1.3. Solunum Yoluyla Bulaşmışsa

Hasta ortamdan uzaklaştırılıp oksijen verilmeli, hava yolu tıkanıklığı yapabilecek nedenler açısından izlenmelidir. İlerleyici hava yolu tıkanıklığının bulguları varsa erken entübasyon düşünülür. [53]

2.2.1.2.Ağız Yoluyla Alınmışsa;

2.2.1.2.1. Kusturma

Bilinen en iyi kusturucu ipeka şurubu olmasına karşın kolay bulunamaması ve kusturma sonrası gelecek aşamaları geciktirmesi nedeniyle artık önerilmemektedir. Alkali veya asit içeren kostiklerle zehirlenmelerde, kusmuş olanlarda, 6 aydan küçük çocuklarda, koma, stupor veya deliryum halinde, öğürme refleksi kaybolanlarda, pıhtılaşma bozukluğu olanlarda kusturma sakıncalıdır.[37]

2.2.1.2.2. Mide Yıkanması

Zehirlenme etkenininin uzaklaştırılmasındaki yararı tartışmalıdır. Zehir ağız yoluyla alındıktan sonra 1 saatten az süre geçtiyse, etkenin zehirleme gücü yüksekse, alınan miktarı toksikse ve aktif kömür etkeni bağlıyorsa mide yıkaması yapılabilir. Enterik kaplı, sürekli salıveren ya da mide boşalmasını geciktiren ilaçlar alındıysa daha geç dönemde de mide yıkanabilir veya yıkama tekrarlanabilir.[53] Mide yıkaması temel olarak hasta sol yan dekübit pozisyondayken erişkinde 36-44 french, çocuklarda 22-24 french tüple yapılmalıdır.[54]

2.2.1.2.3. 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. Yüzey alanı 950-3500 metrekare/gram (m^2/gr) olup moleküler ağırlığı 100-1000 dalton olan bileşiklere ilgisi fazladır.[55] Yüksek yüzey alanıyla alınan

ilacı bağlayıp emilimini engeller. Erişkinde 50-100 gr, çocuklarda 1-2 gr/kg ağız yoluyla veya nazogastrik sondayla verilir. Enterohepatik dolaşımını kesintiye uğratmak ve gastrointestinal sistemden emilmeye devam eden bazı etkenlerin uzaklaştırılmasını arttırmak amacıyla tekrarlayan dozlarda verilebilir.[56]

2.2.1.2.4. Katartikler

Bu ilaçlar dışkının kıvamının yumuşamasını ve istem dışı olarak hızlı bir şekilde atılmasını sağlayan ilaçlardır.[57] Magnezyum sülfat, magnezyum sitrat, sorbitol gibi katartikler kolayca sıvı-elektrolit denge bozukluğuna sebep olduklarından özellikle çocuklar ve yaşlılardaki zehirlenmelerde katartik kullanımı önerilmemektedir.[26]

2.2.1.2.5. Kolestiramin:

Anyon değiştirici bir reçine olan kolestiramin kalp glikozitlerinden dijitoksinin ortadan kaldırılmasını arttırır. Ayrıca aspirin, parasetamol gibi zayıf asidik ilaçları bağlayarak emilimini azaltır.[37]

2.2.1.2.6. Tüm Barsak İrrigasyonu

Ağız yoluyla veya nazogastrik sonda aracılığıyla 500 ml/saat olacak şekilde Polietilen glikol elektrolit-lavaj solüsyonunun (PEG-ELS), rektumdan temiz sıvı gelinceye kadar verilerek yapılan mekanik bir temizleme yöntemidir. Çok sayıda içilen zehirli maddeler, geç salınan farmasötik şekildeki ilaçlar, demir, lityum ve kurşun gibi aktif kömürün bağlayamadığı zehirlenmelerde etkili olduğu bildirilmektedir.[37]

2.2.1.2.7. Zorlu Diürez

Böbrekler aracılığıyla vücuttan atılan maddelerle olan zehirlenmelerde hastaların idrar çıkarması arttırılarak zehirin atılımı hızlandırılabilir. Bu işleme zorlu diürez denir. Bunun için normalde 0,5-2 ml/kg/saat olan idrar miktarı 3-8 ml/kg/saate çıkarılır.[42] Başarılı olabilmesi için alınan ilacın böbreklerden değişmeden atılması, plazma

proteinlerine bağlanma oranlarının yüksek olmaması ve dağılım hacminin düşük olması gibi bazı farmakokinetik özellikleri içermesi gerekmektedir[59](Tablo 2).

Tablo 2. Zorlu Diürezin Faydalı Olduğu Önemli Toksik Maddeler

Alkol	Atropin	Arsenik	Simetidin
Bromid	Digoksin	Etosüksimid	Terbutalin
A. falloides	indometazin	Kaptopril	
Lityum	Metil dopa	Pirimidon	
Paraquat	Prokain ainid	Ranitidin	

2.2.1.2.8. İdrarın Alkalinizasyonu

Fenobarbütal, salisilatla gibi zayıf asit özellikteki ilaçlar alkali pH'da atılırlar. Zehirlenmelerde 1-2 miliekuvalan/kilogram (mEq/kg) $NaHCO_3$ vererek idrar pH'sını alkalileştirip iyon tuzağı ile bu ilaçların atılımı arttırılır. Özellikle salisilat zehirlenmesinde etkilidir. Bu tedavi konjestif kalp yetmezliği ve akciğer ödemi gibi durumlarda sodyum yükünden dolayı tehlikeli olabilir

2.2.1.2.9. Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon

Alınan zehir 500 dalton ağırlığından daha fazlaysa ve proteine yüksek oranda bağlıysa hemodiyaliz çok az yararlıdır.[60] ABD 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.[61] Bu yöntemler invaziv işlemler olmasından dolayı yaşamı tehdit eden ve spesifik durumlarda kullanılmalıdır(Tablo 3).

Tablo 3. Diyalizle Uzaklaştırılabilen Maddeler

Barbitüratlar	Barbital, fenobarbital, amobarbital, sekobarbital, siklobarbital
Depresanlar, sedatifler ve tranklizanlar	Endantoin, Meprobamat, Etiklorvino, difenhidramin, eroin, paraldehit, kloralhidrat
Antibiyotikler	Aminoglikozidler, penisilin, vankomisin, ampisilin, karbenisilin, sülfonamid, sefalosporin, kloramfenikol, tetrasiklin
Alkoller	Metanol, etanol, izopropil alkol
Metaller	Arsenik, bakır, kalsiyum, demir, kurşun, civa, potasyum, sodyum, çinko
Analjezikler	Asetilsalisilik asit, fenasetin, asetaminofen, propoksifen
Antideprasanlar	Trisiklik aminler, amfetamin, MAO inh.
Endojen Toksinler	Amonyak, ürik asit, porfiria
Diğerleri	Mannitol, tiyosiyanat, anilin, sodyum klorat, Borik asit, digoksin, ergotamin, klorpropamid

2.2.2 Antidot Uygulaması

Zehirlerin etkilerini önleyen veya ortadan kaldıran kimyasal veya fizyolojik antagonistlere antidot denir.[37] Zehir emilmeden önce ya da çoğunlukla emildikten sonra etkinliğini ortadan kaldıran ilaçlardır. Her zehirlenmenin antidotu yoktur, olanlarda da antidotun uygulanma kurallarına uyulmalıdır(Tablo 4).

Tablo 4. Antidot Kullanıldığı Zehirlenmeler

Atropin	Organofosfat ve karbamatlı böcek öldürücüler Alfa2 agonistler, alzheimer ilaçları, pridostigmin bradiaritmi yapan ilaçlar, kolinerjik agonistler muskarin içeren mantarlar
Dikobalt EDTA	Siyanür
Botulinum antitoksini	Botulizm
Dantrolen	Malign hipertermi ve Nöroleptik malign sendrom
Desferrioksamin/Deferoksamin	Demir
Diazepam, midazolam	Stimulanlar, sedatif hipnotik yoksunluk sendromu
Dimerkaprol (BAL)	Arsenik, altın, kurşun, civa, bakır
DMSA (Succimer)	Kurşun ve diğer metal zehirlenmeleri
Biperiden, Difenhidramin	Ekstrapiramidal ilaç reaksiyonları
Digoksin bağlayan antikor	Digoksin, dijitoksin ve diğer kalp glikozidleri
Penisilamin	Bakır, kurşun, arsenik, cıva
Etanol	Metanol, etilen glikol
4-metil pirazol (fomepizol)	Etilen glikol, metanol
Flumazenil	Benzodiazepinler
Folinik asit	Metanol, metotreksat
Glukagon	Beta blokör, kalsiyum kanal blokörü
Kalsiyum disodyum EDTA	Kurşun, çinko tuzları
Kalsiyum glukonat	Oksalat, florür, hidroflorik asit, etilen glikol, kalsiyum kanal blokörleri, hipermagnezemi
Metilen mavisi	Methemoglobinemi
N-asetil sistein	Parasetamol, karbon tetraklorür
Nalokson hidroklorür	Opiyatlar
Oktreotit (sandostatin)	Ağızdan alınan antidiyabetikler
Pralidoksim	Organofosfatlı böcek öldürücüler
Protamin sülfat	Heparin
Piridoksin hidroklorür	Etilen glikol, izoniazid, gyromitrin mantarı
Sodyum bikarbonat	Etilen glikol, metanol, salisilat, trisiklik antidepresan, klorin gazı, hiperpotasemi, metotreksat, fenobarbital, kinidin, klorpropamid, klorfenoksi içeren ot öldürücüler
Tiamin	Etilen glikol, alkolizm (etanol)
K Vitamini	Varfarin, kemirgen öldürücü (rodentisid)

2.3. Antikolinerjik Toksidrom

Antikolinerjik toksik sendroma, asetilkolinin muskarinik reseptörlere bağlanmasını önleyen bir grup ilaç veya madde neden olur.[62] Antikolinerjik etkili

ilaçların emilimi barsak yoluyla, solunum yoluyla veya göz içi kullanım ile gerçekleşebilir. Kolinerjik blokaj mide boşalmasını geciktirdiği ve barsak hareketlerini azalttığından, hem ilacın emilimi hem de klinik etki süreleri uzar.[63] Muskarinik reseptörler bağlantılı oldukları G-proteinleri aracılığıyla voltaja duyarsız kalsiyum kanallarını (M_1, M_3 ve M_5 alt tipi), fosfolipazları (M_{1-5}), tirozin kinaz ($M_{1, 3, 5}$) ve adenilat siklazın ($M_{2, 4}$) aktivitelerini düzenlerler.[63] Muskarinik reseptörlerin bilinen 5 alt tipi pek çok dokuda kompleks bir karışım halinde bulunmalarına rağmen M_1 beyin ve ganglionlarda, M_2 kalpte, M_3 salgı bezlerinde, mide ve vasküler endoteliumda, M_4 akciğerler ve striatumda ve M_5 korteks ve hipokampusun belli bölgelerinde bulunmaktadır.[64] İlaçların antikolinerjik etkisi aynı zamanda periferal sempatetik regülasyonu da etkileyebilir. Çünkü ter bezlerinin ve bazı kan damarlarının sempatomimetik innervasyonu kolinerjik transmisyon aracılığıyla olmaktadır. Antikolinerjik blokajın santral etkileri; şuur durum değişiklikleri, ajitasyon, amnezi, anksiyete, ataksi, koma, yönelim bozukluğu, konuşma bozukluğu, sanrılar, aktivite artışı, letarji, nöbet, dolaşımsal kollaps, pupillerde genişleme ve solunum yetmezliğidir. Periferal etkiler; taşikardi, ritim bozukluğu, bronşiyal sekresyon azalması, yutma güçlüğü, barsak hareketlerinin azalması, ateş, hipotansiyon hipertansiyon, tükürük salgısında ve terlemede azalma, idrar retansiyonu ve vazodilatasyonu içerir.[4-6]

Antikolinerjik toksik sendromun nedenleri arasında TCA'lar, antihistaminikler, karbamazepin, atropin, skopolamin, antiparkinson ilaçlar, antipsikotikler, antispasmikler yer alır. Bunlardan başka boru otu ve güzel avrat otu gibi bitkilerde bulunur.

2.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Antikolinerjik toksik sendromun klinik belirtileri; pupiller genelde dilatedir fakat hafif genişlemiş veya küçük olarak da bulunabilir. Akomodasyon paralizisi bulanık görmeye neden olabilir. Pupiller ışığa nispi olarak zayıf cevap verir. Diğer antikolinerjik etkiler; ateş, ileus, flushing, taşikardi, aritmi, idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, bağırsak seslerinde azalma, myoklonus, koreatetoz, psikoz, işitsel ve görsel halusinasyonlar, konvülziyonlar ve komadır. En büyük problemlerden biri ajite deliryum gelişmesidir. Orta-ciddi düzeyde zehirlenen hastalar çok sıklıkla deliryum geliştirebilirler. Şüphecilik, işitsel ve görsel varsanılar hafif-orta düzeyde zehirlenme bulguları gösteren

hastalarda da izlenebilir.[65] Antikolinerjik ilaçlarla zehirlenen hastaların klasik klinik görünümünü ifade etmek için yarasa gibi kör, kemik gibi kuru, pancar gibi kırmızı, cehennem gibi sıcak ve zırdeli gibi terimler kullanılarak benzetmeler yapılmıştır.[3]

Antikolinerjik zehirlenmenin tanısı klinik bulgulara dayanır.[3] Tanı deliryum tremens veya akut psikiyatrik bozukluklar ile karışabilir. Deliryum tremens ve sempatomimetik zehirlenmeden ayrımda kuru deri ve barsak seslerinin yokluğu önemlidir. Akut psikiyatrik bozukluklarda taşikardi ve taşipne görülmesine karşın genellikle fizik bakı normaldir.[4,6]

EKG'de QRS uzaması, anormal iletim, dal bloğu, AV disosiasyon, atriyal ve ventriküler taşikardiler görülebilir. Sinüs taşikardisi en yaygın ritim bozukluğudur.[4,6] Antikolinerjik zehirlenmede laboratuarın tanıda katkısı sınırlıdır. Önemli olan klinik olarak tanıyı koyabilmektir. Tarama doğrulama için yararlı olabilir.

2.3.2.Antikolinerjik Zehirlenmeye Neden Olan İlaçlar

2.3.2.1. Antidepresan İlaçlar

Siklik antidepresanlar, 1960'dan 1980'lerin sonuna kadar major depresyonda, obsesif kompulsif bozuklukta, dikkat eksikliği hastalığında, gece idrar kaçırmada, kronik ağrı sendromlarında ve periferik nöropatilerin tedavisinde kullanılmaktaydı. Fakat TCA yüksek dozlarında kardiovasküler ve santral sinir sistemi (SSS) yan etkilerinin ortaya çıkmasıyla 1980'lerden sonra yeni siklik antidepresanlar kullanılmaya başlandı. 1993 ile 1997 yılları arasında İngiltere ve Galler'de zehirlenmeye bağlı ölümlerin % 95'i TCA'larla ilgilidir.[66] Hetero Siklik Antidepresan (HSA) ilaçların güçlerinin TCA ilaçlardan çok farklı olmadığı bildirilmektedir. Farmakokinetik özellikleri de TCA ilaçlarla benzerdir. Dağılım hacimleri geniştir ve hepatik metabolizma yolu ile elimine olurlar. Ayrıca bu ilaçların tedavi edici doz aralıkları geniştir.[67] Heterosiklik antidepresanlardan olan trazodone'nun belirgin antikolinerjik etkisinin olmaması, norepinefrin geri alımını etkilememesi diğer antidepresanlara göre kardiyotoksisitesinin çok daha az olmasına ve yaşlı hastalarda daha güvenle kullanılmasına sebep olduğu belirtilmiştir.[68,69] Ancak trazodone'nun kalp hastalığı

olduğu bilinen yaşlı bir hastada PR uzamasına yol açtığını ifade eden vaka sunumları da bildirilmiştir.[70]

2.3.2.2. Seratonin Geri Alım İnhibitörleri

SSRI grubu ilaçlar, norepinefrin veya dopamin geri alımını etkilemeden presinaptik serotonin geri alımını inhibe eden heterojen grup ilaçlardır. TCA ilaçlar kadar etkili olmasına rağmen antikolinerjik, antihistaminik ve kalp üzerine toksik etkilerinin daha azdır.[71,72] SSRI grubu ilaçlara bağlı zehirlenmelerde; sinüs taşikardisi, sedasyondan başka bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal bulgular görülür. Pupillerde genişleme, nöbet, ajitasyon, sanrılar, hipertansiyon ve hipotansiyonda sık görülen semptomlardandır.[73] EKG anormalliği nadiren görülür. SSRI tedavisi veya zehirlenmesinde atriyal fibrilasyon veya bradikardi gibi aritmilerle birlikte senkop görülebildiği de bildirilmektedir.[74] Diğer SSRI grubu ilaçlardan fluvoksaminin yüksek dozlarında sinüs brakidardisi, sitalopram yüksek dozlarında ise QRS genişlemesi yaptığı bildirilmiştir.[75]

2.3.2.3. Monoamino Oksidaz İnhibitörleri

Monoamin Oksidaz (MAO) enziminin iki tipi vardır.[2] MAO-A; norepinefrin, serotonin ve tiramin metabolizmasından sorumludur. MAO-B ise dopamine özgündür MAOI'leri MAO enzimini inaktive ederler. MAOI'leri gastrointestinal sistemden hızla ve tam olarak emilirler. Zirve ilaç düzeyleri alımdan 1-3 saat sonra görülür. MAOI ilaçlarla oluşan zehirlenmeye bağlı en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisidir. T dalga anormallikleri de nadir değildir. Ölüm genellikle çoklu organ yetmezliğine ikincil meydana gelmektedir.[3] Başlangıçta görülen semptom ve bulgular; baş ağrısı, ajitasyon, irritabilite, bulantı ve çarpıntıdır. Yüksek doz alımlarında şuur durum değişiklikleri, opistotonus, kas rijiditesi, terleme, göğüs ağrısı, hipertansiyon, ishal, sanrılar, ateş yüksekliği ve trismus görülebilir

2.3.2.4. Antipsikotik İlaçlar

Klorpromazinin 1950'de bulunuşundan evvel şizofreni hastaları barbitürat gibi sedatiflerle tedavi edilmekteydi. Antipsikotik ilaçlar, şizofreninin düşünce bozuklukları, duygusal yoksunluk, sanrılar ve delüzyonlar gibi bulgularını gerilettirdiler. Bununla birlikte birçok yan etkilerinin olduğu görüldü. En sık görülen yan etkisi ekstrapiramidal sendromdur (EPS). Bu sendrom bazen geri dönüşümsüz fakat nadiren hayatı tehdit edicidir. Günümüzde 20'den fazla antipsikotik ilaç kullanılmaktadır. Tipik antipsikotikler, D_2 reseptörlerine olan ilgilerine göre ya thioridazine ve klorpromazine gibi düşük potansiyelli ya da halloperidol örneği gibi yüksek potansiyelli olarak sınıflandırılırlar. Birçok atipik antipsikotikler serotoninin 5HT2A reseptörü üzerindeki etkisini engeller ve EPS oluşturma eğilimleri daha azdır.

Malign nöreleptik sendrom (NMS) yaşamı tehdit eden nörolojik acildir. Çoğunlukla D_2 reseptör antogonisti ile tedavi sırasında gelişir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastanın kliniğinde bilinç bozulması, kas rijiditesi, tremor, hipertermi, taşikardi, disritmiler, inkontinans görülebilir. Laboratuar bulgularında kas enzimlerinde artış, lökositoz, myoglobinüri, renal yetmezlik olabilir.[76] Tedavide sedasyon ve kas rijiditesi için benzodiazepinler kullanılır. Dantrolen ve bromokriptinin tedavide yeri kesinleşmemiş olsa da önerilir. Bromokriptin 2, 5-10 mg/kg 3-4 defa ağızdan verilir. Dantrolen 2, 5-10 mg/kg infüzyon olarak verilir.[77]

2.3.2.5. Antihistaminikler

Antihistaminikler klinik kullanımına 1940'larda başladı. Anaflaksi, rinit, üritiker gibi durumlarda yaygın olarak kullanıldı. ABD'de 6 yaş altı çocuklarda yılda 14000'den fazla antihistaminik toksikasyonu bildirilmektedir.[79] H_1, H_2, H_3 olmak üzere tanımlanmış 3 histamin reseptörü bulunmaktadır. H_1 reseptör antagonistleri klasik antihistaminiklerdir. Alerjik reaksiyonlarda kullanılırlar. H_2 antagonistlerinin asıl farmakolojik etkileri midenin asit salgısını azaltmaktır. H_3 reseptörler santral sinir sisteminde bulunur, etkileri bilinmemektedir.[78] H_1 reseptörleri SSS'de, kalp, vasküler yapılar ve havayollarında bulunur. H_1 reseptörlerinin uyarımı bronkokonstriksiyon yapar ve atriyoventriküler nod iletimini azaltır. H_2 reseptörleri mide mukozasında, H_3

reseptörleri SSS ve periferik sinir sisteminde bulunur. Birinci kuşak H_1 reseptör blokerleri aynı zamanda muskarinik reseptörleri de güçlü yarışmalı olarak baskılama özelliğinde olduğundan antikolinerjik sendroma yol açabilirler. Ek olarak antihistaminikler kortikal nöral iletimi kesintiye uğratarak sedasyon yapar ve nöbet aktivitesini artırırlar. Ayrıca hızlı sodyum kanallarını bloke ederek kalp iletimde gecikmeye sebep olurlar. Bu da kalp kasılmasında azalma ve QRS genişlemesi, QT uzaması ve torsade de pointese neden olabilirler.[78] H_2 reseptör antagonistleri simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidindir. Yüksek dozda H_2 reseptör antagonisti alımında şuur durum değişikliği en belirgin yan etkidir. Simetidinin hepatik oksidatif metabolizmayı baskılayıcı etkisi de bulunmaktadır.[78]

2.3.2.6. Antiparkinson ilaçlar

Dopaminerjik etkinliğin azalması sonucunda vücut, homeostazı saglamak için kolinerjik sistemde belirgin bir artısla dengeyi sağlamaya çalışır. Asetilkolin (Ach) etkinliğinde artış izlenir. Bu nedenle parkinson hastalığında özellikle titreme ve rijiditenin azaltılmasında antikolinerjik ilaçlar kullanılırlar (biperiden, bornaprin, benzatropin, orfenadrin, prosiklidin, triheksifenidil). Bu ilaçların bulguları arasında göz içi basınçta artıs, ağız kuruluğu, konstipasyon, idrar retansiyonu, ataksi ve hipertermi görülebilir.[79]

2.3.2.7. Kas Gevşetici ve Spazmolitik İlaçlar

Spazmolitikler çeşitli nörolojik durumlarda oluşan spastisiteyi ve ani kas kasılmalarını azaltmada kullanılmaktadır. Bunlara santral etkili kas gevşeticiler adı da verilir.[80] Bu ilaçlar arasında süksinilkolin, mivaküryum, roküranyum, panküranyum, atraküryum, veküranyum ve tübokürarin sayılabilir. Bu ilaçlar postsinaptik nikotinik asetilkolin reseptörüne nöromüsküler kavşakta bağlanır ve onun asetilkolin tarafından aktivasyonunu engeller. Pankuranyum gibi nondepolarize bloke edici ilaçlar M_2 tipi muskarinik reseptörleri bloke ederek antimuskarinik etkiler de oluştururlar. Vekuranyum dışındaki tüm kas gevşeticilerin kardiyovasküler yan etkileri mevcuttur özellikle siklobenzapirin yapı ve farmakolojik özellikleri açısından trisiklik

antidepresan ilaçlara benzediği için antikolinerjik yan etkilere sahiptir. Kardiyotoksik etkileri nedeniyle kardiyak aritmisi, kalp bloğu olan hastalara verilmemelidir.[80]

2.3.2.8. Bitkiler ve Mantarlar

Belladone alkoloidleri solanaceae ailesindendir ve güçlü antimuskarinik etkilere sahiptir. Bu bitkiler Amanita muskaria (fly agaric), amanita pantherina (panther mushroom), datura suaveolens (angel's trumpet), datura stramonium (jimson weed), solanum pseudocapsicum (jerusalem cherry). Boru çiçeği de denilen datura stramoniumun ayrıca halüsinojen etkileri de vardır. Ayrıca deli avrat otu (Folia Belladonnae/Herba Belladonnae) olarak bilinen bitkinin de antikolinerjik etkileri vardır.[81-84]

2.3.2.9. Antiepileptikler

Antiepileptiklerden özellikle karbamezepin sodyum kanalarını bloke eder. Ayrıca muskarinik ve nikotinik asetilkolin resetörlerini engeller. SSS'de adenozin reseptörlerinin bloke eder. Karbamazepin trigeminal sinirde sinaptik iletiyi baskıladığı için nöropatik ağrıda kullanılır. Bu etkilerinden dolayı karbamazepinin antikolinerjik, antiaritmik, antidepresan ve sedatif özellikleri vardır.[145,146]

Tablo 5. Antikolinerjik Etkili Major İlaçlar

Antidepresanlar	
Siklikler	Amitriptilin hidroklorid, imipramin hidroklorid, doxepin hidroklorid
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)	Fluoksetin, paroksetin, sertralin
Spesifik serotenerjik antidepresanlar	Mirtazapin
Antihistaminikler	
Ethalonaminler	Difenilhidramin, dimenhidrinat
Ethilenediaminler	Tripelennamin
Alkalaminler	Klorpheniramin
Piperazinler	Loratadin, meclizin, cetirizin
Phenothiazinler	Proklorperazin, promethazin
Antiparkinson ilaçlar	
Tropan	Benztropin mesilat
Piperidinler	Triheksiphenidil
Antipsikotikler	
Fenothiazinler	Klorpromazin, thioridazin, perphenazin
Nonpfenothiazinler	Klozapin, olanzapin, molindon, loksapin
Spazmolitikler	
Ksiloheksanecarboksilik asitler	Diclomine
Kuaternar ammonium	Methanthelin bromid
Belladonna alkaloidleri	
Tropaminler	Atropin, homatropin, scopolamin, hidrobromid
Pirolidinler	Glicopirrolat
Midriyatikler	
Fenilacetat	Ksilopentolat hidrochlorid
Pyridinler	Tropicamid
Kas Gevşeticiler	
Tricyclicler	Siclobenzaprin hidrochlorid
Etholaminler	Orphenadrin citrat
Bitkiler	
Datura türleri	D. stramonium (Jimson weed), D. candida (angel's trumpet)
Mandragora türleri	M. officinarum (mandrake)
Brugmansia türleri	B. suaveolens (angel's tear, maikoa), B. versicolor (angel's tear or angel's trumpet)
Amanita türleri	A. muscaria, A. Pantherina

2.4.Trisiklik Antidepresan İlaçlar

TCA'lar majör depresyon tedavisinde ilk kullanılan ilaçlardandır. İlk olarak 1957 yılında piyasaya çıkartılmıştır ve çağımızın hastalığı olan depresyon tedavisinde önemli bir boşluğu doldurmuştur. Bu ilaçlar depresyon tedavisinin yanı sıra migren proflaksisi, kronik ağrı sendromu, okul fobisi, gece idrar kaçırma, hiperkinezi ve uyku bozukluklarının tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Trisiklik antidepresanlar bu grup içerisinde ilk kullanıma giren ilaçlar olup diğer antidepresanlara (monoamino oksidaz inhibitörleri, geçici serotonin geri alım inhibitörleri) göre daha fazla toksik etkileri vardır.[85-87] Depresif mizaç üzerinde canlandırıcı etkileri olan trisiklik antidepresanlar diğer yandan şizoefektif bozukluklarda, antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanılması yararlı olabilmektedir. İlacın antikolinerjik yan etkileri çok güçlü olup, sedatif ve antaljik etkileride vardır. Türkiye'de en sık tercih edilen ilaçlardan biride amitriptilindir.

TCA'lar 3 aromatik halkadan oluşan kimyasal yapıya sahiptirler. Bunlar; yedi üyeli santral halka, dışta 2 benzen halkası ve santral halkaya bağlanmış aminopropil bölge zinciridir. TCA ilaçlar genellikle santral aromatik halka veya aminopropil bölge zincirindeki minör yapısal farklılıklara göre isim alırlar.[2]

Yağda erime oranları yüksek olmasından ötürü kan beyin bariyerini kolayca geçerler. Tamamına yakını karaciğerde oksidasyon yolu ile yıkılır % 5 kadarı böbrekten atılır. Gastrointestinal sistemden hızla emilirler. Fakat antikolinerjik etkiyle azalan barsak hareketleri ve asidik mide salgılarındaki iyonizasyona bağlı olarak emilimleri gecikebilmektedir.[2]

Tedavi dozunda zirve plazma düzeyleri 2-6 saattir. Karaciğerden ilk geçiş metabolizmalarının fazla olması sebebiyle, biyoyararlanımları sadece % 30-% 70'dir.

Klirensleri esas olarak hepatik sitokrom P450 oksidatif enzimlerine bağlıdır.[17,89]

Dağılım hacimleri de son derece geniştir (10–50 L/kg). Genellikle dokuda bulunan TCA düzeyi plazma düzeyinden 10-100 kat daha fazladır. Bu farmakokinetik özellikleri nedeniyle hemodiyaliz, hemoperfüzyon, periton diyalizi ve zorlu diürez yaklaşımlarını etkisiz kılar.[2]

Terapötik olarak siklik antidepresanlar seratonin ve/veya norepinefrin presinaptik olarak geri alımını inhibe ederek SSS'deki reseptörlerde bu nörotransmitterin miktarını

artırır. Bütün siklik antidepresanlar muskarinik asetilkolin reseptörlerinin kompetetif antagonistleridir. Bu etki sıklıkla antikolinerjik olarak adlandırılsa da temel olarak muskarinik etkilerden sorumludur. Çünkü bu ilaçlar, nikotinik reseptörlerdeki asetilkolin etkisini önlemezler. Santral antimuskarinik etkiyle; ajitasyon, deliryum, konfüzyon, amnezi, sanrılar, konuşma bozukluğu, ataksi, sedasyon ve komaya sebep olurken; periferik antimuskarinik etkiyle; pupillerde genişleme, görme bozukluğu, taşikardi, ateş, hipertansiyon, ağız içi ve bronş salgılarında azalma, kuru deri, ileus, idrar retansiyonu, artmış kas tonusu ve titremeye sebep olurlar.[88,89] Antimuskarinik etkiye bağlı gelişen bu bulgular destek tedavisi dışında özgün tedavi gerektirmezler ve hayatı tehdit etmezler. TCA'lar periferik ve santral postsinaptik histamin reseptörlerini baskılayarak SSS'de sedasyona sebep olarak koma oluşmasına katkı sağlarlar. Gama aminobutirik asit reseptör-A (GABA-A) antagonizması, nöronal Na+ kanal blokajı, santral antikolinerjik aktivite ve biyojenik aminlerin etkileri sonucu nöbet geliştiği düşünülmektedir. Periferik α1 adrenerjik reseptörleri antagonize ederek vazodilatasyon ve ortastik hipotansiyona neden olur. Membran stabilize edici etkisi terapötik dozlarda kardiyak ileti anormalliklerine neden olurken yüksek dozlarda hayatı tehdit edici kariyak toksisiteye neden olabilmektedir(Tablo 6).

Tablo 6. Sık Kullanılan Trisiklik ve Benzeri Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar	Yarılanma ömrü (saat)	Günlük doz (mg)
Amitriptilin	5-45	25-300
Klomipramin	15-60	25-300
İmipramin	5-30	25-300
Opipramol	6-9	50-300

Trisiklik Benzeri Antidepresanlar	Yarılanma ömrü (saat)	Günlük doz (mg)
Maprotilin	25-50	25-225
Trazodon	6-11	150-250
Mianserin	1-40	10-160

2.4.1. Trisiklik Antidepresanların Kalp ve EKG Üzerine Etkisi

TCA ilaçların kalp üzerine olan etkileri; voltaja bağlı Na+ kanal blokajı, voltaja bağlı K+ kanal blokajı, santral ve periferik α−adrenarjik reseptörlerin postsinaptik inhibisyonu ile gerçekleşir. Voltaja bağlı Na kanal blokajı sonucu ventriküler myokardda ve distal his purkinje sisteminde sodyum iyonlarının hızlı sodyum kanallarına olan hareketini bloke ederek, aksiyon potansiyelinin faz 0 depolarizasyonunu yavaşlatır ve kalp hızında artma, hiponatremi ve asidoza neden olur. İleti sistemindeki bozulmuş depolarizasyon ventrikül depolarizasyonu yayılımını yavaşlatır. Miyokardiyal dokuya Na girişinin bozulması, kasılmanın bozulmasına neden olur ve kalbin kasılma gücü azalır. Sodyum kanal blokajı sonucu PR ve QRS'in uzaması ve sağ aks sapması (RAD) olarak karşımıza çıkar. Elektriksel iletimde lokal değişiklikler sonucu yeni reentry yolların meydana gelmesi ventriküler ritim bozukluklarına eğilimi arttırır.[17,88,89]

Sinüs taşikardisi, Kontrolsüz bir çalışmada TCA yüksek doz alan hastalarda % 71 oranında gözlenmiştir. Sinüs taşikardisi TCA alımında sık karşılaşılsada ciddi bir zehirlenme göstergesi açısından yeterli değildir.[91,97,98]

Periferik α−adrenarjik reseptörlerin postsinaptik baskılanması sonucu, sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve pupiller daralma meydana gelir. Ortostatik hipotansiyon gelişimi sıklıkla refleks taşikardiyle ilişkilidir.[2]

Voltaja bağlı K+ kanal blokajı sonucu EKG'de QTc'de uzama ile kendini gösteren ritim bozukluğu oluşur.[2] Torsades de pointes'te, QTc uzamasına bağlı oluşan yaşamı tehdit eden ritim bozukluklarındandır ancak TCA zehirlenmelerinde nadiren görülür.[86] QT aralığı ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon zamanlarının her ikisini de kapsar. Normal QT süresi 0.33- 0.42 saniye arasındadır. QT aralığını uzatan diğer durumlar; elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi), Sınıf 1A antiaritmik ilaçlar (kinidin, disopiramid, prokainamid), sınıf3 antiaritmik ilaçlar (amiodoran, sotalol) sayılabilir. Ayrıca konjental uzun olduğu durumlar da vardır.

TCA zehirlenmesine bağlı uzayan QRS süresiyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. QRS süresinin 160 msn'nin üzerinde olması hem nöbet hem de ventriküler ritim

bozukluğu gelişme riskinin yüksek olduğunu, 100 msn ile 160 msn arasında olması nöbet riskinin orta düzeyde olduğunu, 100 msn'den küçük olması ise nöbet ve ventriküler ritm bozukluğu gelişme riskinin ihmal edilebilir olduğunu gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda TCA plazma seviyeleriyle nöbet ve ventriküler ritm bozukluğu arasında herhangi bir paralellik gösterilememiştir.[11]

QRS süresi ile TCA plazma seviyesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, plazma seviyesinin 1000 ng/ml üzerinde olmasıyla QRS genişliğinin 100 msn'nin üzerinde olmasının birbiriyle parelellik gösterdiği bulunmuş fakat QRS in 100 msn'nin altında olmasının tek başına güvenilir olmadığını savunmuşlardır.[99]

Yüksek doz TCA alan 18 ölümcül vakada yapılan bir çalışmada acil serviste rastlanan ilk bulguların koma, taşikardi, hipotansiyon, solunum depresyonu ve nöbet olduğunu QRS uzamasının ilk anda sadece % 28 olguda görüldüğünü belirtmişlerdir

Yapılan başka bir çalışmada TCA zehirlenmelerinde aVR derivasyonundaki terminal R dalgasının boyunun ve R/S oranının daha iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Geriye dönük yapılan çalışmada nöbet ve ritim bozukluğu ile aVR'deki R'nin boyunun 3mm'den yüksek olması karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak R dalgasındaki değişikliklerin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla % 81 ve % 73 olarak saptanmıştır**.**[42]

TCA ilaçlarla oluşan sağ aks sapmasını araştıran çalışmalarda yüksek doz alan hastalardaki QRS vektörünün derecesi hesaplanmış ve 130^{o}-270^{o} arasında olduğu görülmüştür (Sensitivitesi % 83-100, spesifitisesi % 63-98).[97]

Siklik antidepresanların toksik veya tedavi dozunda gelişen EKG değişiklikleri; tipine, plazma seviyesine, tedavi süresine, birlikte kullanılan ilaçlara, hastanın yaşına ve altta yatan kalp hastalığı öyküsünün varlığına göre değişir.[91] TCA zehirlenmelerinde 1mg/kg altında toksik kabul edilmezken, 10 mg/kg üzerindekiler hayati semptomlar oluşturabilir. Ölümlerin görüldüğü durumlar ise genellikle 1 gramın üzerindeki dozlardır.[95] TCA zehirlenmelerinde EKG anormalliği görülme oranının % 37 olduğu bildirilmiştir.[8] Yapılan bir çalışmada başlangıç EKG si normal olan kişilerde TCA kullanımıyla 2. derece blok görülme sıklığı % 0,7 iken başlangıç EKG sinde dal bloğu bulunanlarda TCA başlanmasıyla ortaya çıkan 2. derece blok görülme sıklığı % 9'a çıkmıştır.[92] Tedavi dozlarında bile nunsustained ventriküler taşikardi ve torsades de pointes gelişen olgular bildirilmiştir.[93,94] Bu nedenle TCA başlanacak olan hastalara

öncesinden bir EKG çekilmesinin ve ilaç süresince belirli aralılarla kontrol edilmesi gerekmektedir.

Siklik antidepresanlara bağlı mortalite ve morbiditeden birincil olarak sorumlu olan akut kardiyovasküler toksisitedir. ABD'deki zehirlenme merkezlerinin katılımıyla yapılan bir çalışmada;[100] TCA zehirlenmesiyle gelen hastaların EKG değerlendirilmesinde bazı merkezlerin QT aralığını, bazılarınınsa QRS genişliğini ön planda tuttukları gösterilmiştir. Bu bulgularının hesaplanmasında bazen uzman klinisyenler arasında bile ayrılıklar çıkabileceği vurgulanmıştır.

Tablo 7. Siklik Antidepresanların Farmakolojik Profili

Farmakolojik aktivite	Klinik	Tedavi
Postsinaptik histamin reseptör antogonisti	Sedasyaon	Destek tedavisi
Postsinaptik muskarinik reseptör antagonisti	Sedasyon, koma, ataksi, pupillerde genişleme, cilt kuruluğu, konfüzyon, nöbet, ajitasyon, sanrılar, ateş, taşikardi, hipertermi, ileus, idrar retansiyonu, tremor	Destek tedavisi
Postsinaptik α adrenerjik. reseptör antogonisti	Sedasyon, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, miyosis	Sıvı replasmanı Norepinefrin
Norepinefrin geri alım inhibitörü	Ajitasyon, pupillerde genişleme, terleme, taşikardi	Destek tedavisi
Serotonin geri alım inhibitörü	Sedasyon, pupillerde genişleme, refleks artışı, myoklonus	Destek tedavisi
Voltaja bağlı Na+ kanal blokajı	Kalp kasılma bozuklukları, ventriküler ektopi, hipotansiyon, EKG değişiklikleri, QRS genişlemesi, Brugada paterni	Sodyum bikarbonat Hipertonik salin Hiperventilasyon
Voltaja bağlı K+ kanal blokajı	Ventrküler ektopi, uzun QT, torsades de pointes	Magnezyum sülfat Kardiyak pacemaker

2.4.2.Trisiklik Antidepresan Zehirlenmesinde Tedavi

TCA zehirlenmesine gelen hastalara tedavide ilk yapılacak geniş lümenli bir damaryolu açmak EKG'sini çekip monitorize etmektir. Hastada idrar retansiyonunu engellemek için idrar sondası, barsak sesleri azalmışsa da nazogastrik sonda takılmalıdır.[2,88,89]

Eğer hastanın GKS 8'in altındaysa aspirasyon riskinden dolayı hasta entübe edilmelidir. Alımın ilk birkaç saati içindeyse sol dekübit pozisyonda gastrik lavaj yapılıp 1gr/kg aktif kömür vereilmelidir.

Tedavi genel tedavi uygulamalarının ardından oluşacak komplikasyonlara ve EKG bulgularına göre yönlendirilir. Sinüs taşikardisi yada birinci derece AV bloğu olan asemptomatik hastalara spesifik ilaç tedavisi gerekmez. TCA'ların asıl kardiyotoksik etkilerinin sodyum ve potasyum kanal blokajı üzerinden olması sebebiyle sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) ve hipertonik salin uygulanabilir. Bu tedavinin kalp kasılmasını arttırdığı ve ventriküler ektopileri baskıladığı gösterilmiştir. Bu yüzden QRS süresi 100 msn'den daha uzun olan, sıvı tedavisine dirençli hipotansiyonu ve ventriküler aritmileri olan hastaların 1–2 mEq/kg IV bolus NaHCO3 ile tedavi edilmeleri önerilmektedir.[2] Hasta iyileşinceye yada kan pH'sı 7,50-7,55 oluncaya dek hızlı IV puşeler halinde tekrarlanabilir. Devamlı $NaHCO_3$ IV infüzyonunda önerilen doz; 1 litre % 5 Dekstroz solusyonuna 100-150 mEq $NaHCO_3$ ekledikten sonra hastaya 2-3 cc/kg/saat IV infüzyon yapılmasıdır. $NaHCO_3$ tedavisine bağlı gelişebilecek komplikasyonlar alkalizasyon ve hipopotasemidir. Hipopotasemi geliştiğinde IV potasyum desteği verilmelidir.

Gelişebilecek ventrikül aritmilerin tedavisinde lidokain kullanılabilir. Torsade de pointes gelişirse 2 gr IV magnezyum sülfat verilir. Oluşabilecek bloklar tedaviye cevap vermezse kalp pili uygulanabilir. Gelişen aritmiler eğer hemodinamiyi bozarsa kariyoversiyon yapılabilir.

TCA zehirlenmesine bağlı ritim bozukluklarının tedavisinde, klas IA ve klas IC antiaritmik ajanlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve klas III antiaritmik ajanlar QT mesafesini uzatabileceğinden dolayı kontrendikedir.[53]

Sıvı ve $NaHCO_3$ tedavisine yanıtsız hipotansiyonda vazopressörler de kullanılabilir. Kullanılacak vazopressör ilaçlardan en etkili olanın norepinefrin (0,1 μg/kg/dk) olduğu belirtilmiştir.[119] Dopamin, TCA zehirlenmesine bağlı hipotansiyonun tedavisinde daha az etkilidir. Eğer kullanılacaksa en yüksek doz (10-20 μg/kg/dk) kullanılması tavsiye edilmektedir.[2]

Gelişebilecek bir nöbet aktivitesini durdurmak için diazepam ve lorazepam gibi benzodiazepinler kullanılabilir. Bu şekilde kontrol altına alınamayan nöbetlerde fenobarbital (15–20 mg/kg) kullanılabilir. IV yolla hızlı verilen diazepamın hipotansiyon ve solunum baskılaması gibi yan etkilerine dikkat etmek gerekir. TCA zehirlenmelerinde fenitoin kullanıldığında, fenitoinin kendisinin ritim bozukluğu oluşturma etkisinin olabileceği ve ventriküler taşıkardi insidansını arttığı

gösterilmiştir.[102] TCA zehirlenmelerinde flumazenil kullanımı da sakıncalıdır. Bazı olgu sunumlarında flumazenilin GABA reseptör kompleksinin benzodiyazepin bağlayan bölgesini inhibe ederek nöbet geçirme oranını arttırdığı saptanmıştır.[103,104]

TCA zehirlenmelerinin spesifik bir antidotu bulunmamakla birlikte literatürde yeni antidot geliştirmeye yönelik çalışmalar bildirilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda nitrik oksit sentetaz inhibitörü L-NAME ′ nin TCA zehirlenmelerine bağlı oluşan hipotansiyonu etkin olarak geri çevirdiği gösterilmiştir.[103,104]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İleriye dönük olarak yapılan çalışmamıza fakülte etik kurul onayı alınarak 02/Haziran/2010-01/Haziran/2011 tarihleri arasında antikolinerjik zehirlenme tanısıyla acil servise başvuran 17-78 yaş arası 44 hasta değerlendirildi. Fakülte etik kurulunun onayladığı çalışmaya dair onam formlarını okuyup kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait demografik ve ilaç bilgileri, klinik ve vital bulgular, zehirlenme bulguları, EKG ve toksikolji laboratuarı verileri, başvuru tarihi, izlem süresi bilgi formunda kayıt edildi(Ek-1).

Hastalar 3 grupta değerlendirildi.

Grup 1: Kan örneğinde ilaç bulunamayanlar hastalar (n=22)

Grup 2: Kan örneğinde trisiklik antidepresanlardan amitriptilin bulunan hastalar (n=10) Hastalarda 300 ng/ml altı tedavi dozu kabul edildi. Hastaların hepsinde toksik dozda amitriptilin tespit edildi.

Grup 3: Kan örneğinde diğer antikolinerjik ilaçlar (antipsikotik ilaçlar, antihistaminik ilaçlar, antiparkinson ilaçlar, belladon alkaloidleri, kas gevşetici, antiepileptik ve spazmolitik ilaçlar) bulunan hastalar ise (n=12) olarak değerlendirildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri

1. Antikolinerjik olmayan ilaçlarla zehirlenen hastalar
2. 17 yaşından küçük hastalar
3. EKG bulgularını ve şuuru bozabilecek ek hastalığı olan hastalar (elektrolit bozuklukları: hiponatremi, hipernatremi, hipomagnezemi, hipokalemi, hipokalsemi, hiperkalsemi, SSS hastalıkları, konjenital sendromlar, hipotermi, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği)

Çalışmaya aldığımız hastalar başvurduğunda onam formunu okuyup imzaladıktan sonra hasta bilgi formu üzerindeki veriler kayıt altına alındı. Tüm hastalara standartlara uygun zehirlenen hastaya yaklaşım protokolü uygulandı. Havayolu, solunum ve dolaşım desteği açısından değerlendirilip uygun dekontaminasyon uygulamaları yapıldı.

Hastalara standartlara EKG cihazı ile 25mm\sn hızla çekilen seri EKG'lerle kalp hızı, ritm, QRS mesafesi, aVR derivasyonundaki R dalgası amplitüdü, QTc oranları hesaplandı. Kalp hızı; normal sinüs ritmi, sinüs taşikardisi (≥100) şeklinde

gruplandırıldı. QRS mesafesi; normal ve uzamış (≥100 msn) olarak ayrıldı. aVR derivasyonundaki R_{aVR} ≥3 mm olması anlamlı kabul edildi. QT süresi; Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan bölgenin ölçümüyle hesaplandı.[41] Normal değeri 0,33-0,42 saniye kabul edildi. Sinüs taşikardisindeki hastaların QTc'nin hesaplanmasında Bazett Formülü[42] 'QTc: QT / √RR' kullanıldı.

İlaç Düzeyi Çalışma Prensibi

İlaç tespiti ve seviyesinin değerlendirilmesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ç.Ü.T.F.) adli toksikoloji laboratuarında yapıldı. Adli toksikoloji laboratuarına gönderilen kan örnekleri Oasis MCX (3 cc, 60 mg) katı faz ekstraksiyon kartuşları kullanılarak hazırlandı. Ekstraksiyon işlemi sırasında asidik ve nötral ilaçlar ile bazik ilaçlar ayrı ayrı alınarak genel ilaç taraması yapıldı. Ekstrakte edilen örnekler Agilent marka 6890 Gaz kromatografi ve 5973 Kütle spektrometresinde analiz edildi. Yapılan genel taramada tespit edilen trisiklik antidepresan ilaçlar için standart maddeleriyle kalibrasyon eğrileri çizilerek miktarsal tayin yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde t testleri, tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann Whitney U, Kruskall Wallis ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Kesikli değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama±standart sapma (ort±ss), medyan (min-max), n (hasta sayısı) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Analiz sonuçlarına göre p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel verilerin analizinde "SPSS for Windows" paket programının 18.0 numaralı türü kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya aldığımız hastaların tümü özkıyım amacıyla ilaç almıştı. Çalışma süresince 31'i kadın 13'ü erkek, yaş ortalaması 33,46±16,2 olan toplam 44 hasta değerlendirildi (tablo 8).

Tablo 8. Çalışmaya Alınan Hastaların Demoğrafik Verileri

Cins	**N (%)**	**Yaş Ort±Sd (min-max)**
Erkek	13 (29,5)	33,46±16,2 (17-78)
Kadın	31 (70,5)	27,26±11,08 (18-62)
Toplam	44 (100)	29,09±12,96 (17-78)

Hastaların acil servise geliş süreleri ortalama 3,31±1, 29 saat idi. Hastaların büyük çoğunluğunun (%90,9) başka bir sağlık kuruluşundan sevkli geldi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların EKG bulguları incelendi. Acil servise başvuru anında sinüs taşikardisi olan hasta sayısı 31 (% 70,5) olarak saptandı. QRS süresi 100 msn üzerindeki olan hasta sayısı 2 (% 4,5), aVR derivasyonunda $R_{aVR} \geq 3$ mm görülen hasta sayısı 5 (% 11,4) olduğu görüldü. Hastalarda ventriküler ektopik vuru haricinde ventriküler ritm bozuklukları görülmedi. Bir hastada kısa süreli supra ventriküler taşikardi izlendi. QT mesafesi ≥42 msn olan hasta sayısı 28 (% 63,6) bulundu. Hastaların çıkış EKG'leri ile karşılaştırıldı. Tüm hastaların çıkış QT mesafesi normal sınırlara inmişti (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların EKG bulguları

		n (%)	Toplam n (%)
QT	**<42 msn**	16 (36,4)	44 (100)
	≥42 msn	28 (63,6)	
aVR	**Var**	5 (11,4)	44 (100)
	Yok	39 (88,6)	
QRS genişlemesi	**≥100 msn**	2 (4,5)	44 (100)
	< 100 msn	42 (95,5)	
Geliş kalp hızı	**≥100 atm/dk**	31 (70,5)	44 (100)
	<100 atm/dk	13 (29,5)	

Çalışmamıza aldığımız hastaların acile geldiğinde alınan kan örnekleri ilaç tespiti ve seviyesi için toksikoloji laboratuarına gönderildi. Hastaların 22'sinin (% 50) kanında herhangi bir antikolinerjik ilaç tespit edilemedi. Hastaların 10 (22,7) tanesinin kan örneğinde amitriptilin bulundu. Tüm hastalar içinde en sık karşılaşılan etkendi. Kalan 12 hastada ise çeşitli antikolinerjik ajanlar bulundu(Tablo 10). Bunlar içerisinde en sık karşılaşılan antiepileptik ilaçlardan karbamezepindi. Tespit edilen diğer ilaçlar antidepresanlar (sitolopram), antipsikotikler (olanzapin) ve antihistaminiklerdi (klorfeniramin).

Tablo 10. **Hastalarda Tespit Edilen İlaçlar**

İlaç	**n (%)**
Grup 1	22 (50)
Grup 2	10 (22,7)
Grup 3	12 (27,3)

Hastaların tespit edilen ilaçlara göre GKS değerleri karşılaştırıldığında 1. Grubun ortalama GKS değeri 13,86±2,1; 2.grubun GKS değeri 10,40±3,3 ve 3. grubun GKS

değeri 13,58±2,9 olarak bulundu. Amitriptilin alan hastalarda GKS değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p<0,05).

Çalışmaya alınan hastaların geliş kalp hızları karşılaştırıldığında 1. grup 111, 64±25,1; 2. grup 129,30±13,3; 3. grup ise 113,17±24,9 olarak bulunmuştur ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0, 05) (şekil 1).

Hastaları geliş QT değerleriyle karşılaştırdığımızda 1.grup 41,77±3,3; 2.grup 44,80±2,5; 3.grup 42,17±4,1 olduğu belirlendi. Gruplar arasında geliş QT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0, 05) (şekil 2).

Antikolinerjik zehirlenmeyle gelen hastalara uygulanan $NaHCO_3$ miktarlarına baktığımızda 1.gruba 104,5±89, 2. gruba 181,0±113,7 ve 3. gruba 94,2±95,0 mEq uygulandığı görüldü. Bu veriler istatiksel olarak anlamlı değildi. (p>0, 05) Hastanede kalış sürelerine bakıldığında hastaların % 50'sinin 1 günden az kaldığı görülmüştür. Gruplara göre kıyaslandığında 1. grup 1,5±1,3; 2. grup 1,5±0,7; 3. grup 1,33±0,6 olduğu tespit edildi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0, 05) (Tablo 11).

Tablo 11. Saptanan İlaç ile Klinik ve Bulgular

	GKS Ort±Sd (min-max)	**KALPHIZI GELİŞ Ort±Sd (min-max)**	**KALPHIZI ÇIKIŞ Ort±Sd (min-max)**	**GELİŞ QT Ort±Sd (min-max)**	**ÇIKIŞ QT Ort±Sd (min-max)**	**NAHCO3 Ort±Sd (min-max)**	**KALIŞ SÜRESİ Ort±Sd (min-max)**
Grup 1	13,86±2,1 (8-15)	111,64±25,1 (76-160)	76,45±11,1 (60-98)	41,77±3,3 (36-49)	36,73±1,7 (35-39)	104,5±89,3 (0-29)	1,5±1,3 (1-7)
Grup 2	10,40±3,3 (6-15)	129,30±13,3 (115-152)	80,60±11,6 (62-96)	44,80±2,5 (40-49	37,30±1,7 (35-40)	181,0±113,7 (0-40)	1,5±0,7 (1-3)
Grup 3	13,58±2,9 (6-15)	113,17±24,9 (72-148)	76,92±12,8 (57-100)	42,17±4,1 (36-49)	36,58±1,2 (34-38	94,2±95,0 (0-28)	1,33±0,6 (1-3)
Toplam	13,0±2,9 (6-15)	116,0±23,6 (72-160)	77,52±1,5 (57-100)	42,57±3,5 (36-49)	36,82±1,2 (34-40)	119,1±100,4 (0-290)	1,45±1 (1-7)

Hastaların EKG'lerinde değerlendirilen diğer bir önemli kriterde aVR'de R dalgası büyüklüğüydü. Çalışmamıza aldığımız 44 hastanın 5 tanesinde R dalgası amplitüdünde artma görülmüştür (% 11). Bunların 3 (% 60) tanesi 1.grupta, 2 (% 40)

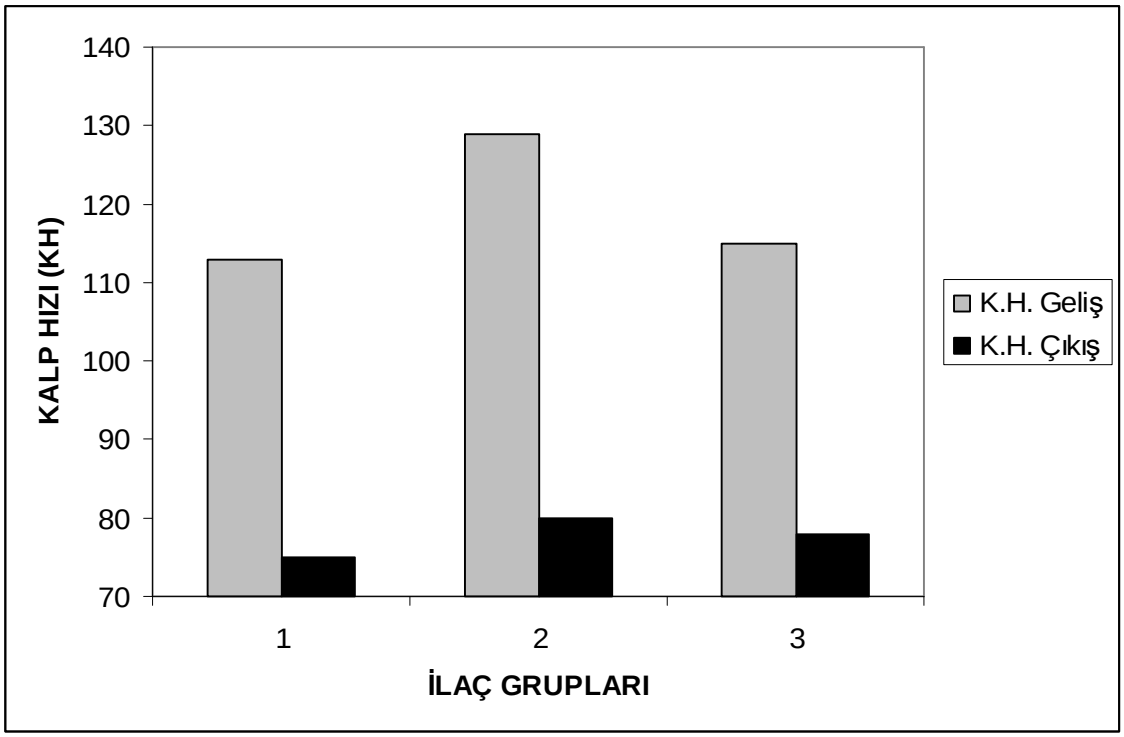
tanesi ikinci grupta görülmüştür(Tablo 12). İlaçlara göre analizi yapıldığında ilaca göre aVR paterni istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Antikolinerjik zehirlenmeler tanısı ve kalp etkileniminin belirlenmesinde QRS uzaması önemli bir bulgudur. Çalışmamıza QRS süresi 100 msnden uzun 2 hasta vardı. Alınan ilaç çeşidi ve QRS süresi karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

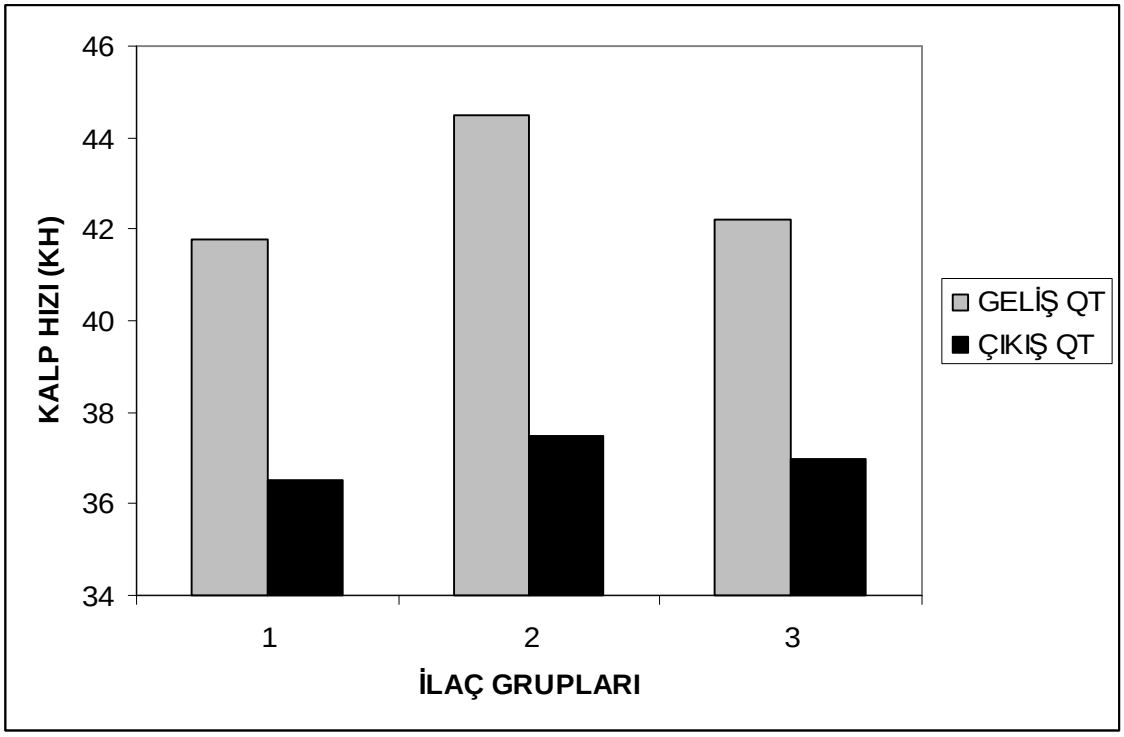
Çalışmamızda bir hastada aspirasyon pnömonisi gelişti ve yedi gün acil serviste yatırılarak tedavi edildi.

Tablo 12. İlaçların QRS ve aVR üzerine etkisi

	QRS UZAMASI n (%)		**aVR' de R/S paterni n (%)**	
	≥100 msn	**<100 msn**	**VAR**	**YOK**
Grup 1	22 (52)	0 (0)	3 (60)	19 (48)
Grup 2	9 (21)	1 (50)	2 (40)	8 (20)
Grup 3	11 (26)	1 (50)	0 (0)	12 (32)
Toplam	42 (100)	2 (100)	5 (100)	39 (100)



Şekil 1. İlaç Gruplarının Geliş ve Çıkış Kalp Hızlarına Etkisi



Şekil 2. İlaç Gruplarının Geliş ve Çıkış QT Değerlerine Etkisi

5. TARTIŞMA

Zehirlenmeler dünyada ve ülkemizde karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. Zehirlenmelerin büyük çoğunluğunda özkıyım amacıyla alınan maddeler içermektedir. Özkıyım oranları ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ters orantılıdır. Japonya, Almanya, Finlandiya, İsviçre'de 25\100.000, ABD ve İngiltere'de 12\100.000 seviyelerindedir.[107] Özkıyım ABD'de yılda 30000 ölümden sorumlu olup özellikle 15-24 yaş grubunda en sık ölüm sebepleri arasında 3.sıradadır.[108,109]

Ülkemizde Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) kayıtlarına göre genel populasyonda özkıyım oranı 2-3/100.000 düzeylerinde olup 15 yaş üzerinde bu oran 4,3/100.000 seviyelerine çıkmaktadır. Ancak ülkemizde bu oranlar resmi değerler olup gayriresmi olgularında eklenmesiyle bu oranın bir miktar daha artacağı düşünülmektedir.[110]

Dünyada farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda, acil servise başvuran olgular içinde zehirlenme olgularının oranlarında farklılıklar görülmektedir. Örneğin İngiltere ve ABD'de yapılan çalışmalarda % 1,[111] % 8,[112] % 1,7,[113] % 29,7[114] gibi oranlar bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bazı bölgesel çalışmalara baktığımızda acil servise başvuran zehirlenme olgularının oranları; Özköse ve arkadaşlarının[115]Ankara'da çalışmada % 0,7; Göksu ve arkadaşlarının[116] Gaziantep'te yaptığı çalışmada % 0,7; Yavuz ve arkadaşlarının[117] Isparta'da yaptığı çalışmada % 1,2; Erdamar ve arkadaşlarının[118] Hacettepe Üniversitesinde yaptıkları çalışmada % 0,8; Bursa'da yapılan bir çalışmada[119] % 1,5 olarak tespit etmişlerdir.

Yavuz ve arkadaşlarının[117] yaptığı çalışmada, % 80,1'i ilaçla, % 13,5'i insektisitlerle % 1,8'i etil ve metil alkolle oluştuğunu ve ilaca bağlı zehirlenmelerde antidepresanların oranı değişiklik göstermekle birlikte analjezikler ile beraber ilk 2 sırada olduğu belirlemişlerdir.[117,120]

Daha önce yapılan çalışmalarda, özkıyım amacıyla ilaç alan hastaların yaklaşık yarısının, alımı izleyen iki saat içinde acil servislere başvurdukları görülmektedir. Ülkemizde yapılan iki çalışmada, ilk iki saat içinde acil servise başvuran hasta oranları % 50 ve % 55 olarak saptanmıştır.[28,121]

Bizim yaptığımız çalışmada hastaların başvuru süreleri ortalama 3,3 saat olarak bulunmuştur. Hastaların % 27,3 ilk 2 saat içinde, % 72,4 2 ile 6 saat içinde acil

servisimize başvurmuştur. Hastaların çoğunluğu iki saatten uzun bir sürede başvurmuştur. Bu durum hastaların önemli bir kısmının (% 90,4) başka bir sağlık kuruluşundan sevkli olarak gelmiş olmasıyla açıklanabilir.

Yaş aralıklarına göre zehirlenme olguları incelendiğinde zehirlenmelerin çoğunlukla genç yaş grubunda olduğu görülmektedir. Koçak ve arkadaşlarının Adana'da yaptığı çalışmada[120] zehirlenme nedeniyle başvuran kadın hastaların yaş ortalaması 20, erkeklerin yaş ortalaması 29 idi. Zehirlenmeler ile ilgili bir çalışmada zehirlenen hastaların % 64'ünün 25 yaşın altında olduğu, kadınların yaş ortalamasının 25, erkeklerin yaş ortalamasının ise 27 olduğu,[29] başka bir çalışmadaysa olguların 15-24 ve 25-34 yaş aralıklarında yoğunlaştığı saptanmıştır.[122]

Bizim çalışmaya aldığımız hastaların yaş aralığı 17-78 olup, yaş ortalaması 29,09±12,96 idi. Yaş ortalaması erkeklerde 33,46 ±16,28, kadınlarda 27,26 ±11,08 bulunmuştur. Bulduğumuz sonuç daha önceki çalışmalara benzemektedir.

Cinsiyete göre özkıyım oranlarının araştırıldığı birçok çalışmada, kadınların erkeklere göre iki ila beş kat daha fazla özkıyım girişiminde bulundukları saptanmış olmasına rağmen ölümle sonuçlanan girişimlerde erkeklerin kadınlardan üç kat fazla olduğu görülmüştür.[28,123-125]

Bizim yaptığımız çalışmada önceki sonuçlara benzer şekilde hastaların % 70,5'inin kadın, % 29,5 erkek olduğu görülmüştür. Bulduğumuz sonuçta kadın erkek oranı 2,3'tür.

Zehirlenmelere en sık neden olan ilaçlardan birisi antidepresanlar olmakla birlikte antidepresanlar içerisinde en çok karşılaşılan ilaçlardan biriside TCA'lardır.

Dicle üniversitesinde 2003 yılında Özdoğan H. yapmış olduğu tez çalışmasında zehirlenmeye neden olan ilaçlar arasında ilk sırada (% 18,1) ile antidepresanlar yer almaktaydı. Antidepresan ilaçlarında % 10,9'luk kısmını amitriptilin oluşturmuştur.[127] ABD'de tüm zehirlenmelerin içinde sedatif, hipnotik, antipsikotik ilaçlar % 10,5, antidepresan ilaçlarla zehirlenmeler % 8,1 oranında görülmektedir.[2]

ABD'de TCA'larla zehirlenmelerde en fazla oranda amitriptilin, (% 40) sonra imipramin ve doksepinin aşırı dozda alındığı bildirilirken,[2] Hollanda'da TCA zehirlenmelerinde en fazla oranda klomipramin ardından, amitriptilin ve maprotilinin aşırı dozda alındığı bildirilmiştir.[128] İsviçre'deyse antidepresan zehirlenmelerinde en fazla oranda trimipramin ardından amitriptilin zehirlenmesi görüldüğü

bildirilmektedir.[129] İngiltere de 1987–1992 yılları arasında antidepresan ilaçların yüksek doz alımı nedeniyle ortaya çıkan bütün ölümlerin % 80'inden fazlası amitriptilin ve doksepin sebep olmuştur.[130] Benzer şekilde Rostetstol ve arkadaşları[131] trisiklik antidepresanlardan amitriptilin ve doksepin'in Norveç'te en yaygın kullanılan antidepresanların olduğu ve ayrıca bu iki antidepresanın zehirlenme ile birlikte ölümlere yol açtığının bildirdiler. Henry ve arkadaşları sadece antidepresanlardan kaynaklanan 3604 ölümün çoğunluğunun (% 70,95) amitriptilin ve doksepin'den kaynaklandığı bildirirmişlerdir.[132]

Bizim yaptığımız çalışmada hastaların 12 tanesinin kan örneğinde antidepresan ilaç saptandı. Bu hastaların 10 tanesinin kan örneğinde amitriptilin saptanandı. İkinci sıklıkta tespit edilen ilaç % 13,6 ile antiepileptikler idi. Bu grupta karbamazepin en sık rastlanan antiepileptik ilaç idi. Daha sonra antipsikotikler ve antihistaminikler görülmüştür.

Hastaların % 50'sinin kan örneğinde antikolinerjik etkili herhangi bir ilaç tespit edilemedi. Kan örneğinde ilaç tespit edilemeyen hastaların % 27,2'si antikolinerjik zehirlenmeye yönelik herhangi bir tedavi almadan sadece acil serviste takip edilip taburcu edilirken, kalan % 72,8'i ise antikolinerjik zehirlenme klinik bulguları olduğu için buna yönelik tedavi edildi. Hastaların % 50'sinin kan örneğinde herhangi bir antikolinerjik etkili ilaca rastlanılamaması, büyük çoğunluğunun (% 90,4) geldiği sağlık kurumunda uygun ve yeterli dekontaminasyon (kusturma, mide yıkama, aktif kömür) yapılmış olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, zehirlenme olgularında hastaların ifadeleri güvenilir olmayabilir. Önemli olan hastanın klinik durumudur. Antikolinerjik zehirlenme bulgusu olan hastalara da uygun tedavi yapılmalıdır. Yaptığımız çalışmada grupların hiçbirinde ölüm görülmemiştir.

Amitiptilin zehirlenmesinde yarım saat sonra semptomlar başlar ve ciddi komplikasyonlar ilk altı saatte ortaya çıkabilir. En sık beyin ve kalp etkilenir.[133] Antidepresanlar ve antipsikotikler ile zehirlenmelerde hastaların bilinç durumunda değişikler olabilir. GKS bilinç durumu değerlendirmede çok önemli bir yöntemdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada acil servise zehirlenme ile getirilen hastalarda ise bilinç kaybı oranının % 5 olduğu bildirilmiştir.[37] Arranto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antidepresan zehirlenmelerinde ortalama GKS skorunu 11 olarak bildirilirken,[121] başka bir çalışmada antidepresan ilaç ile zehirlenen hastaların ortalama

GKS skoru 14 olarak bulunmuştur.[15] Ayrıca antidepresanlarla zehirlenmelerde TCA ilaçlarla zehirlenen hastaların GKS'nın 10 ve 10'un altında olma yüzdesi diğerlerine göre daha fazla olarak bulunmuştur.[133]

Bizim yaptığımız çalışmada kanında ilaç tespit edilemeyen hastaların ortalama GKS 13, 8, amitriptiline tespit edilenlerde 10,4, diğer antikolinerjik ilaçları alanlarda 13,5 bulunmuştur. Sonuçlar önceki yapılan çalışmalara benzemektedir. İkinci grupta bulunan hastaların GKS değeri diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p<0, 005).

GKS un 8'in altında olması endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonu gerektirebilir ve ciddi komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlar. TCA alımının ardından ilk 6 saat içinde ciddi toksidrom görülebilir. Koma, kardiyak ileti gecikmesi supraventriküler taşikardi, hipotansiyon, solunum depresyonu, ventriküler erken vuru, ventriküler taşikardi ve nöbet birbirinin takip eder.

Çalışmamızda GKS 10 ve altında 25 hasta görülmüş ve bu hastalardan 4'ünün entübasyon ihtiyacı olmuş ve 1 hasta nöbet geçirmiştir. Bu hastalarda çeşitli ritm bozuklukları gözlemlenirken hiçbirinde ölümcül aritmi görülmedi.[134,135]

Antikolinerjik ilaçların postsinaptik muskarinik reseptör antagonizması etkilerinden dolayı gelişen klinik durumlardan birisi nöbet geçirmedir. Bazı çalışmalarda ciddi antidepresan zehirlenmelerinde konvülziyon oran % 4–24 olarak bildirilmiştir.[10] Antikolinerjik ilaç zehirlenmelerinde nöbet görülme yüzdesi Whyte ve arkadaşlarına göre % 3,5, Liebelt ve arkadaşlarına göre % 20, Foulke ve arkadaşlarına göre ise % 25 iken,[10,133] başka çalışmalarda % 12,1 ve % 13 olarak bildirilmektedir.[15,132] Bizim çalışmamızda öncekilere benzer şekilde 2 hastada (% 4,5) nöbet görüldü.

Kantitatif plazma antidepresan düzey ölçümü uzun dönem ilaç tedavisi alan hastalarda yararlı olabilmesine rağmen, acil tıp hekiminin klinik değerlendirme ve tedaviye yönlendirme açısından çok etkin olmayabilir. Hastanın kliniği her zaman plazma seviyesiyle bağlantılı olmazken genellikle ölçülen plazma seviyesi 1000 ng/ml üzerinde olanlar kardiyotoksisite ve nöbet açısından daha risklidir.[135] Tersi olarak 1000 ng/ml üzerinde olan hastalarda herhangi bir toksisitede gelişmeyebilir. Tedavi dozu olan 300 ng/ml altındaki durumlarda nadiren zehirlenme gelişir. Bu durumlarda hastanın mevcut klinik bulgularını açıklayacak başka durumların araştırılması gerekir. TCA

plazma düzeyinin 1000 ng/ml olması ve QRS genişliğinin 100 msn den büyük olmasıyla paralel olarak artış gösterdiği belirtilmiştir.[136,137] Fakat Braithwaite ve arkadaşları[138] nöbet ve kalple ilgili komplikasyonların (ileti ve ritm bozuklukları) 773 ng/ml ve 571 ng/ml gibi düşük olduğu seviyelerde bile oluştuğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Braithwaite ve arkadaşları aynı çalışmada; TCA serum seviyeleri belirgin yüksek hastalarda da (örneğin 3600 ng/ml'de) nöbet veya kalp etkilenmesine ait bulguların bulunmayabileceğini göstermişlerdir. Boehnert ve Lovejoy'un[11] yaptığı çalışmasında da TCA plazma seviyeleriyle nöbet ve ventriküler ritm bozukluğu arasında herhangi bir paralellik bulunamamıştır[11] Amitriptilin toksikokinetiğinin araştırıldığı benzer çalışmalarda kişiler arasında amitriptilin ve metabolitlerinin konsantrasyonunun geniş bir dağılım olduğundan sadece trisiklik antidepresan konsantrasyonu baz alınarak prognozun belirlenmesinin mümkün olmadığı bildirilmiştir[136]

Bizim yaptığımız çalışmada kanında amitriptilin tespit edilen hastaların amitriptilin düzeyi ortalaması alındığında 1750±1100 ng/ml bulunmuştur. Bulunan en düşük değer 800 ng/ml en yüksekse 3500 ng/ml saptanmıştır. Çalışmaya aldığımız düzeyi 800 ng/ml ve 3500 ng/ml olan her iki hastanın geliş GKS değerinin 6 olduğu ve her ikisinin de entübe edilerek takip edildiği görülmüştür. Buna rağmen yine düzeyi 2800 ng/ml olan bir hastanın hiçbir tedaviye ihtiyacı olmadan sadece takip edilerek 1 gün içinde taburcu edilmesi önceki çalışmalardaki gibi klinik bulguların toksik dozdan bağımsız olduğunu göstermiştir.

TCA zehirlenmelerinde EKG anormalliği görülme oranının % 37 olduğu bildirilmiştir.[8] TCA zehirlenmesi olan hastalarda en sık görülen EKG değişikliğinin sinüs taşikardisi olduğu bilinmektedir.[2,137] Yapılan bir çalışmada TCA aşırı doz alan hastalarda % 71 sinüs taşikardisi gözlenmiştir. Sıklıkla tespit edilmesine rağmen sinüs taşikardisi ciddi bir zehirlenmenin gelişip gelişmemesi açısından yeterli bir gösterge değildir.[138,139]Antikolinerjik hastalarda görülen taşikardinin en sık nedeni postsinaptik antimuskarinik etkidir. Bizim yaptığımız çalışmada sinüs taşikardisi en sık görülen EKG patolojisi olup hastaların gelişinde görülme oranı % 70,5'ti. Bu sonuç önceki çalışmalara benzer çıkmakla birlikte bizim çalışmamızda da sinüs taşikardisi ile klinik durum arasında bir ilişki tespit edilemedi. Fakat her üç grubun kendi içinde geliş ve çıkış kalp hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Yapılan iki çalışmada TCA zehirlenmelerinde ventrikül kaynaklı aritmi gelişme oranı % 6 ve % 2,7 olarak bildirilmiştir.[10,58] Başka bir çalışmada ise TCA zehirlenmelerinde hayatı tehdit eden aritmilerin oranının % 2,3 olduğu belirtilmektedir.[140] Foulke ve arkadaşları[13] tarafından antidepresan zehirlenmelerinde aritmi oranı % 57, Arranto ve arkadaşları tarafından % 15 olarak bildirilmiştir.[128] Bizim çalışmamızda ventriküler ektopik atımlar haricinde ciddi ventriküler aritmi tespit edilmedi. Sadece 1 hastada (% 2,2) supraventriküler taşikardi saptandı.

Boehnert ve lovejoy çalışmalarında[11] nöbet ve ventriküler ritim bozukluklarını tahmin etmede QRS süresine odaklandıkları çalışmalarında: Ekstremite derivasyonlarındaki maksimum QRS süresinin 100 msn den küçük olması nöbet ve ventriküler ritm bozukluğu gelişme riskinin ihmal edilebilir olduğunu, QRS süresinin 100 msn ile 160 msn arasında olması nöbet riskinin orta düzeyde olduğunu, QRS süresinin 160 msn'nin üzerinde olması durumunda ise hem nöbet hem de ventriküler ritim bozukluğu gelişme riskinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Marshall ve arkadaşları [91] 1980'lerin başında TCA zehirlenmelerinin ağırlığıyla en iyi parelellik gösteren klinik bulgunun QRS genişlemesi olduğunu vurgulamıştır. Çalışmalarında bir hasta 100 msn'den geniş QRS kompleksine sahipse hayati bulguları ve şuur durumu normal olsa da potansiyel olarak ölümcül TCA aşırı dozu aldığının kabul edilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda Bosch ve arkadaşları[12] TCA zehirlenmelerinde QRS süresi uzamasını % 19, Arranto ve arkadaşları ise % 18 olarak bildirmiştir.[128]

Bizim çalışmamızda QRS süresinin 100 msnden uzun bulunduğu 2 vaka saptanmıştır. Kanında TCA saptanan hastalardaki QRS süresinin uzun bulunma durumu % 10 olarak bulunmuştur. QRS süresi uzun olan hastadan birinin nöbet geçirdiği diğerinin ise entübasyon ihtiyacı olup 3 gün süreyle acil serviste takip edildiği belirlendi. Bunun sonucu olarak bizim çalışmamızda da öncekilere benzer olarak QRS süresi uzayan hastalarda klinik olarak önemli bulgular olabileceğini göstermiştir.

Liebelt ve arkadaşları[42] TCA zehirlenmelerinde R dalgası değişikliklerinin özellikle de aVR'de terminal R dalgasının boyunun 3mm den yüksek olmasının 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 yüksek olması olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada R dalgasındaki değişikliklerin

duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla % 81 ve % 73 olarak saptanmıştır**.** Bizim yaptığımız çalışmada tüm hastalarda aVR derivasyonundaki R dalgası değişikliği görülme oranı % 11,4 kanında TCA saptanan hastalarda ise % 20 olduğu görülmüştür. R dalgası değişikliği görülen hastaların 1 tanesinde (% 20) nöbet görülmüştür. Bizim çalışmamızda R dalgası değişikliğiyle nöbet ve ritm bozukluğu arasında ilişki tespit edilememiş olmasına rağmen vaka sayısının daha fazla olduğu çok merkezli çalışmalar konunun belirlenmesinde daha aydınlatıcı bilgiler verebilir.

Voltaja bağlı K+ kanal blokajı sonucu depolarizasyonda gecikme olur. Bunun sonucunda QT mesafesinde uzama olur. QT mesafesindeki uzama torsade de pointes gelişimi için risk faktörüdür.[141] QT mesafesi toksik durumun önemini tanımlamaktan çok, hastaların ilaca başlama veya kullanıyorsa kesilmesi için önemli olduğu düşünülmüştür. QT mesafesi 45 ms'nin üzerinde olan durumlarda ilaç başlanmamalı, eğer kullanıyorsa kesilmelidir.[142]

Bizim yaptığımız çalışmada kan örneğinde TCA tespit edilen hastaların geliş QT değeri diğer gruplara oranla bir miktar uzun tespit edilirken, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0, 05). Kanında TCA tespit edilen hastaların geliş QT değeri normalin bir miktar üzerinde olmasına karşılık önceki çalışmalarda olduğu gibi hastanın kliniği ile anlamlı bir durum tespit edilemedi. Ancak her üç grubun kendi içinde geliş ve çıkış QT değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

Hastanede takip süreleri hastaların kliniğinin ciddiyeti açısından önemli bir kriterdir. Graudins ve arkadaşları tarafından antidepresan zehirlenmelerinde hastanede ortalama kalış süresi 14 saat olarak bildirilmiştir.[15] Belçika'da yapılan bir çalışmada, akut zehirlenmesi olan hastaların % 29'unun yoğun bakım ünitesine, % 23'ünün psikiyatri servisine yatırıldığı ve % 28'inin taburcu edildiği bildirilmiştir.[143] Ülkemizdeki bir çalışmadaysa bu süre 0,7 gün olarak bildirilmiştir.[29] Bir çalışmada, antidepresan zehirlenmesi olan hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama kalış süresi bir gün olarak bildirilmiştir.[128] Başka bir çalışmada, antidepresan zehirlenmesi olan hastaların yoğun bakıma yatırılma oranının % 33 olduğu bildirilmiştir.[12] Yapılan başka bir çalışmadaysa TCA zehirlenmesi olan hastalarda ölüm oranı % 2,6 olarak bildirilmektedir.[144] Bizim çalışmamızda tüm hastaların hastaneye yatış ortalaması 1,45 gün olarak belirlendi Hastaların % 72,7'si 1 gün süreyle acil serviste takip edildi. Aspirasyon pnömonisi gelişen bir hastamız 7 gün acil serviste takip edilmiştir. Bu sonuç

önceki çalışmalara benzer bulunmuştur. Çalışmaya aldığımız hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmemesi ve vital bulgularının normal seyretmesi üzerine tam iyileşme hali ile psikiyatri poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Sonuç olarak; antikolinerjik ilaçlarla olan zehirlenmeler, acil servislerde sık karşılaşılan ve öncelikle kalpte ve SSS'inde olmak üzere birçok bulgu ve belirti verebilen bir durumdur. TCA'ların ve diğer ilaçların kalpte yaptıkları etkiler (sinüs taşikardisi, ritm bozuklukları, QRS mesafesinde artma, aVRde R dalgası değişikliği) incelendiğinde gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Buna rağmen gruplar arasında hastaların geliş GKS değerlendirildiğinde, TCA alan hastaların GKS skorunun diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu belirlendi. Her iki gruptada nöbet görülmesi açısından bir fark tespit edilemedi. Kan örneğinde amitriptilin tespit edilen hastaların, ilaç düzeyi ile kalp ve SSS etkilenimi karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Antikolinerjik zehirlenme bulgusu olan tüm hastalara $NaHCO_3$ ile tedavi edildi ve herhangi bir komplikasyon görülmeden tüm hastalarda tam düzelme görüldü. Özelikle her üç grubun kendi içinde geliş ve çıkış kalp hızı ve QT mesafeleri karşılaştırldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelmenin olması, hastanın tedavisinin klinik durumuna göre yapılmasın önemini göstermektedir. Hastanın aldığını ifade ettiği ilaçla, kan örneğinde tespit edilen ilaç tipi ve seviyesi birbirinden bağımsızdı. Bunda etkili dekontaminasyon, yanlış bilgilendirme ve laboratuarın yanlış negatifliği gibi faktörler rol oynayabilir. Acil serviste tanı ve tedavi yaklaşımında klinik belirti ve bulgular kandaki ilaç seviyesinden daha önemli bir kriterdir. Tedavinin klinik bulgulara göre planlanması antikolinerjik zehirlenmelerde daha uygundur

6. SONUÇLAR

1. Antikolinerjik zehirlenme sebebiyle hastaneye başvuran hastaların % 70,5'inin (n: 31) kadın ve genel yaş ortalamasını 29,98±12,96'idi.

2. Hastaların ilaçları almasından hastaneye başvurmaları arasında geçen süre ortalama 3,3 saatti ve sevkli başvuran hastaların oranı % 90,4'tü.

3. Çalışmaya alınan tüm hastaların % 50'sinin kan örneğinde bir ilaç tespit edilememiştir.

4. Kan örneğinde ilaç tespit edilen hastalarda en sık görülen ilaç TCA (amitriptilin) olmuştur. TCA dışı tespit edilen en sık ilaç antiepileptiklerden karbamezepindir. Bu ilaçlardan sonra en çok antipsikotik ve antihistaminik ilaçlar tespit edilmiştir.

5. Çalışmaya aldığımız hastaların % 63,6'sında QTc uzaması mevcuttu.

6. QRS genişlemesi olan 2 hasta (% 4,5) mevcuttu. Ayrıca aVR derivasyonunda R değişikliği bulunan 5 hasta (% 11,4) vardı. Bir hastada kısa süreliğine SVT atağı görüldü.

7. Başvuran hastaların 21'inde (% 47,7) bilinç bozukluğu vardı. Gruplar arasında, TCA ile zehirlenen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde GKS değerinde düşme vardı.

8. GKS değeri 10 ve altında olan hastalarda endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı gelişebileceği ve nöbet ve kardiyak aritmi riskini artırabileceği belirlendi.

8. Çalışmaya aldığımız 12 (% 27,3) hasta herhangi bir tedavi ihtiyacı olmadan sadece klinik takip sonrası taburcu edildi.

9. Antikolinerjik zehirlenme bulgusu olan 32 (% 73,7) hasta $NaHCO_3$ ve uygun olan destek tedavisinin verilmesinin ardından kalp hızı ve QTc değerlerinde düşme görüldü.

10. Hastaların % 72,7'si 1 günlük takibin ardından taburcu edilmiştir. Ortalama yatış süresi 1,45 gündü. Aspirasyon pnömonisi gelişen bir hasta 7 gün acil gözlemde takip edildi.

11. Hastaların tamamının takip ve tedavisi acil serviste yapıldı.

12. Hastaların kan örneklerinde tespit edilen ilaç seviyesinin öyküde belirtilenden farklı olabileceği tespit edildi.

13. Hastaların klinik belirti ve bulgularının, kan örneğinde tespit edilen ilaç ve düzeyinden bağımsız olabileceği görüldü.

14. Hastaların tanı ve tedavi yaklaşımında klinik belirti ve bulguların, kan seviyesinden daha önemli bir kriter olduğu tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. **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.

2. **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

3. **Wax P. M. Young A. C.**Anticholinergic Toxicity. In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS: Emergence Medicine A Comprehensive Study Guide. 7th ed. New York, McGraw-Hill, **2010;** pp. 1305-1308

4. **Erica L. Liebelt** Cyclic Antidepressants In **Goldfrank LR, ed.** Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th ed. Stanford, CT, Appleton&Lange, **2006**. pp 1084-1094

5. **Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Lewin NA.** Anticholinergic poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1982; 19: 17

6. **Ellenhorn MJ.** Ellenhorn's Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins**, 1997;**

7. **POISINDEX®** System: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 6/**2004**).

8. **Stern TA,** O'Gara PT, Mulley AG, Singer DE, Thibault GE**.** Complications after overdose with Tricyclic antidepressants. Crit Care Med **1985**; 13 (8): 672-4

9. **Georgina G,** Randy J, RobertB**.** The electrocardiographic manifestations of cyclic antidepressanttherapy and overdose: A Review. J Emerg Med. **1990**; 8: 597-605

10. **Foulke GE.** Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. Am J Emerg Med **1995**; 13 (2): 123-659

11. **Boehnert MT,** Lovejoy FH. Volue of QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventriculer arrhythmias after an acute overdosage of tricyclic antidepressants. N Engl J Med. **1985**; 313: 474-9

12. **Bosch TM,** van der Werf TS, Uges DR, Ligtenberg JJ, Fijen JW, Tulleken JE, Zijlstra JG. Antidepressants self-poisoning and ICU admissions in a university hospital in The Netherlands. Pharm World Sci **2000**; 22 (3): 92-5.

13. **Phillips S,** Brent J, Kulig K, Heiligenstein J, Birkett M and the antidepressant study group**.** Fluoxetine versus tricylic antidepressants: A prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. J of Emerg med. **1997**; 15 (4): 439-445.

14. **Litovitz TL, Holm KC, Bailey KM, Schmitz BF**.1991 annual report of the American Association of Poison Control Centers national data collection system. Am J Emerg Med **1992**, 10: 452-505.

15. **Graudins A, Dowsett RP, Liddle C**. The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. Emerg Med (Fremantle). **2002**; 14 (4): 440-6.

16. **Hoeghalm A.** Clementen P. Hypertonic sodium chloride in severe antidepressant overdosage. Clinical Toxicology **1991**; 29 (2) 297-298

17. **Legome E.** Toxicity Antidepressant. Emergency Medicine Online Textbook. Available at:http://www.emedicine.com.,**2002.**

18. **Nattel S**, **Keable H, Sasyniuk BI:** Experimental amitriptyline intoxication: Electrophysiologic manifestations and management. J Cardiovasc Pharmacol **1984**; 6: 83-89.

19. **Nattel S, Mittleman M:** Treatment of ventricular tachyarrhythmias resulting from amitriptyline toxicity in dogs. J Pharmacol Exp Ther **1984**; 231: 430-435.

20. **Pentel P**, **Benowitz N:** Efficacy and mechanism of action of sodium bicarbonate in the treatment of desipramine toxicity in rats. J Pharmacol Exp Ther **1984**; 230: 12-19.

21. **Sasyniuk BI**, **Jhamandas V:** Mechanism of reversal of toxic effects of amitriptyline on cardiac Purkinje fibers by sodium bicarbonate. J Pharmacol Exp Ther **1984**; 231: 387-394. P. 1097

22. **Sasyniuk BI**, **Jhamandas V:** Frequency-dependent effects of amitriptyline on V_{max} in canine Purkinje fibers and its alteration by alkalosis. Proc West Pharmacol Soc **1986**; 29: 73-75.

23. **Sasyniuk BI**, **Jhamandas V,** Valois M: Experimental amitriptyline intoxication: Treatment of cardiac toxicity with sodium bicarbonate. Ann Emerg Med **1986**; 15: 1052-1059.

24. **Dökmeci İ**. Toksikoloji: Zehirlenmelerde tanı ve tedavi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, **2001**: 1-52.

25. **Tunçok Y**. Toksikoloji tanımı ve tarihçesi. T Klin J Pharmacol 2003; 1: 1-5.

26. **Linden CH, Burns JM.** Poisoning and drug overdosage. The 16th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds. Harrison TR, et. al.). McGraw-Hill, USA, **2006**; 377: 2581-2593

27. **Uzel N: Zehirlenmeler. Neyzi O, Ertuğrul T.** Pediatri: İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi **1990.** 1575–1600.

28. **Kalkan S, Tuncok Y, Güven H.** İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen olgular. Dokuz Eylül Universitesi Tıp Fakultesi Dergisi. **1998**; 12 (3): 275-283.

29. **Ozkose Z, Ayoglu F.** Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. Hum Exp Toxicol **1999**; 18 (10): 614-8.

30. **Oğuz Y, Erikçi S, Kutlu M, Kocabalkan F, Abaylı E.** Akut zehirlenme nedeniyle dahiliye yoğun bakım ünitine yatırılan 155 olgunun değerlendirilmesi. GATA ve Askeri Tıp Fak, İç Hastalıkları BD. The Turkish Journal of Gastroenterology. **1993**; 4 (1): 135-40.

31. **Hack JB, Hoffman RS**. General Management of Poisoned Patients. Emergency Medicine. Tintinalli J E, Kelen D G. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Comp, **2000**; 151: 1057-1063

32. **Ellenhorn MJ**. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Ellenhorn's medical toxicology, 2nd ed. Williams & Wilkins, **1997**; 1: 1-148

33. **Turnbull TL, Smilkstein MJ.** The Poisoned Patient. Emergency Medicine: An approach to clinicalproblem solving, Hamilton, Strange et al, WB Saunders, **1991**; 347-378

34. **National Poisons Information Service**, Association of Clinical Biochemists: Laboratory analyses for poisoned patients: Joint position paper. Ann Clin Biochem **2002;** 39: 328-339.

35. **Uçar B, Ökten A, Mocan H.** Karadeniz bölgesindeki çocuk zehirlenme vakalarının retrospektif incelenmesi. Çocuk Sağ ve Hast Derg **1993;** 36: 363-71.

36. **Fogh A, Klixbüll U, Nielsen GD.** Pattern of inquiries to the Danish poison information centre during the period 1969-1980. Dan Med Bull **1984;** 31 (1): 48-55.

37. **Eray O, Tunçok Y.** Zehirlenen hastaya yaklaşım: Akut zehirlenmelerde hastaya acil yaklaşımda yenilikler. T Klin Farmakoloji, **2003;** 1: 36-40

38. **Olson KR, ed.** Poisoning and drug overdose. 3rd edition, Connecticut, Apleton and Lange **1999;**

39. **Toll LL and Hurlbut KM (Eds).** POISINDEX System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado Vol 115 expires 3/**2003**

40. **Bailey B, Buckley NA, Amre DK:** A meta-analysis of prognostic indicators to predict seizures, arrhythmias or death after tricyclic antidepressant overdose. J Toxicol Clin Toxicol **2004;** 42: 877-888.

41. **Hultén BA, Adams R, Askenasi R, Dallos V, Dawling S, Volans G, Heath A.**Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. J Toxicol Clin Toxicol **1992;** 30: 161-170.

42. **Liebelt EL, Francis PD, Woolfe AD:** ECG lead aVR versus QRS complex in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. Ann Emerg Med **1995;** 26: 195-201.

43. **Ortega-Carnicer J, Bertos-Polo J, Gutiarrez-Tirado C:** Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrhythmias after cocaine ingestion. J Electrocardiol **2001;** 34: 345-348.

44. **Littmann L, Monroe MH, Kerns WP 2nd, Svenson RH, Gallagher JJ:** Brugada syndrome and Brugada signâ: Clinical spectrum with a guide for the clinician. Am J Heart **2003;** 145: 768-778.

45. **Mattu A, Rogers RL, Kim H, Perron AD, Brady WJ** The Brugada syndrome. Am J Emerg Med **2003;** 21: 145-151.

46. **Bebarta VS, Phillips S, Eberhardt A, Calihan KJ, Waksman JC, Heard K** Incidence and .outcomes of patients with the Brugada pattern in a large series of tricyclic overdoses. J Toxicol .Clin Toxicol**2004**;42:714.

47. **Lavoie FW, Gansert GG, Weiss** RE: Value of initial ECG findings and plasma drug levels in cyclic. antidepressant overdose. Ann Emerg Med **1990**;19:696-699.

48. **Liebelt EL:** Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. Crit Care Med **1997**;25:1721-1726.

49. **Beckman KJ, Bauman JL, Pimental PA, Garrard C, Hariman RJ.** Arsenic-induced torsades de pointes. Crit Care Med **1991**;19:290-292.

50. **Brady WJ, Chan TC.** Electrocardiographic manifestations: Benign early repolarization. J Emerg .Med .**1999**;17:473-478.

51. Hollander JE, Lozano M, Fairweather P, Goldstein E, Gennis P, Brogan GX, Cooling D, .Thode HC, Gallagher EJ. "Abnormal" electrocardiograms in patients with cocaine-. associated chest pain .are due to "normal" variants J Emerg Med. **1994** Mar Apr;12(2):199-205.

52. **Mattu A, Brady WJ, Robinson DA.** Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. Am J .Emerg Med **2000;** 18: 721-729.

53. Sağlık Bakanlığı Zehirlenmelere Genel Yaklaşım Kılavuzu **2007.**

54. **Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS.** Principles of managingthe posioned and overdosed patient. An overview. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th edition, USA, The McGraw-Hill Companies, **2002**; 37-39

55. **Olguner ÇG.** Zehirlenen hastaya yaklaşım: Antidotlar ve kullanım ilkeleri. T Klin Farmakoloji, **2003**; 1: 41-4

56. **Birnbaumer D**. Poisoning and ingestion. In: Bongard FS and Sue DY, eds Current Ciritical Care Diagnosis and Treatment, 2nd ed, NY, The McGraw-Hill Companies, **2002**; 829-64

57. **Kayaalp SO.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. Cilt 3 6. Baskı. Güneş Kitabevi, Laksatif ve purgatif İlaçlar. **1993**; 101: 3175-95

58. **Öz H**. Zehirlenmelerde temel tedavi ilkeleri. Acil Hekimlik Sempozyumu, İstanbul 16 -17 Ekim **1997**; 167-173

59. **Dökmeci İ**. Akut zehirlenmelerde tanı ve tedavi. Toksikoloji, 1. baskı. Nobel İstanbul, **1988**; 124-136

60. **Bizmuth L, Muczinski J.** Are extracorporeal techniques of elimination validated in acute poisonning? Am. J. Drug Alcohol Abuse, **1976**; 3: 605-609

61. **Erichson TB**. Diagnosis and management of the patient with unknown ingestion. ACEP Scientific Assembly San Diego, **1998**; 12-17

62. **Burns MJ**, Linden CH, Graudins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. Ann Emerg Med **2000;** 35: 374-381.

63. **Felder CC**. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors. FASEB J **1995;** 9: 619-625.

64. **Ishii M**, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. Curr Pharm Des **2006**; 12: 3573-3581.

65. **Krenzelok EP**, Leikin JB. Approach to the poisoned patient. Dis Mon **1996;** 42: 509-607.

66. **Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A**.Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: Analysis of a new national database. Psychol Med **2001**; 31: 1203-1210.

67. **Benowitz NL.** Noncyclic Antidepressants In Olson K. R: Poisoning and Drug Overdose. **1999**, Appleton and Lange, USA. pp: 79-81.

68. **Lesar T, Kingston R, Dahrns R, Saxena K.** Trazodone overdose. Ann Emerg Med. **1983**; 12 (4): 221-3

69. **Rakel RE.** The greater safety of trazodone over tricyclic antidepressant agents: 5 year experience in the United States. Psychopathology. **1987**; 20 (suppl 1): 57-63

70. **Irwin M, Spar JE.** Reversible cardiac conduction abnormality associated with trazodone administration. Am J Psychiatry. **1983**; 140: 1383

71. Sarko J. Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose. Emerg Med Clin North Am. **2000**; 18 (4): 637-54.

72. **Stoner SC, Marken PA, Watson WA, Switzer JL, Barber MF, Meyer VL, Sommi RW Jr, Steele MT.** Antidepressant overdoses and resultant emergency department services: the impact of SSRIs. Psychopharmacol Bull. **1997**; 33 (4): 667-70.

73. **Stork CM.** Serotonin reuptake inhibitors and atypical antidepressants. In Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th ed. New York, McGraw- Hill, **2002**. pp. 865-74.

74. **Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, Furst S, Kecskemeti V.** Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? Curr Med Chem. **1999**; 6 (6): 469-80.

75. **Personne M, Sjoberg G, Personne H.** Citalopram overdose: Review of casestreated in Swedish Hospitals. Clin Toxicol **1997**; 35: 237

76. **Gurrera RJ,** Chang SS: Thermoregulatory dysfunction in neuroleptic malignant syndrome. Biol Psychiatry **1996;** 3: 207-212.

77. **Bhanushali MJ**, Tuite PJ: The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. Neurol Clin **2004;** 2: 389-411.

78. **Weisman RS.** Antihistamines and Decongestans. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th edition, In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. USA, The McGraw-Hill Companies, **2004**; 34: 603-613

79. **Paakkari I**: Cardiotoxicity of new antihistamines and cisapride. Toxicol Lett **2002;** 127: 279-284.

80. **Dökmeci I.** Farmakoloji, İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar 1. baskı. 1. cilt Saray Medikal İstanbul, İskelet kas gevşeticileri. **1996**; 18: 221-227

81. **Centers for Disease Control and Prevention**: Anticholinergic poisoning associated with an herbal tea"New York City, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep **1995;** 44: 193-195.

82. **Centers for Disease Control and Prevention**: Jimson weed poisoning"Texas, New York, California, 1994. MMWRMorb Mortal Wkly Rep **1995;** 44: 41-44

83. **Coremans P**, Lambrecht G, Shepens P, et al: Anticholinergic intoxication with commercially available thorn apple tea. J Toxicol Clin Toxicol **1994;** 32: 589-592.

84. **Cornell J, Weathers P, Pokras M:** Poisonous plant identification: A comparison of databases designed for veterinary use. Vet Hum Toxicol **1995;** 37: 482-485.

85. **Dökmeci İ**. Trisiklik antidepresanlar. Toksikoloji. 3. baskı. Dökmeci İ, ed. Çapa, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, **2001:** 414-415.

86. **Bolster M**, Curan J, Busuttil A. A five year rewiew of fatal self-ingested overdoses İnvolving amitriptiline in Edinburg 1983–87 Hum Exp Toxicol **1994;** 13. 29–31.

87. **Cimilli C**. Sık görülen aşırı doz alımları: Antidepresan ilaçlarla zehirlenmeler. T Klin Farmakoloji **2003;** 1: 82–7.

88. **Shannon B. E.** Poisoning and ingestions In Jenkins J. L, Braen G. R: Manual of Emergency Medicine, **2000**. pp: 507-566

89. **Benowitz NL.** Tricyclic Antidepressants In Olson K. R: Poisoning and Drug Overdose**. 1999**, Appleton and Lange, USA. pp: 310-12.

90. **Walter F. G, Gogarty S, Callaham M.** Antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. In Rosen P, arkin R (eds): Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice, 4th edition. **1998**, osby-year Book, St. Louis. USA. pp: 1325-42.

91. **Marshall JB, Forker AD.** Cardiovasculer effects of tricyclic antidepressant drugs: therapeutic usage, verdose, and management of complications. Am Heart J. **1982**; 103; 401-14

92. **Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Walsh BT, Woodring S, Bigger JT** Tricyclic antidepressants in depressed patients with ardiac condiction disease. Arch Gen Psichiatry. **1987**; 44: 273-5

93. **Lippmann S, Bedord P, Manshadi M, Mather S.** Trazodone cardiotoxicity. Am J Psichiatry. **1983**; 40: 1383

94. **Vlay SC.** Trazodone exacerbation of VT. Am Heart J. **1983**; 106: 604

95. **Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL, Wax PM. Manoguerra AS, Scharman EJ, Olson KR, Chyka PA, Christianson G, Troutman WG.** . Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital . management. *Clin Toxicol (Phila).* **2007**;45(3):203-33

96. **Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, Rumac B.** Tricyclic antidepressants overdose, a review JAMA **987**; 257: 521-699.

97. **Wolf TR, Caravati EM, Rollins DE.** Terminal 40 ms frontal plane QRS axis as a marker for tricyclic ntidepressant overdose. **1989**; 18: 348-51

98. **Foulke GE, Albertson TE, Walby WF.** Tricyclic antidepressants overdose: emergency department indings as predictors of clinical course. Am J Emerg Med. **1986**; 4: 496-500, 2007. [PMID: 17453872]

99. **Foulke GE, Albertson TE.** QRS interval in tricyclic antidepressant overdosage: inaccuracy as a oxicity indicator in emergency settings. Ann Emerg Med. **1987**; 16: 160-180.

100. **Seger DL, Hantsch C, Zavoral T, Wren K.** Variability of Recommendations for Serum Alkalinization n Tricyclic Antidepressant Overdose: A Survey of U. S Poison Center Medical Director. Clinical

101. **Tran PT, Panacek EA, Rhee KJ, Foulke GE. .** Response to dopamine vs norepinephrine in . tricyclic antidepresant-induced hypotension. Acad Emerg Med **1997**;4:864 Toxicology **2003**; 41 (4): 33138

102. **Callaham M, Schumaker H, Pentel P.** Phenytoin prophylaxis of cardiotoxicityin experimental amtriptylinepoisoning. J Pharmacol Exp Ther **1988**; 245: 216-220

103. **Haverkos GP, DiSalvo RP.** Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixedoverdose. Ann Pharmacother **1994**; 28: 1347-1349

104. **McDuffeE AT, Tobias JD.** Seizure after flumazenil administration in a pediatric patient. PediatrEmerg Care **1995**; 11: 186-187

105. **Pentel PR**, **Wananukul W, Scarlett W, Keyler DE.** Nitric oxcide contributes to desipramine induced hypotension in rats. Hum Exp Toxicol **1996**; 15: 320–328.

106. **Tuncok** Y, Kalkan S, Murat N, Arkan F, Guven H, Aygoren O, Kurt S. The effects of L-NAME on Amitriptyline-induced hypotension in rats. J Toxicol **2002**; 40: 121–127

107. **Atay İM, Kerimoğlu E.** Ergenlerde İntihar Davranışı. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. **2003;** 10: 128-136

108. **Doshi A, Boudreaux ED, Wang N, Pelletier AJ, Camargo CA Jr** National Study of US Emergency Department Visits for Attempted Suicide and Self-Inflicted Injury, **1997-2001.** Annals of Emergency Medicine. **2005;** 46: 369-75

109. **Amy M. Brausch, Jennifer J.** Muehlenkamp. Body image and suicidal ideation in adolescents. Body Image. **2000;** 4: 207–12

110. **Sayıl I, Berksun O. E.** Depresyon ve İntihar. Psikiyatri Dunyası. **1998**; 2: 52-56

111. **Olson KR, Pantel PR, Kelley MT.** Physical assesment and differential diagnosis of the poisoned patient. Med Toxicol **1987;** 2: 52-81.

112. **Ramsay E, Freestone S, Silas JH.** Drug related acute medical admissions. Human Toxicol **1982;** 1 (379): 478-80.

113. **Soslow AR.** Acute drug overdose, one hospital's experience. Ann Emerg Med **1981;** 18 (3): 101-5.

114. **Jones DR.** Self poisoning with drugs the past 20 years in Sheffield. Br Med J **1997;** 1 (28) 128-31.

115. **Ozköse Z,** Ayoglu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. Human&Experimental Toxicology **1999;** 18 (10): 614-8.

116. Goksu S Yildirim C, Kocaoglu H, Tutak A, Oner U. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey. Journal of Toxicology **2002;** 40 (7): 833-7.

117. **Yavuz M S, Aydın S.** Zehirlenme olgularının profili. Toksikoloji Dergisi **2003;** 1 (1): 47-52.

118. **Erdamar İ, Çeliker A, Hınçal F, Sarıgül G.** Hacettepe acil polikliniğine 1984- 986 yıllarında başvuran yetişkin zehirlenmelerinin analizi. Gök Ş. (Editör) III. Ulusal Adli Tıp Günleri Panel ve Serbest bildirileri'nde: 1986 Kasım 6-8; İstanbul. İstanbul: Temel Matbaacılık; **1987,** 185-96

119. **Akköse Ş, Fedakar R, Bulut M, Çebiçci H.** Zehirlenme olgularının beş yıllık analizi. Acil Tıp Dergisi **2002;** 3 (1): 8-10.

120. **Koçak R, Tanrıverdi Z, Seyrek E, Alparslan N.** Akut zehirlenmeler. Ç. Ü. Tıp Fakültesi Derg **1987;** 12 (4): 381-7.

121. **Osvath P, Fekete S.** Characteristics of the choice of psychotropic drugs in suicide attempts. Orv Hetil. **2003**; 19; 144 (3): 121-4.

122. **Ak A, Köstekçi ŞK, Kaya N, Uğur M, Gül M.** Acil Servise İntihar Davranışı Nedeniyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Forensic Psychiatry. **2004**; 1 (1): 25-32.

123. Ozyurt G, Tokyay N, Kucer N, Mutlu L, Onder I, Yilmaz D, Senay O. Statistical report fromUludag Poison Information Center--34-month experience. Folia Med (Plovdiv). **1999**; 41 (1): 101-3.

124. Bäckman J, Ekman CJ, Alsén M, Ekedahl A, Träskman-Bendz L Use of antidepressants in deliberate self-poisoning. SocPsychiatry Psychiatr Epidemiol, **2003**; 38: 684-689.

125. Hawton K, Harriss L, Hall S, Simkin S, Bale E, Bond A. Deliberate self-harm in Oxford, 1990-2000: a time of change in patient characteristics. Psychol Med. **2003**; 33 (6): 987-95.

126. Çıtak A, Soysal DD, Yıldırım A, Karaböcüoğlu M, Üçsel R, Uzel N. Çocukluk çağı zehirlenmelerinde tehlikeli değişim. Çocuk Dergisi **2002**; 2: 116–120.

127. Özdoğan H. Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Dicle Üniversitesi **2003**

128. Harrigan RA, Brady WJ. ECG abnormalities tricylic antidepressant ingestion. Am J Emerg Med. **1999**; 17 (4): 387-93.

129. Arranto CA, Mueller C, Hunziker PR, Marsch SC, Eriksson U. Adverse cardiac events in ICUpatients with presumptive antidepressant overdose. Swiss Med Wkly. **2003**; 133: 479

130. Henry JA. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drogs in overdose. Drug Saf **1997;** 16: 374–390.

131. Retterstol N. Death due to ovardose of antidepressant: experiences from Norway. Acta Psychiatr Scand Suppl **1993;** 371: 28–32.

132. Henry JA, Antao CA. Suicide and fetal antidepressant poisoning. Eur J Med **1992;** 458–465.

133. Whyte I. M, Dawson A. H, Buckey N. A. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. Q J Med **2003**; 96: 369-374.

134. Bateman DN: Tricyclic antidepressant poisoning, cenral nervous systm effects and management. Toxicol Rev 24: 181, **2005** (PMID: 16390219)

135. Thanacoody HK, Thomas SH: Tricyclic antidepressant poisoning, cardiovascular toxicity. Toxicol Rev 24: 205, **2005.** (PMID: 16390222)

136. Hulten BA, Healt A, Knudsen K, Nyberg G, Starmark JE, Martensson E. Severe Amitriptyline overdose: relationship between toxicokinetics and toxicodynamics. J Toxicol Clin Toxicol **1994**; 36: 316–317

137. Liebelt EL, Francis PD. Cyclic Antidepressants. In Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th ed. New York, McGraw-Hill, **2002**. pp. 847-864.

138. Jackson WK, Roose SP, Glassman AH. Cardiovasculer toxicity of antidepressant medications. Psychophatology. **1987**; 20 (supl 1): 64-74

139. Braithwaite RA, Crome P, Dawling S. Amitriptyline overdosage: plasma concentration and clinical features. Br J Clin Pharmacol. **1979**; 8: 388-9

140. Dökmeci I. Farmakoloji, İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar 1. baskı. 1. cilt Saray Medikal İstanbul, Parasempatolitik İlaçlar**. 1996**; 14: 181-188

141. Rodriguez S, Tomargo J: Electrophysiological effects of imipramine on bovine ventricular muscle and Purkinje fibres. Br J Pharmacol **1980;** 70: 15-23.

142. Fletcher SE, Case CL, Sallee FR, Hand LD, Gillette PC Prospective study of the electrocardiographic effects of imipramine in children. J Pediatr **1993;** 122: 652-654

143. Potter WZ, Hollister LE. Antipsychotic Agent and Lithium. In: Katzung BG, ed. Basic&Clinical Pharmacology. 8thed. Mc Graw-Hill; **2001** pp: 478-95

144. Fasoli RA, Glauser FL. Cardiac arrhythmias and ECG abnormalities in tricyclic antidepressant overdose. Clin Toxicol. **1981**; 18 (2): 155-63.

145. Rho JM, Sankar R: The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. Epilepsia 40: 1471, **1999.** (PMID: 10565572)

146. Yoshimura R, Yanagihara N, Terao T, Minami K, Abe K, Izumi F. Inhibition by carbamazepine of various ion channels: mediated catecholamine secretion in cultured bovine adrenal medullary . cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 352: 297, **1995**. [PMID: 8584045]

147. İçme F. Kalp etkilenmesine sebep olan antikolinerjik ilaç zehirlenmelerinde sodyum bikarbonat tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması tıpta zmanlık tezi Çukurova Üniversitesi **2006.**

EK-1

Hastaneye Geliş Şikayeti:

Başvuru Şekli: **Doğrudan:** **Sevkli:**

Alış Amacı: **Yanlışlıkla:** **Özkıyım:**

Protokol No:

Cinsiyet:

Yaş:

Acile Giriş Tarih-Saat:

İlacı İçtiği Tarih-Saat:

Acilden Çıkış Tarih-Saat:

İlacın İçeriği:

İlacı Ne Kadar Aldığı:

Toksikoloji Laboratuarı Sonucu:

GKS: **E** **M** **V**

Klinik Bulgular:

1-Bilinç bulanıklığı 2-Solunum depresyonu

3-Hipo\hipertansiyon 4-Midriasis

5-Kuru deri-mukoz membranlar 6-Nöbet

7-Sedasyon-uykuya eğilim 8-Ajitasyon

9-İdrar retansiyonu 10-Taşikardi

11-Diğer

Verilen $NaHCO_3$ Miktarı

Ek İlaç İhtiyacı Oldu mu? evet: hayır:

Tansiyon: Nabız Sayısı: Solunum Sayısı: Ateş:

	GELİŞ	ÇIKIŞ
Kalp Hızı		
QTc:		
QRS:		
PR:		
AVR'de R değişikliği		

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:**	Mustafa Çalışkantürk
Doğum Tarih ve Yeri	**:**	14\03\1981
Medeni Durumu	**:**	Evli
Adres	**:**	Kışla Mahallesi DSİ TOKİ evleri DG5B blok No:19 Yüreğir\ADANA
Telefon	**:**	0505 572 2123
Faks	**:**	-
E. posta	**:**	acildrmustafa@hotmail.com
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi	**:**	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakülesi 2005
Varsa Mezuniyet Derecesi	**:**	-
Görev Yerleri	**:**	Gaziantep Kızılay Kan Merkezi
Dernek Üyelikleri	**:**	Türk Tabibler Birliği
Alınan Burslar	**:**	-
Yabancı Dil	**:**	İngilizce