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

KALP ETKİLENMESİNE SEBEP OLAN ANTİKOLİNERJİK İLAÇ ZEHİRLENMELERİNDE SODYUM BİKARBONAT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. FERHAT İÇME

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR ZEYNEP KEKEÇ

ADANA
2006

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

KALP ETKİLENMESİNE SEBEP OLAN ANTİKOLİNERJİK İLAÇ ZEHİRLENMELERİNDE SODYUM BİKARBONAT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. FERHAT İÇME
UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR ZEYNEP KEKEÇ

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
Proje numarası: TF. 2005. LTP 5

ADANA
2006

TEŞEKKÜR

Tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana ışık tutup yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez hocam Sayın Doç.Dr. Zeynep KEKEÇ'e,
Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm bölüm başkanımız Doç. Dr. Yüksel GÖKEL, öğretim üyeleri: Doç. Dr. Salim SATAR, Doç. Dr. H. Levent YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet SEBE'ye,
Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,
Asistanlığım süresince gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlar için tüm acil servis çalışanlarına,
Asistanlığım ve tez hazırlama dönemim süresince manevi desteklerini esirgemeyen anneme,
Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....I
İÇİNDEKİLER.....II
KISALTMA LİSTESİ.....IV
TABLO LİSTESİ.....V
ŞEKİL LİSTESİ.....VI
ÖZET….....VII
ABSTRACT.....VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1 Zehirlenmiş hastaya yaklaşım 3
2.1.1 Tıbbi Öykü.....4
2.1.2 Fizik Bakı.....4
2.1.3. Laboratuar Bulguları…….....4
2.2 Genel Tedavi İlkeleri…….....5
2.2.1 Emilimin Engellenmesi…….....5
2.2.1.1 Kusturma…….5
2.2.1.2 Mide Yıkanması……..…6
2.2.1.3 Kimyasal Bağlayıcı Ajanlar……6
2.2.1.3.1 Aktif Kömür…….6
2.2.1.3.2 Kolestiramin…….7
2.2.1.4 Katartikler……...7
2.2.1.5 Tüm Barsak İrrigasyonu…….....8
2.2.1.6 Göz ve Cildin Zehirli Etkenlerden Temizlenmesi……..8
2.2.2 Vücuttan Uzaklaştırmanın Arttırılması……..8
2.2.2.1 Zorlu Diürez……8
2.2.2.2 İdrarın Alkalinizasyonu……...8
2.2.2.3 Hemodiyaliz ve Hemoperfüzyon…….……...9
2.2.2.4 Kan Değişimi……..9
2.2.3 Antidot Uygulaması……...9
2.3 Antikolinerjik Toksidrom.....11
2.3.1 Farmakolojik Özellikler.....11
2.3.2 Klinik Görünüm.....12
III
2.3.3 Antikolinerjik Zehirlenmeye Sebep olan İlaç Grupları.....12
2.3.3.1 Siklik Antidepresan İlaçlar……13
2.3.3.2 Antipsikotik İlaçlar……...13
2.3.3.3 Antihistaminikler……..14
2.3.3.4 Antiparkinson İlaçlar…….15
2.3.3.5 Belladon Alkaloidleri……15
2.3.3.6 Kas Gevşetici ve Spazmolitik İlaçlar……16
2.3.3.7 Mantar ve Bitkiler……17
2.4 Antidepresan İlaçlar.....17
2.4.1 Antidepresan İlaç Zehirlenmelerinde Etiyoloji.....17
2.4.2 Antidepresan İlaç Grupları.....17
2.4.2.1 Seratonin Geri Alım İnhibitörleri.....17

2.4.2.2 Monoamino Oksidaz İnhibitörleri.....18
2.4.2.3 Heterosiklik Antidepresan İlaçlar……20
2.4.2.4 Trisiklik Antidepresan İlaçlar……...20
2.4.2.4.1 TSA İlaçların Etki Mekanizmaları…….……20
2.4.2.4.2 TSA İlaçların Farmakokinetik Özellikleri……23
2.4.2.4.3 TSA Zehirlenmelerinde EKG Bulguları……24
2.4.2.4.4 TSA Zehirlenmelerinde Tedavi……27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....31
4. BULGULAR.....34
5. TARTIŞMA.....47
6. SONUÇ.....56
7. KAYNAKLAR.....58
8. EK-1.....68
9. ÖZGEÇMİŞ.....69

KISALTMA LİSTESİ

AAPCC: Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
TSA: Trisiklik antidepresan
EKG: Elektrokardiyografi
QTc: Düzeltilmiş QT
msn: Milisaniye
ADORA: Antidepresan Yüksek Doz Risk Değerlendirme Kriterleri (Antidepressant Overdose Risk Assessment)
$NaHCO_3$: Sodyum bikarbonat
GKS: Glaskov koma skalası
Na^+: Sodyum
K^+: Potasyum
m^2: Metrekare
gr: Gram
kg: Kilogram
PEG-ELS: Polietilen glikol elektrolit-lavaj solüsyonunun
mEq: Miliekuvalan
SSRI: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
HSA: Heterosiklik Antidepresanlar
SSS: Santral sinir sistemi
RAD: Sağ aks sapması
GABA-A: Gama aminobutirik asit reseptör-A
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Derneği
BNP: Brain natriüretik peptit
ECMO: Extracorporeal mechanical circulation
Ç.Ü.T.F: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
ECLIA: Elektrochemiluminescence immunassay
Ca^{++}: Kalsiyum
CK: Kreatinin fosfokinaz

Mg^{++}: Magnezyum

V

TABLO Lİ_____STESİ

Tablo No: Sayfa No:

Tablo 1: Aktif kömür tarafından bağlanan ilaçlar……..7
Tablo 2: Tekrarlayan dozda aktif kömür uygulaması gerekebilecek ilaçlar……...7
Tablo 3: Toksik sendromlar……...11
Tablo 4: Zehirlenmelerde kullanılan antidotlar ve dozları…….10
Tablo 5: Antipsikotik (Nöroleptik) ilaçlar……..14
Tablo 6: Antidepresan ilaç grupları…….....19
Tablo 7: TSA'ların etki mekanizmaları ve klinik sonuçları……..23
Tablo 8: TSA zehirlenmelerinde potansiyel EKG bulguları……..25
Tablo 9: Grupların Demografik Verileri……....34
Tablo 10: :Hastaların Başvuru Şekilleri ve Hastanede Kalış Süreleri……34
Tablo 11: TSA zehirlenmesi olan hastalarda ilaç içeriklerinin dağılımı……35
Tablo 12: Antikolinerjik zehirlenmesi olan hastalarda ilaç içeriklerinin dağılımı…….36
Tablo 13: Sistolik Tansiyonda Gruba ve Zamana Göre Değişimin Karşılaştırılması…….37
Tablo 14: Diastolik Tansiyonda Gruba ve Zamana Göre Değişimin Karşılaştırılması……..37
Tablo 15: Gruplara ve Zamana Göre Nabız Sayısındaki Değişimin Karşılaştırılması……..38
Tablo 16: Gruplara ve Zamana Göre QT Mesafesindeki Değişimin Karşılaştırılması……..40
Tablo 17: Gruplara ve Zamana Göre QRS Mesafesindeki Değişimin Karşılaştırılması……40
Tablo 18: Sodyum Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması……..41
Tablo 19: Potasyum Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması……42
Tablo 20: Kalsiyum Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması……43
Tablo 21: Kan pH Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması……...44
Tablo 22: Bikarbonat Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması……..44
Tablo 23:İdrar pH'sı Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması……...45
Tablo 24: : Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması……..46

VI

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No: Sayfa No:

Şekil 1 Hastaların İlaç Alımı Sonrası Acil Servise Başvuru Süreleri**.....**35
Şekil 2 Hastaların Gruplara Göre GKS Değerlerinin Yüzde Olarak Dağılımı**.....**39
Şekil 3 Serum sodyum seviyesinin zamanla değişim eğrisi**.....**41
Şekil 4 Serum potasyum seviyesinin zamanla değişim eğrisi**.....**42
Şekil 5 Serum kalsiyum seviyesinin zamanla değişim eğrisi**.....**43
Şekil 6 İdrar pH'sının zamanla değişim eğrisi**.....**45

VII

ÖZET

Kalp Etkilenmesine Sebep Olan Antikolinerjik İlaç Zehirlenmelerinde Sodyum Bikarbonat Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Antikolinerjik ilaçlarla zehirlenmeler acil servislerde sık görülen ve yaşamı tehdit eden zehirlenmelerdir. Antikolinerjik ilaçların kalp hızı değişiklikleri, ritim bozuklukları ve ileti gecikmeleri gibi kalp üzerine ciddi yan etkileri vardır. Bu nedenle antikolinerjik zehirlenmelerinin olumsuz kalp etkilerinin belirlenmesi ve $NaHCO_3$ tedavisinin bu etkilerinin giderilmesindeki etkinliğinin belirlenmesi oldukça önemlidir.

Bu amaçla çalışmamızda antikolinerjik özellikte zehirlenme bulguları veren ilaç gruplarıyla TSA'ların kalp üzerine olumsuz etkileri ve $NaHCO_3$ tedavisineverdikleri yanıt açısından karşılaştırıldı.

İleriye dönük olarak planlanan vaka kontrol niteliğindeki çalışmamıza 7/6/2005-30/11/2006 tarihleri arasında ÇÜTF acil servise TSA ve diğer antikolinerjik etkili ilaçlarla

zehirlenme sebebiyle başvuran hastalar alındı. Hastaların; demografik, klinik EKG ve laboratuar bulguları kaydedilerek analizleri yapıldı.
TSA ilaçlarla zehirlenmiş 30, antikolinerjik etkili diğer ilaçlarla zehirlenmiş 28 hasta olmak üzere toplam 58 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların %67.2'sinin (n:39) kadın ve yaş ortalamalarının 25.88±5.76 olduğu saptandı. ÇÜTF acil servise ilaç alımını izleyen 2-6 saatlik süre içinde başvurular çoğunluktaydı. TSA grubunda en fazla zehirlenmeye sebep olan etken amitriptilin iken diğer grupta en fazla antipsikotik ilaçların zehirlenmeye sebep olduğu tespit edildi. Hastaların hepsinde QTc uzaması ve taşikardi mevcutken % 64.9'unda (n:37) QRS≥0.1'di. $NaHCO_3$ tedavisinden sonra Na^+, K^+, Ca^{++}, idrar ve kan pH'sı sonuçlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak grupların kendi içinde idrar ve kan pH'sıyla Na^+ seviyeleri anlamlı olarak artarken K^+, Ca^{++} seviyeleri anlamlı olarak azaldı. Hastaların tamamının takip ve tedavileriacil gözlem ünitesinde yapıldı. Hastalarda ölüm meydana gelmedi.
$NaHCO_3$ tedavisinin her iki grupta fark olmaksızın semptom ve bulguları tamamen iyileştirmesi ve tedaviye bağlı hipertansiyon, metabolik asidoz, hipernatremi, hipokalemi, hipokalsemi gibi komplikasyonların gelişmeden iyileştirmesi antikolinerjik ilaç zehirlenmelerinde standart $NaHCO_3$ tedavisinin geçerli etkin ve güvenli bir tedavi olduğunu düşündürmektedir.
Anahtar Sözcükler: Antikolinerjik zehirlenme, Kalp etkileri, $NaHCO_3$ tedavisi
VIII

ABSTRACT

Comparison of the Efficacy of Sodium Bicarbonate Therapy in Anticholinergic Drug Poisoning Causing Negative Cardiac Effects

Poisoning with anticholinergic drugs are frequently seen in emergency services and life-threatening. Anticholinergic drugs has serious cardiac side effects such as heart rate and ritm abnormalities, and conduction delays. This is why it is quite important to determine the negative cardiac effects of anticholinergic poisoning and the effectiveness of $NaHCO_3$ therapy to cease them.
The negative effects of the drugs causing anticholinergic poisoning signs and TCAs, and their response to $NaHCO_3$ therapy were compared for this reason.
Patients who had admitted to the Emergency Department of Cukurova University Faculty of Medicine between July 7, 2005 and November 30, 2006 with long QT intervals on initial ECGs because of poisoning with TCAs and other anticholinergic drugs included in this prospective, case control study. The demographic, clinical and ECG data and laboratory results of the subjects were recorded and evaluated.
Fifty-eight patients, 30 poisoned with TCAs and 28 with anticholinergic drugs, included in the study. Among all patients, 67.2% (n=39) were females of whom mean age was 25.88±5.76. The majority of the patients were those who admitted to the Emergency Department of Cukurova University Faculty of Medicine in the first 2-6 hours following drug intake. The most frequent agent causing poisoning was amitriptiline in TCA group while it was antipsychotics in the other. Although tachycardia and elongation of QTc interval were common in all subjects, 64.9% (n=37) of them had QRS≥0.1s. There was no significant difference between Na^+, K^+, Ca^{++}, urine and blood pH results of the patients in both of the groups after $NaHCO_3$ therapy. However, while urine and blood pH with Na levels were significantly elevated, Ca^{++} levels were low in each group. All of the patients were observed in the emergency unit, no fatalities occured.
Since $NaHCO_3$ therapy completely ceased symptom and findings of the patients in

both of the groups, and any side effects due to therapy like hypertension metabolic acidosis, hypernatremia, hypopotassemia and hypocalemia did not occured, it is supposed to say standart $NaHCO_3$ therapy is a current effective and safe treatment in anticholinergic drug poisoning.
Key words: Anticholinergic Poisoning, Cardiac Effects, $NaHCO_3$ Therapy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Zehirlenme olguları acil servise sık başvuru nedenleri arasındadır. Dünyada ve ülkemizde akut zehirlenmelere ilişkin analizlere bakıldığında zehirlenmelerin yeşil reçeteye bağlı olmayan, hatta reçetesiz satılan ve kolay temin edilen ilaçlarla daha sık görüldüğü bildirilmektedir.[1] 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.[2] Ayrıca her 27 erişkin zehirlenme hastasından 1'inde trisiklik antidepresan (TSA) zehirlenmesi bulunduğu bildirilmektedir.[3]

TSA zehirlenmeleri, intihar girişimi sonucu acil servislerde sık görülen ve yaşamı tehdit edici bulguları olan zehirlenmeler olduğundan bu ilaçlarla zehirlenen hastaların hızla tanınması ve tedavisinin düzenlenmesi gerekmektedir.[4]

TSA ilaçlarla zehirlenmelerde antikolinerjik toksidroma uyan belirtiler görülür ve antikolinerjik zehirlenmelerin tanısı klinik bulgulara dayanmaktadır.[5] Klinikte karakteristik olarak pupillerde genişleme, hipotansiyon veya hipertansiyon, barsak seslerinin azalması, taşikardi, yüzde kızarma, şuur değişiklikleri, idrar retansiyonu, ateş, kuru deri ve mukoza, işitsel ve görsel sanrılar gibi bulguların yanı sıra, hastalar koma veya nöbet şikayetiyle de başvurabilirler. Kalbin kasılma fonksiyonunun baskılanmasına bağlı olarak akciğer ödemi oluşabilir.[6,7,8] Zehirlenen hastalarda zehirlenmeye bağlı oluşan ağır kalp etkilenmesinin genellikle ilk 6 saatte geliştiği.[9] ve TSA zehirlenmelerinde elektrokardiyografi (EKG) anormalliği görülme oranının % 37 olduğu bildirilmiştir.[10] Bu EKG bulguları tipik olarak sinüs taşikardisini, dal bloklarını, supraventriküler ritim bozukluklarını, ST-T dalga değişikliklerini, aks sapmalarını, PR ve düzeltilmiş QT (QTc) uzamasını, QRS genişlemesini, ikinci ve üçüncü derece kalp bloklarını, ventriküler ritim bozukluklarını ve asistol gibi ritim ve ileti bozukluklarını kapsar.[11]

Bu zehirlenmelerde; EKG bulgularına bakılarak hastaların nöbet geçirme olasılıklarının ve/veya ritim bozukluklarının oluşma ihtimalinin varlığı önceden tahmin edilebilir. QRS süresinin 100 milisaniye (msn)'den küçük olması nöbet geçirme ve ventriküler ritim bozukluğu riskinin ihmal edilebilir olduğunu. QRS süresinin 100 msn ile 160 msn arasında olması nöbet geçirme riskinin orta düzeyde olduğunu. QRS süresinin 160

msn'nin üzerinde olması hem nöbet geçirme hem de ventriküler ritim bozukluğunun olma riskinin yüksek olduğunu gösterir.[12]

Antidepresan zehirlenmelerinde hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesinde Antidepresan Yüksek Doz Risk Değerlendirme Kriterleri (ADORA:Antidepressant Overdose Risk Assessment) kullanılmaktadır.[13] Bu kriterler; İleti blokları, aritmiler, bilinç değişikliği, nöbet, solunumun baskılanması ve hipotansiyondur. Aşırı dozda ilaç alımını izleyen ilk 6 saat içinde bu kriterlerin olmaması düşük risk, bir veya daha fazla kriterin olması ise yüksek risk

olarak adlandırılır. Bu derecelendirmenin ciddi zehirlenme etkileri gelişen hastaların tanımlanmasında %100 duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ADORA kriterlerine göre yüksek riskli hastalara daha fazla özen gösterilmeli ve bu hastalara erken ve uygun trakeal entübasyon yapılması gerekliliği akılda tutulmalıdır. Ayrıca antidepresan aşırı doz alımına bağlı entübasyon yapılan hastalarda en fazla aşırı doz alınan ilaç grubu TSA ilaçlar olduğu için, bu grup ilaçlar ile zehirlenen hastalara daha fazla dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.[14,15,16,17]

TSA zehirlenmelerinde kullanılacak özel bir antidot yoktur.[18] Tedavi genel tedavi uygulamalarının ardından oluşacak komplikasyonlara ve EKG bulgularına göre yönlendirilir. Klinik bulguların düzeltilmesi veya koplikasyonların tedavisinde sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$), hiperventilasyon, hipertonik salin, lidokain, magnezyum sülfat, vasopressörlar, antikonvulzan ilaçlar endikasyonlarına göre kullanılabilir.Tüm bu ilaçlara rağmen ölümle sonuçlanan zehirlenmelerin %36.2'sinin antidepresan ilaç aşırı doz alımına bağlı olduğu bildirilmiştir.[19]

TSA ilaçlar dışında antikolinerjik zehirlenmeye yol açan ve benzer klinik bulgular gösteren ilaç grupları: Antipsikotikler, antihistaminikler, kas gevşeticiler, mantar ve bitkiler, belladon alkaloidleri, antiparkinson ilaçlar ve spazmolitik ilaçlardır.[20]

Antikolinerjik etkili ilaç zehirlenmelerinin acil servise sık başvuru nedenleri arasında yer alması ve ciddi ritim bozukluğunun eşlik ettiği kalp etkileri oluşturması sebebiyle tanı ve tedavisi önemlidir. Antikolinerjik özellikte zehirlenme bulgusu olan çok farklı ilaç grupları bulunmaktadır. Bu grup ilaçların kalp etkileri ve $NaHCO_3$ tedavisine verdikleri yanıtların karşılaştırılması tedavi yaklaşımları açısından faydalı bilgiler verebilir.

Çalışmamızda antikolinerjik etkili ilaç grupları ve TSA ilaçlara bağlı zehirlenmelerin kalp üzerine etkilerini ve $NaHCO_3$ tedavisinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Ağız yoluyla alındığında veya herhangi bir yolla emildiğinde biyolojik sistemlerde hasar veya ölüm oluşturan maddelere toksin veya zehir, toksinlerin etkilerini inceleyen bilim dalına da toksikoloji denir.[21] Zehirlenme vakalarına tüm dünyada çok sık rastlanmaktadır. ABD'nde her yıl 5 milyondan fazla kişi biyolojik ve kimyasal ajanlara maruz kalma nedeniyle tedavi edilmektedir. Zehirlenmelerin çoğunda ilacın akut ve kazayla alınması, zehirlenmenin tek bir ajanla ve özelliklede 0-6 yaş grubu çocuklarda görülmesi dikkat çekicidir.[22] 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.[22] 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.[23] bazılarında %8.[24] bazılarındaysa %18.4 oranında olduğu bildirilmiştir.[25]

2.1.Zehirlenmiş Hastaya Temel Yaklaşım

Zehirlenme şüphesiyle getirilen hastanın uygun ve süratli bir şekilde değerlendirilip tedavisine başlanması oldukça önemlidir. İlk değerlendirmede öncelik hava yolunun açılmasına, solunum ve dolaşımın sağlanmasına verilmelidir.[26] Hava yolu açıklığının sağlanması amacıyla ağız içindeki yabancı maddeler çıkarılmalıdır. Bu amaçla: Şuur bozukluğu olan ama koruyucu refleksleri olmayan, kusma olasılığıyla birlikte midesinin yıkanma zorunluluğu olan hastalara ve glaskov koma skalası (GKS) 8'in altında olan

hastalara endotrakeal entübasyon uygulanabilir. Bu işlemler yapılırken eş zamanlı olarak dolaşım desteği sağlanmalı, gerekli kan ve sıvı kaybı hızlıca yerine konulmalı, periferik dolaşım değerlendirilmeli, EKG çekilmeli ve hasta monitörize edilerek ritmi izlenmelidir.[27,28] Hastanın kan basıncı, nabız, rektal ısı, ve oksijen saturasyonundaki anormallikler uygun girişimlerle düzeltilmelidir.[26]

Hastanın ilk değerlendirilmesi ve stabilizasyonu tamamlandıktan sonra ayrıntılı tıbbi öykü alınıp, fizik bakı yapılmalı ve laboratuar testleri değerlendirilmelidir. Eş zamanlı olarak da zehirlenmiş hastalara yönelik genel tedavi ilkeleri uygulanmaya başlanmalıdır.

2.1.1.Tıbbi Öykü

Zehirlenen hastanın iletişime girmeye isteksiz olması, olayı hatırlamaması, şuur durum değişikliğinin olması gibi nedenlerle hastadan tam ve doğru öykü alınması her zaman mümkün olmayabilir. Buna karşın öykünün tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde çok önemli rolü vardır.[22,29] Hastadan bilgi alınamadığı durumlarda hastayı getiren sağlık ekibinden, olayın tanıklarından, akraba veya arkadaşlarından, varsa aile hekiminden bilgi alınmaya çalışılmalıdır.[29] Öyküde zehire maruz kalınan yer, zehirlenmenin zamanı, maruz kalınan maddenin farmasötik şekli, miktarı, alınma yolu ve maruz kalınan kimyasalın adı gibi önemli veriler sorgulanmalıdır.[29] Şüphelenilen maddelerin kutuları sağlık kuruluşuna getirtilmeli ve alınabilecek en yüksek doz göz önüne alınarak doz hesaplanmalıdır.[29] Doğru ve güvenilir öykü hekimi doğrudan tanıya götürebilir. Fakat bunun yanında yetersiz veya yanlış bilgilendirme durumunda hekim tanı ve tedavi için fizik bakı ve laboratuar bulgularını dikkate almak zorundadır.[29]

2.1.2.Fizik Bakı

Fizik bakı zehirlenen hastanın tanı ve tedavisinin yönlendirilmesi açısından büyük öneme sahiptir.[29] Fizik bakı sırasında hasta tamamen soyulmalıdır.[22] Üzerinden çıkan elbiseler ve cepleri muhtemel esrar, eroin gibi maddelerin yanı sıra ilaç kutularının varlığı açısından dikkatle incelenmeli ve tüm giysiler bir tutanakla belgelenip saklanmalıdır.[29] Hastanın vücut kıvrımları muhtemel bir kimyasal maddenin saklanması veya birikmesi açısından kontrol edilmelidir.[29] Fizik bakıda öncelikle tansiyon, nabız, ateş, solunum sayısı gibi hayati bulgular değerlendirilmelidir. Ardından otonom sinir sisteminin etkilediği cilt ve mukozalar, pupillalar, üriner sistem ve gastrointestinal sistem, akciğerler gibi organ ve sistemler dikkatlice ele alınmalı, bilinç durumu ve reflekslerin değerlendirilmesini içeren nörolojik muayene yapılmalıdır.[22,29] Fizik bakı tamamlandıktan sonra hastanın durumunun herhangi bir toksik sendroma (aynı farmakolojik etkiyi yapan ilaç guruplarının oluşturduğu belirti ve bulgular topluluğu) uyup uymadığının karşılaştırılması yapılmalıdır.[30,31]

2.1.3.Laboratuar Bulguları

Zehirlenmiş hastaya yaklaşımda laboratuar her zaman altın standart değildir.[27] Öykü ve fizik bakıyla herhangi bir sonuca ulaşılamadığı durumlarda toksikolojik taramalar yapılabilir. Laboratuar bulguları; toksikolojik taramaların yanında zehirin ortaya çıkarabileceği metabolik yan 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.[22,29] Karbonmonoksit, siyanür, opioid, salisilat gibi maddelerle zehirlenmelerde ortaya çıkabilecek erişkin solunumsal distres sendromu, akciğer ödemi veya aspirasyon pnomonisi gibi komplikasyonlarda radyolojik çalışmalarda tanısal amaçlı kullanılabilir.[22] Ayrıca kalsiyum tuzları, kloral hidrat, ağır metaller, iyotlu

maddeler, potasyum tuzları, lityum, fenotiyazinler, enterik kaplı tabletler ve salisilatlarla oluşan zehirlenmelerde batın grafisinde radyoopak dansite görülebileceği için batın grafileri değerlendirilmelidir.[22]

2.2.Genel Tedavi İlkeleri

Zehirli maddeye maruz kalma sonrası uygulanan genel tedavinin temel ve ileri yaşam desteğinin sağlanması; Zehirin emiliminin engellenmesini, vucuttan atılımının arttırılmasını, özgün antidot uygulanması ve yeniden maruz kalmanın önlenmesini kapsar.[22]

2.2.1.Emilimin Engellenmesi

Zehirli maddenin vücuda alınma yöntemine bağlı olarak değişmekle birlikte en sık zehirlenmenin olduğu ağız yolu ile olan zehirlenme grubunda emilimin engellenmesinin üç temel yöntemi: Zehiri mideden uzaklaştırmak, barsak lümeninde bağlamak ve gastrointestinal yoldan mekanik olarak uzaklaştırmaktır. Hangi yöntemin seçileceği alınan zehire, zamana, hastanın klinik durumuna ve klinisyenin yetkinliğine bağlıdır. Fakat bu yöntemler hiçbir zaman cezalandırma yöntemi olarak kullanılmamalıdır.[26] Zehirlenmelerde bu yöntemlerin uygulanmasının ölüm ve zararlanma olasılığını azalttığı kontrollü klinik araştırmalarla kesinleştirilmiştir.[32]

2.2.1.1.Kusturma

Evde veya hastanede zehirli madde içildikten sonraki ilk yarım saat içinde ipeka şurubu içirilerek uygulanan emilimi engelleme yöntemidir. Ülkemizde ipeka şurubu olmadığı için rutin olarak kullanımı yapılamamaktadır. İpeka şurubu ağız yoluyla verilen ve kusmayı 15-20 dakika içinde başlatan bir ilaçtır. Alkali veya asid içeren kostiklerle zehirlenmelerde, kusmuş olanlarda, 6 aydan küçük çocuklarda, koma, stupor veya deliryum halinde, öğürme refleksi kaybolanlarda, pıhtılaşma bozukluğu olanlarda kusturma sakıncalıdır.[29] Orogastrik mekanik irritasyon, bakır sülfat tuzlu su, apomorfin ve diğer kusturma yöntemleri güvenilir olmadığından kullanılmamalıdır.[29]

2.2.1.2.Mide Yıkanması

Mide yıkaması temel olarak hasta sol yan dekübit pozisyondayken erişkinde 36-44 french, çocuklarda 22-24 french tüple yapılmalıdır.[30,33] Bu tüpler ülkemizde klasik anlamda rutin olarak uygulanan ince nazogastrik tüplerden çok farklıdır. Deneysel araştırmalarda bu genişlikteki tüplerle yapılan mide yıkamalarında bile çıkarılan işaretlenmiş madde miktarının çok değişken olduğu (%35-56) ve zamanla azaldığı bulunmuştur.[34] Amerika ve Avrupa Klinik Toksikoloji ve Zehir Danışma Merkezleri Derneklerinin 1997 yılında yayınladıkları raporda mide yıkamasının zehirlenen hastanın tedavisinde rutin olarak uygulanmaması gerektiği ve yaşamı tehdit eden dozda ilaç almış veya semptomatik hastalarda ilacın alımından sonra bir saat içinde etkili olabileceği belirtilmiştir.[35] Emilimi geciktiren ilaçlar alınmışsa, aktif kömür ilacı bağlamıyorsa veya barsak sesleri yoksa daha geç başvuran hastalarda da mide lavajının etkin olabileceği düşünülebilir. Ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır.[36]

2.2.1.3.Kimyasal Bağlayıcı Ajanlar

2.2.1.3.1.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.[37] Yüzey alanı 950-3500 metrekare/gram (m^2/gr) olup moleküler ağırlığı 100-1000 dalton olan bileşiklere ilgisi fazladır.[37] Zehirlenme olgularında kullanım amacı, yüksek yüzey alanıyla zehiri bağlayıp emilimini azaltarak ölüm ve zararlanma olasılığını azaltmaktır.[38] Ancak yüksek iyonik tuzlar veya küçük polar kutuplu molekülleri bağlama

kapasitesi azdır. Etkili olması için zehirle direk temas sağlamalıdır. Aktif kömür tarafından bağlanan ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.[39] Uygulamanın gecikmesi etkinliğini azaltır. Su içinde akışkan çamur kıvamına getirilerek erişkinde 50-100gr, çocuklarda 1-2 gr/kg ağız yoluyla veya nazogastrik sondayla verilir. Alınan zehirin miktarı biliniyorsa kömür/zehir oranı: 10/1 olmalıdır. Aktif kömür, zehirin enterohepatik dolaşımını kesintiye uğratmak ve gastrointestinal sistemden emilmeye devam eden bazı etkenlerin uzaklaştırılmasını arttırmak amacıyla tekrarlayan dozlarda verilebilir.[40] (Tablo 2)

Tablo 1: Aktif kömür tarafından bağlanan ilaçlar

Aktif Kömür Tarafından İyi Bağlanan İlaçlar	**Aktif Kömür Tarafından Az Bağlanan İlaçlar**	**Aktif Kömür Tarafından Yetersiz Bağlanan İlaçlar**
Aflatoksin	Klorokin	Aspirin
Amfetamin	Meprobomad	DDT
Antidepresanlar	Nefopam	Disopiramid
Atropin	Piroksikam	Etilen glikol
Antiepileptikler	Primakin	Kerosen
Barbitüratlar	Striknin	Demir
Benzodiyazepinler	Tetrasiklin	Benzen
Güçlü asit ve alkaliler	Antiinflamatuar ilaçlar	Lityum
Beta blokerler	Fenotiyazin	Malation
Dijital glikozitler	Teofilin	Kurşun
Opiyatlar	Fenilpropolamin	Meksiletin
Dapson	Kinin ve Kinidin	Parasetamol
Ergot alkoloidleri	Simetidin	Fenol
Glibenklamid	Tolbutamid	İpeka şurubu
Glipizit	Klorpropamid	
Glutetimid	Karbutamid	
Furosemid	Tolazamid	
İndometasin		

Tablo 2: Tekrarlayan dozda aktif kömür uygulaması gerekebilecek ilaçlar

Trisiklik antidepresanlar
Teofilin
Karbamazepin
Kinin
Diazepam
Dapson
Fenobarbital
Fenitoin
Salisilat
Dijital

2.2.1.3.2.Kolestiramin

Anyon değiştirici bir reçine olan kolestiramin kalp glikozitlerinden dijitoksinin

ortadan kaldırılmasını arttırır. Ayrıca aspirin parasetamol gibi zayıf asidik ilaçları bağlayarak emilimini azaltır.[29]

2.2.1.4.Katartikler

Katartik ilaçlar dışkının sulu halde kalmasını ve istem dışı olarak hızlı bir şekilde atılmasını sağlayan ilaçlardır.[41] Magnezyum sülfat, magnezyum sitrat, sorbitol gibi katartikler kolayca sıvı-elektrolit denge bozukluğuna sebep olduklarından özellikle çocuklar ve yaşlılardaki zehirlenmelerde katartik kullanımı önerilmemektedir.[29]

8

2.2.1.5.Tüm Barsak İrrigasyonu

Polietilen glikol elektrolit-lavaj solüsyonunun (PEG-ELS) ağız yoluyla veya nazogastrik sonda aracılığıyla 500 ml/saat olacak şekilde ve 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 zehirlerle zehirlenmelerde etkili olduğu bildirilmektedir.[29]

2.2.1.6.Göz ve Cildin Zehirli Etkenlerden Temizlenmesi

Gözün ve cildin temizlenmesi zehire maruz kalmanın lokal ve sistemik etkilerinin önlenebilmesi için hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Maruz kalan alan su ile yıkanmalıdır. Zehirin gözü etkilemesinde gözün en az 15 dakika yıkanması gerekmektedir.[29]

2.2.2.Vücuttan Uzaklaştırmanın Arttırılması

Çoğu zehirli maddenin vücuttan uzaklaştırılması tedavi girişimleri aracılığıyla yapılmaktaysa da bunların farmakokinetik etkisi (ilacın uzaklaştırılmasının daha hızlı olması) ve klinik faydaları (zehirlenme süresinin kısaltılması) bilinenden daha çok teoriktir. Bundan dolayı bu yöntemlerin kullanımına karar vermek için zehirin beklenen toksisitesi maliyeti ve tedavinin riskleri de göz önünde bulundurulmalıdır.[22]

2.2.2.1.Zorlu Diürez

Böbrek yoluyla atılan maddelerle olan zehirlenmelerde hastaların idrar çıkarması arttırılarak zehirin vücuttan atılımı hızlandırılabilir. Bu işleme zorlu diürez denir. Bunun için hastaya günlük sıvı ihtiyacından daha fazla sıvı yüklenir ve normalde 0.5-2 ml/kg/saat olan idrar miktarı 3-8 ml/kg/saate çıkarılır.[42] Zorlu diürezin başarılı olabilmesi için ilacın büyük oranda böbreklerden değişmeden atılması, plazma proteinlerine bağlanma oranlarının yüksek olmaması ve dağılım hacminin düşük olması gibi bazı farmakokinetik özellikleri içermesi gerekmektedir.[43] Zehirlenme oluşturacak dozda ilaç almış hastalarda diürezin tedavideki önemi henüz kontrollü çalışmalarla gösterilememiştir.[44]

2.2.2.2.İdrarın alkalinizasyonu

Zayıf asit özelliğindeki zehir ve ilaçlar çoğunlukla fizyolojik pH'da vücuttan atılamazken alkali pH'da atılırlar. Salisilat, fenobarbütal gibi zayıf asit özellikteki ilaçlarla zehirlenmelerde 1-2 miliekuvalan/kilogram (mEq/kg) $NaHCO_3$ vererek idrar pH'sını

9

alkalileştirip iyon tuzağı mekanizmasıyla bu ilaçların atılımı arttırılır. Alkalinizasyonun riskleri: Konjestif kalp yetmezliği, akciğer ödemi, metabolik asidoz ve hipokalemidir.[26] Asit diürez amfetamin, kokain, lokal anestezikler, kinin ve kinidinin böbrek atılımını arttırır, fakat bu tedavinin kullanılması potansiyel komplikasyonları ve klinik etkinliğinin olmaması nedeniyle büyük oranda terk edilmiştir.[45,46]

2.2.2.3.Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon

Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon yöntemleri invaziv işlemler olduğundan sadece yaşamı tehdit eden özgül zehirlenmelerde kullanılmalıdır. Uygulanan yöntem zehirin böbrekten atılımını %30 yada daha fazla oranda arttırıyorsa önem taşımaktadır. Zehir 500

dalton ağırlığından daha fazlaysa ve proteine yüksek oranda bağlıysa hemodiyaliz çok az yararlıdır.[26,47] 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.[48]

2.2.2.4.Kan Değişimi

Toplam kan hacminin değiştirildiği bu yöntem özellikle yeni doğanlarda diğer yöntemlerin uygulanamadığı veya zehirin kanda bulunduğu durumlarda yararlıdır. Kan değişiminin yeni doğanda teofilin zehirlenmesinde başarıyla uygulandığı bildirilmektedir.[29]

2.2.3. Antidot Uygulanması

Zehirlerin etkilerini önleyen veya ortadan kaldıran kimyasal veya fizyolojik antagonistlere antidot denir**.** Antidotlar yerinde kullanıldığında zehirlenen hastanın tedavisinde hayat kurtarıcı olabilirler.[29] Zarar görme miktarını ve tedavi süresini kısaltarak maliyeti düşürürler. Naloksan, flumazenil gibi antidotların kullanımında hızlı, tama yakın ve o an gözlenebilir klinik etki oluşurken, şelat oluşturan ajanlar zehirlenme etkilerini tamamen gideremezler. Etik sebeplerden dolayı antidotlarla ilgili kontrollü çalışmalar yapılamamaktadır.[32,45,48]

Çok az madde için uygun antidot bulunmaktadır.[27] Bu yüzden antidot uygulanacak hastalar iyi seçilmeli ve yapılabiliyorsa toksik sendromlara uygunluğu aranmalıdır. Antidot ve ileri tedavi uygulamaları da ona göre ayarlanmalıdır. Toksik sendromlar Tablo 3'te.[49] İlaç veya zehirlere karşı kullanılan bazı antidotlar ve dozları Tablo 4'te gösterilmiştir.[37]

Tablo 4: Zehirlenmelerde kullanılan antidotlar ve dozları

İlaç	**Antidotları**	**Antidotun dozları**
Benzodiyazepinler	Flumazenil	**Çocuk yükleme:**0,01 mg/kg IV (max:0,2mg) 1 dk arayla **İnfüzyon**:0,005/0,01mg/kg/saat **Erişkin yükleme:**0,2 mg/kg IV (30 saniye içinde) 1dk arayla 0,5 mg tekrarlanabilir. **Maksimum toplam doz:**3mg
Opioidler	Naloksan	**Çocuk:**Erişkinle aynı **Erişkin:**0,4-2mg IV 2-3 dk arayla tekrarlanabilir. **Toplam doz:** 10-15 mg (10 mg'a yanıt yoksa tanı gözden geçirilmeli.)
Parasetamol	N-Asetilsistein	**Yükleme:**140mg/kg **İdame:** 70mg/kg 4 saatte bir 17 kez **Toplam doz:**1330mg/kg 72 saat
Organik fosforlu insektisitler	Atropin	**Çocuk:**0,02 mg/kg IV 5-10 dk'da bir **Erişkin:**1-2 mg IV bronşiyal sekresyonlar kuruyana kadar tekrarlanabilir.
Organik fosforlu insektisitler	Pralidoksim	**Çocuk yükleme:**25-50mg/kg IV İnfüzyon

hızı 4mg/kg/dk'yı geçmeyecek
İdame:%1 solusyon 5-10mg/kg/saat IV
Erişkin yükleme:1-2gr IV
İdame:200-500mg/saat
Etilen glikol,
Metanol
Etanol **Oral:** %50'lik etanol 2ml/kg
IV: %10'luk etanol 7ml/kg
Kan düzeyi 100-150 mg/dl olana kadar
Etilen glikol,
Metanol
Fomepizol **Yükleme:**15mg/kg 30 dk
İdame:10mg/kg 12 satte bir 4 doz,
metanol/etilen glikol düzeyi20 mg/dl
altına düşene kadar 15 mg/kg
Beta bloker,
kalsiyum kanal
blokeri
Glukagon **Yükleme:**0,05 mg/kg (3-5mg) IV
İdame:0,07 mg/kg/saat (5mg/saat**)**
Siyanür Siyanür antidot kiti **Amil nitrat:**Bir ampul kırılarak 30sn/dk
inhalasyon
Sodyum nitrit: %310ml IV 3-5 dk
Sodyum tiyosülfat:12,5gr (%25 50ml)
2,5-5 ml/dk
11

Tablo 3: Toksik Sendromlar

Toksik sendromlar	**Temsil eden bazı ajanlar**	**Sık görülen belirti ve bulgular**
Antikolinerjik Sendrom	TSA, Atropin, Nöroleptikler	Değişken şuur durumu, kuru deri ve mukozalar, pupillerde genişleme, taşikardi, idrar retansiyonu
Kolinerjik Sendrom	Organofosfatlar, Karbomatlar	Pupillerde daralma, bradikardi,salivasyon, lakrimasyon, defekasyon, ürinasyon, fasikulasyonlar,
Opioid	Eroin, Morfin	SSS baskılanması, Pupillerde daralma , hipotermi,bradikardi, solunum baskılanması
Sempatomimetik Sendrom	Kokain, Amfetamin	Ajitasyon, midriyasis, terleme, taşikardi, ateş, hipertansiyon
Salisilatlar	Aspirin	Değişken şuur durumu, kulak

çınlaması, taşipne, taşikardi,
solunumsal alkaloz, metabolik
asidoz
Seratoninerjik
Sendromu
Meperidin, SSRI, MAO-I Değişken şuur durumu, ateş,
refleks artışı, artmış kas tonusu,
Hipoglisemi İnsülin, Oral antidiyabetikler Değişken şuur durumu, taşikardi,
terleme, hipertansiyon

2.3.Antikolinerjik Toksidrom

2.3.1.Farmakolojik Özellikler

Antikolinerjik etkili ilaçların emilimi barsak yoluyla, solunum yoluyla veya göz içi kullanım ile gerçekleşebilir. Emilim derecesi ilaca ve maruz kalmanın şekline göre değişiklik gösterebilir. Kolinerjik blokaj mide boşalmasını geciktirdiği ve barsak hareketlerini azalttığından hem ilacın emilimi hem de klinik etki süreleri uzar.[50] Antikolinerjik zehirlenmenin belirti ve bulguları hem santral hem de periferik blokaj sonucu oluşur. Muskarinik asetil kolin reseptörleri; beyinde, nikotinik reseptörler ise spinal kord da daha baskındır. İlaç muskarinik reseptör, nikotinik reseptör yada her ikisi üzerinden antagonistik etki yapabilir.[50] Kolinerjik blokajın santral etkileri; ajitasyon, amnezi, anksiyete, ataksi, koma, şuur durum değişiklikleri, yönelim bozukluğu, konuşma bozukluğu, sanrılar, aktivite

artışı, letarji, nöbet, dolaşımsal kollaps, pupillerde genişleme ve solunum yetmezliğidir. Periferal etkiler; ritim bozukluğu, taşikardi, bronşiyal sekresyon azalması, yutma güçlüğü, barsak hareketlerinin azalması, ateş, hipotansiyon hipertansiyon, tükürük salgısında ve terlemede azalma, idrar retansiyonu ve vazodilatasyonu içerir.[6,7,8]

2.3.2.Klinik Görünüm

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.[5]

Klinikte karakteristik olarak pupillerde genişleme, hipotansiyon veya hipertansiyon, barsak seslerinin yokluğu, taşikardi, yüzde kızarma, yönelim bozukluğu, idrar retansiyonu, ateş, kuru deri ve mukozalar, işitsel ve görsel sanrılar görülür. Hastalar koma veya nöbetle de başvurabilirler. Kalbin kasılma fonksiyonunun baskılanmasına bağlı olarak akciğer ödemi oluşabilir.[6,7,8]

Antikolinerjik zehirlenmenin tanısı klinik bulgulara dayanır.[5] Tanı akut psikiyatrik bozukluklar veya deliryum tremens 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.[6,8] EKG'de QRS uzaması, anormal iletim, dal bloğu, AV disosiasyon, atriyal ve ventriküler taşikardiler görülebilir. Sinüs taşikardisi en yaygın ritim bozukluğudur.[6,8] Rutin laboratuar değerlendirmede ve özellikle bilinç bozukluğunda; glikoz, elektrolitler, arteriyal kan gazı değerlendirilmelidir. Başka klinik tanısı olmayıp yalnızca antikolinerjik zehirlenmesi olan hastalarda bu değerlendirme normal olabilir.[5] Ayrıntılı zehir tarama çalışmalarının akut durumlarda değeri sınırlıdır ve skopolamin gibi bazı antikolinerjik ajanları tespit edemez.[5] Tarama doğrulama için yararlı olabilir ancak tanı klinik bulgulara göre konulmalıdır.

2.3.3. Antikolinerjik Zehirlenmeye Sebep Olan İlaç Grupları

Zehirlenme olgularında çok çeşitli etkenler antikolinerjik sendroma ait klinik bulgular

gösterebilir. Bunlardan başlıcaları**;** [20]
• Siklik antidepresanlar
• Antipsikotikler
• Antihistaminikler
• Antiparkinson ilaçlar
13
• Belladon Alkaloidleri
• Kas gevşeticiler
• Spazmolitikler
• Mantar ve bitkiler

2.3.3.1. Siklik Antidepresan İlaçlar

Antidepresan ilaçlar, özellikle major depresyonda, obsesif kompulsif bozuklukta, dikkat eksikliği hastalığında, panik ve fobi hastalıklarında, anksiyete hastalıklarında, yeme bozukluklarında, kronik ağrı sendromlarında, periferik nöropatilerde, gece idrarını tutamama yakınması olanlarda, migrene bağlı baş ağrısının önlenmesinde ve bazı seçilmiş ilaç yoksunluğu tedavilerinde kullanılmaktadır.[3,51,52,53]

Antidepresan ilaçlar başlıca: Trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve heterosiklik antidepresanlar (HSA) olmak üzere 4 grupta incelenebilir.[51]

2.3.3.2. Antipsikotik İlaçlar

Antipsikotik ilaçlar (nöroleptikler) akut psikotik ve psikotik-depresif reaksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Şizofreninin düşünce bozuklukları, duygusal yoksunluk, sanrılar ve delüzyonlar gibi bulgularını azaltmakla birlikte uzun süre kullanım gerektirmeleri nedeniyle bazı hastalarda ciddi zehirlenmeye sebep olabilirler.[54,55]

Günümüzde 20'den fazla antipsikotik ilaç kullanılmaktadır. Klasik yada Tipik antipsikotikler ve bu gruptakilere göre motor yan etkileri daha az olan, farklı farmakolojik özelliklere sahip ilaçların oluşturduğu atipik antipsikotikler olarak başlıca iki grupta incelenirler. [54,56] Antipsikotik ilaçların listesi Tablo 5'te görülmektedir.[57,58]
14

Tablo 5: Antipsikotik (Nöroleptik) ilaçlar

Klasik (Tipik) Antipsikotik ajanlar:	**Atipik Antipsikotik ajanlar:**
Klorpromazin	Haloperidol	Klozapin
Triflupromazin	Zuklopentiksol	Olanzapin
Promazin	Flupentiksol	Risperidon
Tiyoridazin	Zuklopentiksol dekonoat	Ketiyapin
Mesoridazin	Flupentiksol dekonoat	Ziprasidon
Flufenazin dekanoat	Loksapin	Sulpirid
Trifluoperazin	Molindon	Amisulpirid
Perfenazin	Klorprotiksen	Aripiprazol
Asetofenazin	Tiyotiksen	
Pimozid		

Antipsikotik ilaçların alfa adrenalin, histamin, muskarin, serotonin ve dopamin reseptör alt grupları üzerine inhibitör etkileri vardır. Özellikle kinidin benzeri etkiyle kalbin kasılmasını baskılayarak EKG'de A-V blok, PR-QRS-QT ve T dalga değişikliklerine sebep

olurlar.[59]
Muskarinik reseptör blokajıyla görme bulanıklığı, göz içi basınç artışı, kabızlık, idrar retansiyonu, ağız ve göz kuruluğu gibi antikolinerjik etkiler izlenebilir. Aynı zamanda klozapin, tiyoridazin gibi antimuskarinik etkisi güçlü olan ajanlarla ekstrapiramidal yan etki görülme olasılığı daha azdır.[55,60] Hemen tüm antipsikotik ilaçlar epilepsi eşiğini düşürürler ve antikonvülzan etkiyi antagonize ederler.[61]
Antipsikotik ilaçların çoğu gastrointestinal sistemden yeterli derecede emilir ve karaciğerde ilk geçiş eleminasyonuna uğrar.[55,56] Ayrıca yağda çözünürlükleri yüksektir ve proteinlere yüksek oranda bağlanırlar (%92-99). Dağılım hacimleri genellikle geniştir (7-40 lt/kg). Plazma yarı ömürleri 15-30 saat arasında değişir.[55,60] Atılım idrar ve dışkıyla olur. Çoğunlukla tamamen daha polar maddelere metabolize edildikleri için çok azı değişmeden atılır.[55]

2.3.3.3. Antihistaminikler

H_1, H_2, H_3 olmak üzere tanımlanmış 3 histamin reseptörü bulunmaktadır. H_1 reseptör antagonisleri klasik antihistaminiklerdir. Alerjik reaksiyonlarda kullanılırlar. H_2 antagonistlerinin asıl farmakolojik etkileri midenin asit salgısını azaltmaktır. H_3 reseptörler santral sinir sisteminde bulunur, etkileri bilinmemektedir.[62]
Tüm H_1 histamin antagonistleri histamin reseptörlerini yarışmalı ve geri dönüşlü olarak baskılar. 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. Buda kalp kası kasılmasında azalma ve QRS genişlemesini ortaya çıkarır. Fenotiyazin grubu antihistaminikler alfa adrenerjik blokaj yapar, bu durum hipotansiyona sebep olabilir.[62]
H_1 reseptör antagonistleri 6 yapısal grubta incelenebilir.[63]
1. Alkilaminler: Bromfeniramin, triprolidin, feniramin
2. Etanolaminler: Clemastin, difenhidramin, doksilamin
3. Etilendiaminler: Tripelennamin
4. Fenotiazinler: Prometazin
5. Piperidinler: Feksofenadin, loratadin, terfenadin, astemizol
6. Piperazinler: Cetirizin, meclizin

Sedatif etkisi olmayan antihistaminikler, terfenadin ve astemizol potasyum kanalını baskılayarak repolarizasyonu yavaşlatır. Bu da torsade de pointes ve QT uzamasına sebep olur.[62]
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.[62]

2.3.3.4. Antiparkinson ilaçlar

Parkinson hastalığında kullanılan ilaçlardan antikolinerjik ilaçlar titreme ve rijiditenin azaltılmasında kullanılırlar. Titreme üzerine etkileri rijiditeye olan etkilerinden daha fazladır. Antikolinerjik ilaçlar hafif olgularda ilk sırada kullanılan ilaçlardır.[64]

2.3.3.5. Belladon Alkaloidleri

Atropin ve skapolamin doğal kaynaklı belladon alkaloidleridir. Skapolamin atropinin bir fazla oksijen içeren epoksit türevidir.[65] Barsak ve konjonktivalardan emilimi iyidir. Skapolamin cilt üzerinden uygulandığında emilimi iyidir.[66] Ağızdan alındıktan sonra bir saat

içinde etki başlar ve 3-4 saate kadar sürer.İstisna olarak pupillerde genişleme etkisinin ortadan kalkma süresi 24 saate kadar uzayabilir.[65] Atropinin muskarinik reseptörlere olan etkisi nikotinik reseptör etkilerine göre çok daha fazladır.[66]
Atropin zehirlenmelerinde ilk ortaya çıkan belirti ağız, boğaz, cilt kuruluğudur. Daha sonra taşikardi, çarpıntı ve göz etkilenimini gösteren pupillerde genişlemeye bağlı fotofobi

veya yakını görememe gibi belirtiler ortaya çıkar.[65] Antimuskarinikler tedavi dozlarında bile taşikardiye sebep olabilirler. Atropin düşük dozlarda bradikardi yapar. Ayrıca atriyoventriküler düğüm üzerindeki vagal tonusu azaltarak atriyoventriküler iletiyi uzatır ve EKG'de PR aralığının kısalmasına sebep olur. Kan damarları ve dolaşım üzerine etkileri yoktur bu yüzden kan basıncında belirgin bir değişiklik yapmaz.[66]
Diğer belladon alkaloidleri atropin ve skapolaminin sentetik türevleridir. Bunların başlıcaları:[66]
Tersiyer amin yapısında olanlar: Atropin ve skapolamin dışında disiklomin, oksifensiklimin, tridiheksetil
Kuvarterner amin yapısındakiler: Anizotropin, glikopirolat, metantelin, metskapolamin, propantelindir.

2.3.3.6.Kas Gevşetici ve Spazmolitik İlaçlar

Nöromusküler bloke edici ilaçlar cerrahi işlemler sırasında kas gevşemesini sağlamak amacıyla kullanılan ve etkilerini periferde gösteren ilaçlardır. Spazmolitikler ise çeşitli nörolojik durumlarda oluşan spastisiteyi ve ani kas kasılmalarını azaltmada kullanılmaktadır.Bunlara santral etkili kas gevşeticiler adı da verilir.[67]
Nöromusküler blok oluşturan ilaçlar: Tübokürarin, mivaküryum, roküranyum, panküranyum, atraküryum, veküranyum ve süksinilkolindir.[67]
Bu ilaçlar çeşitli bölgeleri etkilemelerine karşın primer etki yerleri postsinaptik bölge olup asetilkolin reseptörleri üzerine etki gösterirler.[67] Süksünilkolin intravenöz uygulandığında otuz saniyede etkisini gösterir. Karaciğer ve plazmada bulunan psödokolinesterazlarla hızla hidrolize olduğundan etkisi 5-10 dakika gibi kısa sürelidir.[67]
Başta pankuranyum olmak üzere nondepolarize bloke edici ilaçlar M_2 tipi muskarinik reseptörleri bloke ederek antimuskarinik etkiler de oluştururlar.[68]
Vekuranyum dışındaki tüm kas gevşeticilerin kardiyovasküler yan etkileri mevcuttur.[67]
Daha önce santral etkili kas gevşeticiler olarak ta bilinen bu guruptaki ilaçlar santral sinir sistemi lezyonları sonucu oluşan spastisitenin tedavisinde kullanılanlar ve çeşitli durumlarda ortaya çıkan akut kas kasılmalarının tedavisinde kullanılanlar olmak üzere iki grupta incelenir.[67]
Spastisite tedavisinde kullanılan ilaçlar: Baklofen, diazepam ve dantrolendir.
Akut kas kasılmalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar: Mefenizin ve benzeri ilaçlar, benzodiazepinler, siklobenzapirin, fenprobamat, feniramidol, mefenoksalandır. Bunlardan 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.[67]
Ayrıca atropin, skapolamin gibi belladon alkaloidleri ve onların sentetik türevleri olan oksifensiklimin, piperidolat, disiklomin, flavoksat akut kas kasılmalarında kullanılırlar.[65]

2.3.3.7. Mantar ve Bitkiler

Amanita muskaria (fly agaric), amanita pantherina (panther mushroom), datura suaveolens (angel's trumpet), datura stramonium (jimson weed), solanum pseudocapsicum

(jerusalem cherry) gibi bazı mantar ve bitkilerinde antikolinerjik etkileri mevcuttur.[69]

2.4.Antidepresan İlaçlar

2.4.1.Antidepresan İlaç Zehirlenmelerinde Epidemiyoloji

Antidepresan ilaçlar, özellikle major depresyonda, obsesif kompulsif bozuklukta, dikkat eksikliği hastalığında, panik ve fobi hastalıklarında, anksiyete hastalıklarında, yeme bozukluklarında, kronik ağrı sendromlarında, periferik nöropatilerde, gece idrarını tutamamada, migrene bağlı baş ağrısının önlenmesinde ve bazı seçilmiş ilaç yoksunluğu tedavilerinde kullanılmaktadır.[3,51,52,53]

ABD'nde her yıl 1 milyondan daha fazla akut zehirlenme vakası görülmektedir. Antidepresan ilaçlar ile olan zehirlenmelerin oranı, AAPCC raporlarına göre %8.1'dir.[2] Başka bir çalışmada ise %2.6 olarak saptanmış ve ilaç aşırı dozlarına bağlı ölümlerde antidepresan ilaçların %23 oranla üçüncü sırada ölüme sebep oldukları belirtilmiştir.[70] Belçika'da yapılan bir çalışmada ise, TSA ilaçlar ile zehirlenme oranı %11.6 olarak bildirilmiştir.[71] Ülkemizde akut zehirlenmelere en sık sebep olan ilaç TSA'lardır.[1]

2.4.2.Antidepresan İlaç Grupları

Antidepresan ilaçlar başlıca Trisiklik antidepresanlar, Serotonin geri alım inhibitörleri, Monoamino oksidaz inhibitörleri ve Heterosiklik antidepresanlar olmak üzere 4 gruptur.[51] Bu ilaç gurupları ve bu gruplara ait ilaçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

2.4.2.1.Seratonin Geri Alım İnhibitörleri

SSRI grubu ilaçlar, norepinefrin veya dopamin geri alımını etkilemeden presinaptik serotonin geri alımını inhibe eden heterojen grup ilaçlardır.[3] TSA ilaçlar kadar etkili oldukları ve daha iyi tolere edildikleri bilinmektedir. TSA ilaçlara göre antihistaminik,

antikolinerjik ve kalp üzerine toksik etkileri daha azdır. TSA ilaçlar ile karşılaştırıldıklarında bu grup ilaçlar ile zehirlenen hastaların klinik bulgularının daha hafif ve hastane tedavi giderlerinin daha az olduğu gösterilmiştir.[51,70,72,73]

SSRI zehirlenmesine bağlı ölümler nadir görülmektedir.[3] SSRI grubu ilaçların aşırı doz alımında en önemli etkileri; bulantı, kusma gibi gastrointestinal bulgular, sedasyon, titreme, sinüs taşikardisidir. Pupillerde genişleme, nöbet, ishal, ajitasyon, sanrılar, hipertansiyon ve hipotansiyonda sık görülen semptomlardandır.[3,74] SSRI grubu ilaçların nadiren EKG anormalliği yaptığı bildirilmektedir. Sinus bradikardisi diğer SSRI grubu ilaçlara göre fluvoksaminde daha sık görülür.[3] Sitalopram 600 mg'dan daha fazla dozda alındığında yaklaşık üçte bir vakada QRS genişlemesi yapmaktadır.[75] SSRI tedavisi veya zehirlenmesinde atriyal fibrilasyon veya bradikardi gibi aritmilerle birlikte senkop görülebildiği de bildirilmektedir.[76] Birçok vakada EKG anormallikleri 24 saatte yavaş yavaş düzelmektedir.[3] SSRI ile meydana gelen zehirlenmeler nadiren öldürücü olmasına rağmen, diğer ilaçlar ile birlikte alındığında ağır zehirlenme bulguları ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden MAOI'leri ve diğer serotonerjik ajanlar ile birlikte kullanılmamaları tavsiye edilir.[72] Tedavi sırasında SSRI'leri ile MAOI'lerinin birlikte kullanımı sakıncalıdır.[3] MAOI'leri kullanılacaksa SSRI'ların birçoğunda tedaviyi iki hafta kesip, sonra MAOI'leriyle tedaviye başlanmalıdır. Bu süre fluoksetin için en az beş hafta olmalıdır.[3]

2.4.2.2.Monoamino Oksidaz İnhibitörleri

MAOI ilaçlar dış mitokondriyal membranda bulunan intrasellüler enzimlere bağlanırlar.[125] MAO enziminin 2 tipi vardır.[3] MAO-A; bir amin oksidaz enzimidir ve norepinefrin, serotonin ve tiramin metabolizmasından sorumludur. MAO-B ise dopamine özgündür MAOI'leri MAO enzimini geriye dönüşümlü ve geriye dönüşümsüz olarak inaktive ederler. MAOI'leri gastrointestinal sistemden hızla ve tam olarak emilirler. Zirve ilaç

düzeyleri alımdan 1-3 saat sonra görülür. Yarı ömürleri ise ortalama 2-3 saattir.[3]
Bu ilaçlar aynı zamanda diğer ilaçlar ve çeşitli gıdalarda bulunan oksidazları da bloke ettiklerinden istenmeyen ilaç-ilaç veya ilaç-gıda etkileşmelerine neden olabilirler. Ciddi zehirlenmede bulgular genellikle maruz kalmadan sonraki 6-12 saat içinde ortaya çıkar. Ancak bulguların ortaya çıkma süresi 24 saate kadar da uzayabilir. Aşırı doza bağlı semptomların α ve β adrenarjik reseptörlerde aşırı uyarılma sonucu geliştiği gösterilmiş olmakla birlikte bulgular daha çok aşırı serotonin reseptör aktivitesine bağlıdır.[3]
19
Tablo 6: Antidepresan ilaç grupları

SSRI Antidepresanlar	**MAOI**	**Heterosiklikler**	**Trisiklik**
Sitalopram	Isokarboksazid	Bupropion	Amitriptilin
Essitalopram	Furazolidon	Maprotilin	Opipramol
Fluoksetin	İproniazid	Mianserin	Amoksapin
Flavoksamin	Mebanazin	Nefazodon	Klomipramin
Paroksetin	Nialamid	Trazodon	Desipramin
Sertralin	Fenelzin	Venlafaksin	Doksepin
Prokarbazin	Zimelidin		Imipramin
Safrazin	Mirtazapin		Nortriptilin
Tranilsipromin	Protriptilin		
Moklobemid	Trimipramin		
Brofaromin			
Simoksaton			
Klorjilin			
Parjilin			
Selejilin			

MAOI aşırı dozunda genellikle zehirlenmeye özgü bulgu ve semptomlar yoktur. Hastalarda başlangıçta görülen semptom ve bulgular; baş ağrısı, ajitasyon, irritabilite, bulantı, çarpıntı ve titremedir. Ayrıca sinüs taşikardisi, reflekslerde ve aktivitede artma, fasikülasyonlar, pupillerde genişleme, solunum sayısının artışı, yüzde kızarma ve nistagmus görülebilir. Daha yüksek doz alımlarındaysa bu semptom ve bulgulara ek olarak opistotonus, kas rijiditesi, terleme, göğüs ağrısı, hipertansiyon, ishal, sanrılar, şuur durum değişiklikleri, ateş yüksekliği ve trismus görülebilir.[3]
MAOI ilaçlarla oluşan zehirlenmeye bağlı en sık görülen EKG bulgusu sinüs taşikardisidir.[3] T dalga anormallikleri de nadir değildir. Ölüm genellikle çoklu organ yetmezliğine ikincil meydana gelmektedir.[3]
20

2.4.2.3.Heterosiklik Antidepresan İlaçlar

HSA ilaçların güçlerinin TSA ilaçlardan çok farklı olmadığı bildirilmektedir. Farmakokinetik özellikleri de TSA ilaçlarla benzerdir. Dağılım hacimleri geniştir ve hepatik metabolizma yolu ile elimine olurlar. Ayrıca bu ilaçların tedavi edici doz aralıkları geniştir.[3,77] En önemli yan etkiler; Antikolinerjik ve kardiyotoksik etkilerdir. Antikolinerjik yan etkiler özellikle diğer ilaçlarla birlikte olan zehirlenmelerde görülür.[3] Periferik antikolinerjik etkiler; ağız kuruluğu, ağızda metalik tat, görme bulanıklığı, kabızlık, paralitik ileus, idrar retansiyonu, taşikardi ve dar açılı glokom kliniğinde kötüleşmeyi içerir. Santral antikolinerjik etkiler ise; sedasyon, pupillerde genişleme, ajitasyon ve deliryumu içermektedir.[3] HSA zehirlenmeleri, EKG'de özgün olmayan T dalga değişiklikleri, QT

aralığında uzama, çeşitli derecede AV bloklar, atriyal ve ventriküler aritmiler gibi bulgulara neden olabilir.[3] Heterosiklik antidepresanlardan olan trazodone'nun belirgin antikolinerjik yada kinidin benzeri etkisinin olmaması, norepinefrin geri alımını etkilememesi diğer antidepresanlara göre kardiyotoksisitesinin çok daha az olmasına ve yaşlı hastalarda daha güvenle kullanılmasına sebep olduğu belirtilmiştir.[78,79] Ancak Trazodone'nun kalp hastalığı olduğu bilinen yaşlı bir hastada PR uzamasına yol açtığını ifade eden vaka sunumları da bildirilmiştir.[80]

2.4.2.4.Trisiklik Antidepresan İlaçlar

TSA'lar 3 aromatik halkadan oluşan kimyasal yapıya sahiptirler. Bunlar; 7 üyeli santral halka, dışta 2 benzen halkası, ve santral halkaya bağlanmış aminopropil bölge zinciridir. TSA ilaçlar genellikle santral aromatik halka veya aminopropil bölge zincirindeki minör yapısal farklılıklara göre isim alırlar. [3] [4]

Bu ilaçların başlıca toksik etkileri kardiyovasküler, periferik sinir sistemi ve santral sinir sistemi (SSS) üzerinde oluşmaktadır. Kardiyovasküler toksisite aşırı doz alımına bağlı ölümün en önemli nedenidir.[3,19,53,70,81] Avustralya'da yapılan bir çalışmada da, TSA ilaçlar ile olan zehirlenmelerin diğer antidepresan zehirlenmelerine göre daha fazla toksik etkisi olduğu belirtilmiştir.[82]

2.4.2.4.1 TSA İlaçların Etki Mekanizmaları

Bu ilaçların SSS etkilerinden sorumlu olan mekanizma; antikolinerjik etki ve nöronlardaki norepinefrin ve/veya serotoninin (5 hidroksi triptamin) geri alımının inhibisyonudur. Kardiyovasküler göstergelerin ise antikolinerjik etki, nöronlardaki

nörepinefrin ve/veya serotoninin geri alımının inhibisyonu, alfą-adrenerjik blokaj ve membran depresan etkiye bağlı olduğu bildirilmiştir.[52]

TSA İlaçların SSS Üzerine Olan Etkileri

TSA'ların depresyon tedavisinde istenen sonucu veren etkisinin, amin geri alım inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılır.[3]

TSA ilaçlar santral ve periferik muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin etkisini yarışmalı olarak baskılar.[3,53] Bu etki sıklıkla antikolinerjik olarak adlandırılsa da temel olarak muskarinik etkilerden sorumludur. Çünkü bu ilaçlar, nikotinik reseptörlerdeki asetilkolin etkisini önlemezler.[3] 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.[19,70,81,83] TSA zehirlenmesinde sık görülmesine rağmen bu bulgular TSA zehirlenmesine bağlı ölümlerden doğrudan sorumlu değildir ve bu antimuskarinik etkiye bağlı gelişen bulgular destek tedavisi dışında özgün tedavi gerektirmezler.[3]

TSA'lar periferik ve santral postsinaptik histamin reseptörlerini baskılayarak SSS'de sedasyona sebep olarak koma oluşmasına katkı sağlarlar.[3]

TSA aşırı doz alımına bağlı yaygın nöbetlerde olası mekanizma; gama aminobutirik asit reseptör-A (GABA-A) antagonizması, nöronal Na^+ kanal blokajı, santral antikolinerjik aktivite ve biyojenik aminlerin etkileridir.[3] TSA zehirlenmelerinde nöbet oranı %20 ventriküler aritmi oranı ise %6 olarak bildirilmektedir.[84,85]

TSA İlaçların Kalp Üzerine Olan Etkileri

TSA 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: TSA'ların oluşturduğu kardiyotoksisitenin (İleti blokları, ritim bozuklukları ve hipotansiyon) temel sebebini oluşturur.[53] Voltaja bağlı Na^+ kanal blokajında his-purkinje hücrelerindeki hızlı Na^+ kanallarının inhibisyonuyla, depolarizasyon gecikmesi ve ileti anormalliği meydana gelir. Miyokardiyal dokuya Na^+ girişinin bozulması, kasılmanın bozulmasına öncülük eder. Na^+ kanal blokajı, aksiyon

potansiyelinde Faz-0'da uzama, kalp hızında artma, hiponatremi ve asidozla sonuçlanır. Bu etki, EKG'de 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. Özetle ağır sodyum kanal blokajı sonucu kalbin kasılma gücünün azalmasına, çeşitli kalp bloklarına, RAD, hipotansiyon, QRS genişlemesine ve ektopik kalp atımlarına sebep olur.[3,9,19,51,70,81] Bu bulgular TSA aşırı doz alımına bağlı daha geç dönemde de ortaya çıkabilir. Bir vaka sunumunda; koma, QRS genişlemesi, taşikardi ve hipotansiyonu olan bir hastanın EKG'sinin 24 saat sonra normal ritme döndüğü fakat EKG'nin normalleşmesinden 33 saat sonra hastada kardiyopulmoner arrest geliştiği bildirilmiştir.[86]

Voltaja bağlı K^+ kanal blokajı: Bu etki sonucu, kalp hızının azalması ve EKG'de QTc'de uzama ile kendini gösteren ritim bozukluğu oluşur.[3] Torsades de pointes'te QTc uzamasının oluşturduğu yaşamı tehdit eden ritim bozukluklarıdır ancak TSA zehirlenmelerinde nadiren görülür.[87]

TSA ilaç zehirlenmelerinde görülen diğer etkide santral ve periferik α−adrenarjik reseptörlerin postsinaptik baskılanmasıdır. α_1 reseptörlerinin baskılanması sonucu, sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve pupiller daralma meydana gelir. Ortostatik hipotansiyon gelişimi sıklıkla refleks taşikardiyle ilişkilidir.[3] TSA'ların tüm bu etki mekanizmaları Tablo 8'de gösterilmiştir.[3]

Tablo 7: TSA'ların etki mekanizmaları ve klinik sonuçları

FARMAKOLOJİK ETKİ	**KLİNİK ETKİ**
Postsinaptik muskarinik reseptör Antagonisti	SSS bozuklukları, Pupillerde genişleme, Cilt kuruluğu, Nöbet, Konfüzyon, Ajitasyon, Sanrılar, Ateş
Postsinaptik alfa adrenerjik. reseptör antogonisti	Sedasyon, Ortostatik hipotansiyon, Taşikardi, Miyosis
Norepinefrin geri alım inhibitörü	Ajitasyon, Pupillerde genişleme, Terleme, Taşikardi
Serotonin geri alım inhibitörü	Pupillerde genişleme, Refleks artışı, Myoklonus
Voltaja bağlı Na^+ kanal blokajı	Kalp kasılma bozuklukları, Ventriküler ektopi, Hipotansiyon, EKG değişiklikleri
Voltaja bağlı K^+ kanal blokajı	Ventrküler ektopi, Uzun QT, Torsades de pointes
Postsinaptik histamin reseptör antagonisti	Sedasyon

GABA-A reseptör antagonisti Epilepsi
Postsinaptik seratonin reseptör antagonisti Antidepresan etki
Postsinaptik dopamin reseptör antagonisti Extrapiramidal semptomlar, Distoni reaksiyonlar, Malign nöroleptik sendrom

2.4.2.4.2 TSA İlaçların Farmakokinetik Özellikleri

TSA gurubundaki ilaçlar benzer farmakokinetik özellikler gösterirler. Yağda erime oranları yüksektir ve kan beyin bariyerini kolayca geçerler. Hemen hemen tamamı karaciğerde oksidasyon yolu ile ortadan kaldırılırlar. Gastrointestinal sistemden hızlı ve tam olarak emilirler. Ancak asidik mide salgılarındaki iyonizasyon ve antikolinerjik etkiye bağlı olarak azalmış barsak hareketleri emilimlerini geciktirebilmektedir.[3,51,53]

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 P_{450} oksidatif enzimlerine bağlıdır.[9,19,51,70,83]

Dağılım hacimleri de son derece geniştir (10 –50 L/kg). Genellikle dokuda bulunan TSA düzeyi plazma düzeyinden 10-100 kat daha fazladır. Bu farmakokinetik özellikler

hemodiyaliz, hemoperfüzyon, periton diyalizi ve zorlu diürez çabalarının neden geçersiz olduğunu açıklar.[3] Tedavi dozunda ortalama yarı ömürleri yaklaşık 24 saattir ancak 72 saate kadar uzayabilir. Aşırı doz alımlarda yarı ömürleri çok daha uzundur. ABD'de halkın yaklaşık % 7'sinde TSA metabolizması genetik olarak yavaştır.[3]

2.4.2.4.3.TSA Zehirlenmelerinde EKG Bulguları

Siklik antidepresanlar tedavi dozunda veya toksik serum dozlarında EKG değişikliklerine sebep olabilirler.[11] Bu değişikliklerin sıklığı ve derecesi; TSA'nın tipine, plazma seviyesine, tedavi süresine, birlikte kullanılan ilaçların varlığına, hastanın yaşına ve altta yatan kalp hastalığı öyküsünün varlığına göre değişir. [88]

Standart TSA ilaçlar tedavi dozlarında kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak önemsiz artışa yol açabilirler.[89] Ayrıca yapılan bir çalışmada başlangıç EKG si normal olan kişilerde TSA kullanımıyla 2. derece blok görülme sıklığı %0,7 iken başlangıç EKG sinde dal bloğu bulunanlarda TSA başlanmasıyla ortaya çıkan 2. derece blok görülme sıklığı %9'a çıkmıştır.[90] Tedavi dozlarında Maprotiline ile torsades de pointes ventriküler taşikardi görülen bir olgu,[91] Trazodone ile nunsustained ventriküler taşikardi görülen iki olgu bildirilmiş.[92,93] olması tedavi dozlarında bile TSA ilaçların hem hayati bulgularda hem de EKG de değişiklikler oluşturabileceğini ortaya koymaktadır. Bu yüzden hastalara TSA ilaçları başlamadan önce bu özellikler gözden geçirilmeli ve özellikle risk faktörleri olan hastalara belirli aralıklarla EKG kontrolleri yapılmalıdır.

TSA zehirlenmelerinde EKG anormalliği görülme oranının %37 olduğu bildirilmiştir.[10] Ortaya çıkan bu EKG bulguları; kalp hızı değişiklikleri, ritim bozuklukları ve ileti gecikmelerini kapsar. EKG bulguları Tablo 9'da ayrıntılı gösterilmiştir.[11]

TSA zehirlenmelerinin klinik göstergelerini tanıma girişimleri 1970'li yılların ortalarına kadar uzanır.[11] Bu dönemde TSA zehirlenmesinde ventriküler ritim bozukluğu ve nöbet gelişme olasılığının TSA plazma düzeyinin 1000 ng/ml olması ve QRS genişliğinin 100 msn den büyük olmasıyla parelel olarak artış gösterdiği belirtilmiştir.[94,95] Fakat Braithwaite ve arkadaşları[96] nöbet ve kalple ilgili komplikasyonların (ileti ve ritm bozuklukları) 773 ng/ml ve 571 ng/ml gibi düşük olduğu seviyelerde bile oluştuğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca Braithwaite ve arkadaşları aynı çalışmada; TSA serum seviyeleri belirgin yüksek hastalarda da (örneğin 3600 ng/ml'de) nöbet veya kalp etkilenmesine ait bulguların bulunmayabileceğini göstermişlerdir.

1980'lerin başında Marshall ve arkadaşları[88] TSA zehirlenmelerinin ağırlığıyla en iyi parelellik gösteren klinik bulgunun QRS genişlemesi olduğunu vurgulamıştır.
25
Çalışmalarında bir hasta 100 msn'den geniş QRS kompleksine sahipse hayati bulguları ve şuur durumu normal olsa da potansiyel olarak ölümcül TSA aşırı dozu aldığının kabul edilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Tablo 8: TSA zehirlenmelerinde potansiyel EKG bulguları

• Sinüs taşikardisi
• Dal blokları
• Supra ventriküler ritim bozuklukları
Atriyal taşikardi
AV nodal taşikardi
Atriyal fibrilasyon
Atriyal flatter
Bradikardi
• ST-T dalga değişiklikleri
• Aks sapmaları
• Uzun PR, QRS ve QT genişlemesi
• İkinci ve üçüncü derece bloklar
• Ventriküler ritim bozuklukları
İdiyoventriküler ritm
Ventriküler taşikardi
Ventriküler fibrilasyon
Torsades de pointes
• Asistol

1985'te Boehnert ve Lovejoy[12] tekrar nöbet ve ventriküler ritim bozukluklarını tahmin etmede QRS süresine odaklandılar. Çalışmalarında ekstremite derivasyonlarındaki maksimum QRS süresinin 100 msn'den küçük olması nöbet ve ventriküler ritm bozukluğu gelişme riskinin ihmal edilebilir olduğunu gösterir. QRS süresinin 100 msn ile 160 msn arasında olması nöbet riskinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir. QRS süresinin 160 msn'nin üzerinde olması hem nöbet hem de ventriküler ritim bozukluğu gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterdiği yargılarına vardılar. Bu çalışmada TSA plazma seviyeleriyle nöbet ve ventriküler ritm bozukluğu arasında herhangi bir paralellik gösterilememiştir.[12] Foulke ve arkadaşları.[97] TSA zehirlenmesi olan 102 hastayı özetlemiş ve raporlarında TSA plazma seviyesinin 1000 ng/ml üzerinde olmasıyla QRS genişliğinin 100 msn'nin üzerinde olmasının birbiriyle parelellik gösterdiğini bulmuş fakat QRS in 100 msn'nin altında olmasının tek başına güvenilir olmadığını savunmuşlardır. TSA yüksek doz alan hastanın değerlendirilmesi erken evredeyse QRS aralığının normal olduğunu ancak ilerleyen birkaç saat içinde hasta aniden kötüleşebildiğini ifade etmişlerdir. Callahom ve Kassel[98] TSA yüksek doz alan 18 ölümcül vakada yaptıkları çalışmada acil serviste rastlanan ilk bulguların
26
koma, taşikardi, hipotansiyon, solunum depresyonu ve nöbet olduğunu QRS uzamasının ilk anda sadece %28 olguda görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca Callahom ve Kassel çalışmalarında ventriküler ritim bozukluğu, ileti gecikmesi, hipotansiyon, nöbet, koma gibi hayati tehlike yaratan bulguların genelde ilk 2 saatte ortaya çıktığını fakat bunun acil servise başvurudan 6 saat sonraya kadar sürebileceğini bulmuşlardır.

Nieman ve arkadaşları[99] TSA yüksek doz aldığı kuşkulu olan 25 olgunun geriye

dönük çalışmasında terminal 40 msn frontal düzlem QRS vektörünün yöneliminin TSA yüksek doz alan hastaları almayanlardan ayırdığını tespit etmiştir. Nieman ve arkadaşlarına göre terminal 40 msn frontal düzlem QRS vektörü 130_o-270_o arasındaysa %100 sensitif ve %98-100 spesifiktir. Fakat Wolf ve arkadaşları[100] 40 msn frontal plan aksı 120_o üzerindeyse TSA zehirlenmesi olasılığı yüksektir (%83 sensitif % 63 spesifik) diyerek TSA yüksek doz alan hastaların %17'sinin T 40sn frontal plan aksının 120_o nin altında olduğunu göstermiştir**.**
Sinüs taşikardisi (kalp hızının 100 vuru/dakika ve üzerinde olması) TSA alımının hassas bir göstergesidir. Kontrolsüz bir çalışmada TSA aşırı doz alan hastalarda %71 sinüs taşikardisi gözlenmiştir. Fakat çok sık gözlense de sinüs taşikardisi ciddi bir zehirlenmenin gelişip gelişmemesi açısından yeterli bir gösterge değildir.[88,96,101,102]
Liebelt ve arkadaşları[85] TSA zehirlenmelerinde R dalgası değişikliklerinin özellikle de aVR'de terminal R dalgasının boyunun ve R/S oranının daha iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Geriye dönük yapılan çok sayıda analizin nöbet ve ritim bozukluğuyla ilişkili tek EKG bulgusunun aVR'deki R'nin boyunun 3mm'den yüksek olması olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada R dalgasındaki değişikliklerin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %81 ve %73 olarak saptanmıştır**.**
Tüm bu sonuçların varlığı TSA zehirlenmesiyle gelen hastalarda hangi EKG bulgusunun daha önemli olduğu ve bunlardan hangilerinin pratikte kullanılabileceği sorularını ortaya çıkarmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerindeki zehirlenme merkezlerinin katılımıyla yapılan bir çalışmada;[103] TSA zehirlenmesiyle gelen hastaların EKG değerlendirilmesinde bazı merkezlerin QT aralığını, bazılarınınsa QRS genişliğini ön planda tuttukları gösterilmiştir. Ayrıca hangi EKG bulgusunu ön planda tutarak zehirlenme desteklenmeye çalışılırsa çalışılsın bu EKG bulgularının hesaplanmasında bazen sorunlar çıkabileceği vurgulanmıştır. QRS genişliğinin hesaplanmasıyla ilgili yapılan bir çalışmada[104] üç tecrübeli toksikoloji uzmanı vakaların %20'sinde QRS mesafesinin 100 msn'den uzun mu? yoksa kısa mı? olduğu hakkında fikir birliğine varamamışlar ve sonuçta hesaplama hatalarının en aza indirilmesi için EKG kağıdının ilerleme hızının 25 mm/sn'den 50 mm/sn'ye çıkarılması önerilmiştir.[104]
27

TSA Zehirlenmeleri ve QT İlişkisi

QT aralığı ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon zamanlarının her ikisini de kapsar. Normal QT süresi 0.33- 0.42 saniye arasındadır ve kalp hızıyla ters orantılı olarak değişir.[105] QT aralığı Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan bölgenin ölçümüyle hesaplanır.[106] Düzeltilmiş QT: Bazett Formülü[107] 'QTc:QT / √RR' veya Hodges ve arkadaşlarının[108] önerdiği şekliyle 'QT + 0.00175 X (ventrikül hızı-60)' hesaplanabilir.

Sonradan Kazanılmış Uzun QT Sendromuna Yol Açan Sebepler.[109]

Elektrolit bozuklukları, SSS hastalıkları, bazı ilaçların kullanımı, hipotermi gibi çevresel etkenler uzun QT sendromuna yol açabilirler.
Elektrolit bozuklukları: Hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi.
İlaçlar: Sınıf 1A antiaritmik ilaçlar (kinidin, disopiramid, prokainamid), sınıf 3 antiaritmik ilaçlar (amiodoran, sotalol)
SSS Hastalıkları: Subaraknoid kanama, bery anevrizma rüptürü, kriptokok menenjiti, konjenital sendromlar
Aritmiler: Post taşikardi sendromu, herhangi bir nedene bağlı gelişebilen kalp durması, kronik idiyoventriküler ritimler
Hipotermi

Beyin Natriüretik Peptit (BNP)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda[110,111] plazmada ölçülen BNP düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda özellikle de kalp yetersizliği ve akut koroner sendromun tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olduğu ortaya konmuştur. BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır.[112] BNP'nin plazmada artış gösterebilmesi için en az bir saatlik süre gerekmektedir. BNP düzeyi akut koroner sendromlar, miyokard infarktüsü, böbrek yetersizliği, sağ kalp yetersizliğine yol açan akciğer hastalıkları, ve pulmoner emboli de kalp yetmezliği olmadan da yüksek bulunabilir. Ayrıca akut akciğer ödemi, akut mitral yetersizliği, atriyal miksoma ve mitral darlığı olan hastalarda da kalp yetmezliği olsa bile BNP düzeyleri düşük çıkabilir.[113]

2.4.2.4.4.TSA Zehirlenmelerinde Tedavi

Zehirlenme şüphesiyle acil servise başvuran hastaların hızlıca değerlendirilip stabilizasyonuna ve resüsitasyonuna başlanılmalıdır. Stabilizasyonda öncelik hava yolunun

açılması, solunumun ve dolaşımın sağlanmasına verilmeli, zehirlenmiş hastaya yaklaşımın genel ilkeleri ve zehirlenmeye yönelik özel tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.[26]

TSA zehirlenmelerinde uygulanan genel tedavi yaklaşımları

Her hastaya damar yolu açılmalı, devamlı kalp monitörizasyon izlemi yapılmalı ve EKG değerlendirilmelidir. Serum elektrolitleri, kreatinin, glukoz düzeyi istenmeli, semptomatik hastalarda arteriyal kan gazı çalışılmalıdır.[3] Antimuskarinik bulguları olan hastalarda mesanede idrar birikmesini önlemek için idrar sondası uygulanmalı, barsak sesleri yoksa nazogastrik tüp takılmalıdır. Başlangıçta asemptomatik olan hastaların izlemleri sırasında klinikleri hızla kötüleşebilir. Bu nedenle ilk birkaç saat çok yakın takip edilmeleri önerilmektedir.[3,9,19,51,53,81,83]

İlk stabilizasyonunun ardından hastalara maruziyetten sonraki ilk birkaç saat içinde gastrik lavaj yapılması ve aktif kömür (1 g/kg) verilmesi gerekir.[3] Aspirasyon riskini önlemek için mide yıkama işlemi sol dekübit pozisyonda yapılmalı ve bilinci kapalı hastalarda gastrik lavajdan önce trakeal entübasyon uygulanmalıdır.[3]

TSA zehirlenmelerinde oluşan komplikasyonların tedavisi

TSA zehirlenmelerine özgü antidot yoktur.[18] Tedavi genel tedavi uygulamalarının ardından oluşacak komplikasyonlara ve EKG bulgularına göre yönlendirilir.

TSA zehirlenmesine bağlı sinüs taşikardisi, izole PR uzaması yada birinci derece AV bloğu olan asemptomatik hastalara spesifik ilaç tedavisi gerekmez. Birinci derece AV bloktan daha ileri bloklar infranodal ileti sistemindeki bozulmaya ikincil AV tam bloğa ilerleyebileceği için dikkatli olunmalıdır.[3]

$NaHCO_3$'ın iletiyi düzenlediği, kalp kasılmasını arttırdığı ve ventriküler ektopileri baskıladığı gösterilmiştir. Bu yüzden QRS süresi 100 ms'den daha uzun olan, sıvı tedavisine dirençli hipotansiyonu ve ventriküler aritmileri olan hastaların $NaHCO_3$ ile tedavi edilmeleri önerilmektedir.[3] Ayrıca TSA'ların asıl kardiyotoksik etkilerinin sodyum ve potasyum kanal blokajı üzerinden olması sebebiylede.[3,19,51,70,81,83] hipertonik salin solusyonuda bu amaçla kullanılabilmektedir. Son zamanlarda yapılan hayvan deneylerinin.[114,115] yanı sıra, vaka sunumlarıda.[18,116,117,118] TSA ilaç zehirlenmelerinin tedavisinde hipertonik salinin (3-15mEq/kg) kullanılmasının yararlı olabileceğini göstermektedir. $NaHCO_3$ başlangıçta 1-2 mEq/kg bolus verilir ve hasta iyileşinceye yada kan pH'sı 7.50-7.55 oluncaya dek hızlı IV puşeler halinde tekrarlanabilir.[3,53] Ancak zararlı olacağından dolayı fazla alkalinizasyon

yapılması risklidir. 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. IV infüzyon hızı kan pH'sı, serum Na düzeyi ve tedaviye klinik yanıta göre düzenlenir. Hipopotasemi, $NaHCO_3$ tedavisinin beklenen bir komplikasyonudur. Bu durumda IV K^+ desteği verilmeli ve serum K^+ seviyesi sık aralıklarla kontrol edilmelidir.[3]
Lidokain, ventriküler aritmilerde seçilecek ikinci ilaçtır. Dirençli ventriküler aritmiler ile komplike TSA zehirlenmelerinde lidokain tavsiye edilmektedir. ventriküler aritmilerde seçilecek bir diğer ilaçta bretilyumdur.[3] Torsade de pointes 2 gr IV magnezyum sulfat ile tedavi edilmesi önerilmektedir. IV isoproterenol, overdrive kalp pili olmadığı durumda, Torsade de pointes'in tekrarlamasını önlemede bazen yararlı olabilir.[3] Kardiyoversiyon, ritim bozukluğu olan anstabil hastalarda uygulanabilir. Yüksek dereceli bloklarda ise ventriküler kalp pili yararlıdır. Overdrive kalp pili, aritmilerin tekrarlamasını önlemek için sıklıkla gereklidir.[3] TSA zehirlenmesine bağlı ritim bozukluklarının tedavisinde, klas IA ve klas IC antiaritmik ajanlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve klas III antiaritmik ajanlar kontrendikedir.[53]
Ciddi zehirlenmesi olan TSA zehirlenmesi hastalarında hipotansiyon görülebilir. Tedavisine IV izotonik kristaloid sıvı uygulanması önerilmektedir. Yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon düzelmezse, QRS süresi uzamasına bakılmaksızın NaHCO3 ile tedavi edilmelidir.[3,9,116] TSA zehirlenmelerine bağlı gelişen hipotansiyonun tedavisi şu basamakları kapsamaktadır: İzotonik salin, Trendelenburg pozisyonu, hipoksi ve asidozun düzeltilmesi, $NaHCO_3$, norepinefrin, ve ECMO (extracorporeal mechanical circulation).[53] Sıvı ve $NaHCO_3$ tedavisine yanıtsız hipotansiyonda vazopressörler de kullanılabilir.[3] Kullanılacak vazopressör etkili ilaçlarla ilgili yapılan birçok çalışmada epinefrin, norepinefrin ve dopaminin yararlı oldukları fakat en etkili vazopressör ajanın norepinefrin (0.1μg/kg/dk) olduğu belirtilmiştir.[1119] Dopamin, TSA zehirlenmesine bağlı hipotansiyonun tedavisinde daha az etkilidir. Birçok hastada, dopaminin β¯adrenarjik ve dopaminerjik etkilerine ikincil meydana gelen vazodilatasyona bağlı olarak azalmış sistolik kan basıncı gelişebilir. Eğer kullanılacaksa en yüksek doz (10-20 μg/kg/dk) kullanılması tavsiye edilmektedir.[3] Sıvı, $NaHCO_3$ ve vazopressör tedavisine dirençli hipotansiyonu olan hastalara pulmoner arter kateteri yerleştirilmelidir. Dirençli hipotansiyonu olan hastalarda dolaşım, kardiyopulmoner by-pass, overdrive kalp pili ve aortik balon pompası ile desteklenmelidir. Ayrıca yapılan çalışmalarda dirençli hipotansiyon ve QRS süresi uzaması olan hastalara hipertonik salin solüsyonunun verilmesi ile hipotansiyon ve QRS süresinde düzelebildiği bildirilmektedir.[116]
30
Liebelt ve arkadaşları çalışmalarında, TSA zehirlenmelerinde %20 oranında nöbet geliştiğini belirtmişlerdir.[85] Nöbetlerin birçoğu ilaca maruz kalmadan sonraki ilk 3 saat içinde olmaktadır.[3] Maprotilin ve amoksapin zehirlenmelerinde nöbet ve status epileptikus sık görüldüğünden, bu zehirlenmelerin daha agresif tedavisi gerekir.[3] Diazepam ve lorazepam gibi benzodiazepinler nöbet aktivitesini durdurmak için seçilecek ilaçlardır. Ancak antikonvülzan ilaçların damar yolundan IV hızlı verilmesi sonucu hipotansiyon, kalp ve solunum durması görülebilir. Benzodiazepine dirençli nöbet tedavisinde barbitüratların kullanılması tavsiye edilir.[3] Fenobarbitalin başlangıç dozu IV 15 mg/kg'dır. Fenobarbital verilmesine rağmen nöbet devam ederse, kan basıncı normal sınırlar içinde olan hastalarda ilaç dozunun arttırılması önerilmektedir. Benzodiazepinler, barbitürat ya da propofol ile birlikte uygulanırsa trakeal entübasyon ve solunum desteği gerekebilir.[3] $NaHCO_3$ tedavisi ve fizostigmin TSA zehirlenmesine bağlı nöbeti durdurmada etkisizdir.[3] Fenitoininde TSA zehirlenmesine bağlı nöbette etkinliği sınırlıdır ve kullanılması önerilmemektedir.[120] Yapılan hayvan çalışmalarında TSA zehirlenmelerinde fenitoin kullanıldığında fenitoinin kendisinin

ritim bozukluğu oluşturma etkisinin olabileceği ve ventriküler taşıkardi insidansını arttığı gösterilmiştir.[121] Yeterli doz benzodiazepin ve barbitürat tedavisine rağmen nöbeti devam eden hastalara nöromuskuler blokaj yapıcı ilaçlar uygulanması önerilmektedir. Böylece, nöbetin fiziksel atağı durdurulup metabolik asidoz, ateş, rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliği gibi ikincil etkiler önlenebilir.[3] TSA zehirlenmelerinde flumazenil kullanımı da sakıncalıdır. Bazı olgu sunumlarında flumazenilin GABA reseptör kompleksinin benzodiyazepin bağlayan bölgesini inhibe ederek nöbet geçirme oranını arttırdığı saptanmıştır.[122,123]
TSA türevi ilaçların plazma proteinlerine bağlanmalarının yüksek ve dağılım hacimlerinin çok geniş olması sebebiyle zorlu diürez, hemoperfüzyon ve hemodiyalizin yararlı olmadığı bildirilmektedir.[3] Ancak TSA zehirlenmelerinde yapılan bir çalışmada hemoperfüzyon ve hemodiyaliz tedavisinin dirençli hipotansiyonu, ağır kardiyotoksisitesi ve QRS süresi uzaması olan hastalarda yararlı olduğu ifade edilmiştir.[124]
31

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 7/6/2005-30/11/2006 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ç.Ü.T.F) Acil Tıp Anabilim Dalına antikolinerjik ilaç zehirlenmesi nedeni ile başvuran ve QTc'si uzun olan toplam 58 hasta dahil edildi. Hastalar 2 grupta değerlendirildi. Trisiklik antidepresan ilaçlar ile zehirlenen hastalar (n=30) grup 1, diğer antikolinerjik ilaçlarla (antipsikotik ilaçlar, antihistaminik ilaçlar, antiparkinson ilaçlar, belladon alkaloidleri, kas gevşetici ve spazmolitik ilaçlar) zehirlenen hastalar ise (n=28) grup 2 olarak değerlendirildi.
Vaka kontrol çalışması olarak planlanan çalışmada hastalar hastaneye başvuru anından taburcu anına kadar gözlem altında tutuldu. Her hastaya bazı değişkenler; giriş anı, 15.dk, 30. dk, 60.dk, 6. saat ve çıkış saati olmak üzere 6 kez, bazı değişkenler ise giriş, 6. saat ve çıkı_____ş
olmak üzere 3 kez değerlendirmeye alınmıştır.
Hastalara ait demografik ve ilaç bilgileri, vital ve klinik bulgular, ciddi zehirlenme bulguları, EKG bulguları, laboratuar bulguları, ek tedavi ihtiyacı, başvuru tarihi, izlem süresi bilgi formunda kayıt edildi. (Ek-1)
Fakülte etik kurulunun onayladığı çalışmaya dair onam formlarını okuyup kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan dışlama ölçütleri:

1) Antikolinerjik olmayan ilaçlarla zehirlenen veya QTc'si normal sınırlarda olan antikolinerjik ilaç zehirlenmesi olan hastalar.
2) 15-35 yaş aralığının dışındaki hastalar.
3) Ek hastalığı olan hastalar (kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, SSS hastalığı, hipertansiyon ve daha önce bilinen elektrolit bozukluğu)
4) QTc'yi uzatan sebepleri olan (elektrolit bozuklukları: hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, SSS hastalıkları, konjenital sendromlar, hipotermi) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınma ölçütlerine uygun tüm hastalara iki damar yolu açıldı. Günlük 3000 ml/m^2 serum fizyolojik ve %5 dekstroz solüsyonu başlandı. Tüm hastalara idrar sondası takıldı, idrar çıkışının takibi yapılarak sıvı tedavisi düzenlendi.
32
Her iki gruptaki hastalara hastaneye gelişte EKG çekilip QTc hesaplandı. QT aralığı Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan bölgenin ölçümüyle hesaplandı.[41]

Normal değeri 0.33-0.44 saniye olup, QTc uzunluğu 0.45 saniye ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. QTc'nin hesaplanmasında Bazett Formülü[42] 'QTc:QT / √RR' kullanıldı.
Hastalara gelişte 2 mlEq/kg'dan $NaHCO_3$ tedavisi uygulandı. Bir saat gözlendi bir saatin sonunda EKG'de QTc uzunluğu, kan ve idrar pH'sına göre gerekliyse $NaHCO_3$ tedavisi tekrarlandı.

Laboratuar

Sodyum: İndirekt iyon selektif elektrot (ISE) yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 135-145 mmol/L idi.
Potasyum : ISE yöntemi ile çalışıldı, normal serum düzeyi 3.5-5.1 mmol/L idi.
Kalsiyum: Enzimatik kalorimetrik yöntem Modüler DPP (Roche-Almanya) cihazıyla çalışıldı, normal serum düzeyi 8.8-10.2 mg/dl
Magnezyum: Enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılarak Modüler DPP (Roche-Almanya) cihazıyla çalışıldı, normal serum düzeyi 1.7-2.55 mg/dl
Kan gazı: Elektif elektrot yöntem kullanılarak NOVA cihazıyla çalışıldı
CK: Enzimatik kalorimetrik yöntem kullanılarak, Modüler DPP (Roche-Almanya) cihazıyla çalışıldı, normal serum düzeyi <142 U/L
CKMB: Elektrochemiluminescence immunassay "ECLIA" immunoassay analyzers, yöntemi kullanıldı. normal serum düzeyi 0.97-4.94 ng/ml olarak alındı.
Troponin-T: Electrochemiluminescence immunassay "ECLIA" immunoassay analyzers, yöntemi kullanıldı normal serum düzeyi <0.1 ng/ml olarak alındı.
BNP: Electrochemiluminescence immunassay "ECLIA" immunoassay analyzers, yöntemi kullanıldı normal serum düzeyi <155 pg/ml
Tam idrar tetkiki:Strip yöntemi kullanılarak çalışıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde t testi, tek yönlü varyans analizi, tekrarlı ölçüm analizi (repeated measure analyses); normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann Whitney U, Kruskall Wallis ve Friedman 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 11.5 numaralı türü kullanıldı.

4.BULGULAR

Hastaların tümü ilaçları özkıyım amacıyla içmişlerdi ve %86.2'sinin ilk özkıyım girişimiydi. Toplam 58 hastanın 39'u kadın 19'u erkekti. Tüm hastaların yaş ortalamaları 25.8±5.7 olarak saptandı. Birinci grupta yaş ortalaması: 26.9±5.2 iken ikinci gruptaki yaş ortalaması 24.7±6.1 idi. Gruplar arasında demografik özellikler açısından fark saptanamadı. (p>0.05, tablo 9).

Tablo 9: Grupların Demografik Verileri

Grup 1
n=30
Grup 2
n=28
Toplam

n=58
p değeri
Cinsiyet [n (%)]
Kadın
Erkek
22 (73.3)
8 (26.7)
17 (60.7)
11 (39.3)
39 (67.2)
19 (32.8)
0.306
Yaş (Ort±SS) 26.9±5.2 24.7±6.1 25.8±5.7 0.151
n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, ss: Standart sapma
TSA ilaçlarla zehirlenen hastaların %16.7'sinde birlikte alkol alımı mevcutken diğer grupta birlikte alkol alımı %10.7 olarak tespit edildi her iki grupta ilaçla birlikte alkol alımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p>0.05)
Hastaların büyük çoğunluğunun Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ç.Ü.T.F) acil servise başka kurumlardan sevkli olarak (%75.9) ve ilaç içtikten sonraki 2-6. saat arasında (%57) başvurdukları tespit edildi. (Tablo 10, Şekil-1) Hastaların hastanede ortalama kalma süreleri 20.81±6.03 saatti ve gruplar arasında hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. (p>0.05)
Tablo 10: Hastaların Başvuru Şekilleri ve Hastanede Kalış Süreleri
Grup 1
n=30
Grup 2
n=28
Toplam
n=58
p değeri
Başvuru Şekli [n (%)]
Doğrudan
Sevkli
7 (23.3)
23 (76.7)
7 (25)
21 (75)
14 (24.1)
44 (75.9)
0.882
Hastanede Kalış Süresi (st) (Ort±SS) 21.5±6.92 20.1±4.9 20.8±6.0 0.361
İntihar Girişim Sayısı (Ort±SS) 1.2±0.48 1.1±0.3 1.2±0.4 0.394
st: Saat
35
30
53,3
13,3

3,3
32,1
60,7
7,1
0
0
10
20
30
40
50
60
70
0-2.st 2-6.st 6-12. st 12 st üzeri
Grup-1 Grup-2
Şekil 1: Hastaların İlaç Alımı Sonrası Acil Servise Başvuru Süreleri
TSA ilaçlarla olan zehirlenmelerin olduğu ilk grupta en sık etkenin amitriptilin olduğu belirlendi. (Tablo 11) İkinci grupta ise en sık etken antipsikotik ilaçlar olarak bulundu. (Tablo 12)
Tablo 11: TSA zehirlenmesi olan hastalarda ilaç içeriklerinin dağılımı
İlaç adı
Sayı (n)
Oran (%)
Amitriptilin 15 50
Opipramol 10 33.3
Klomipramin 3 10
İmipramin 2 6.6
36
Tablo 12: Antikolinerjik zehirlenmesi olan hastalarda ilaç içeriklerinin dağılımı
İlaç grubu Etken ilaç Hasta Sayısı**(n)** Yüzde**(%)**
Klorpromazin 5 17.8
Tioridazin 2 7.1
Haloperidol 3 10.7
Risperidon 1 3.5
Zuklopentiksol 1 3.5
Antipsikotik ilaçlar
(%46.4)
Trifluoperazin 1 3.5
Difenhidramin 3 10.7
Terfenadin 1 3.5
Loratidin 2 7.1
Antihistaminik ilaçlar
(%25)
Setrizin 1 3.5
Alverin sitrat 2 7.1
Fenprobomat 2 7.1
Klorsoksazon 1 3.5
Spazmolitik ve Kas

gevşeticiler
%21.4
Metakarbamol 1 3.5
Belladon alkaloidleri
(%7.1)
N-Bütil Skapolamin 2 7.1
Birinci saatin sonunda QTc>0.44 sn olan; birinci gruptaki 6 (%20) hastaya ve ikinci gruptaki 4 (%17.2) hastaya $NaHCO_3$ tedavisi tekrarlandı. Her iki grupta $NaHCO_3$ tedavisinin tekrarlandığı hasta sayısındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0.05)
Her iki gruptaki hastalara belirlenen aralıklarla tansiyon ölçümleri yapıldı. Belirlenen ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Gruplar kendi içinde zamana göre değerlendirildiğinde her iki grupta da hastaların geliş anından çıkış anına kadar geçen sürelerde sistolik ve diastolik tansiyonda anlamlı bir değişim izlenmedi. (Tablo 13,14)
37
Tablo 13: Sistolik Tansiyonda Gruba ve Zamana Göre Değişimin Karşılaştırılması

	Grup 1 Ort±SS	**Grup 2 Ort±SS**	**p değeri (gruba göre)**
Geliş	114.6±14.7	114.6±18.8	0.996
15. dk	118.6±14.7	119.4±15.8	0.837
30.dk	120.0±12.8	117.50±13.02	0.465
60. dk	119.5±10.3	118.3±10.5	0.688
6. st	116.6±9.5	120.7±8.9	0.104
Çıkış	117.8±9.9	121.4±8.9	0.162
p değeri (zamana göre)	0.1	0.347	

dk: Dakika, min: Minimum, max: Maksimum
Tablo 14: Diastolik Tansiyonda Gruba ve Zamana Göre Değişimin Karşılaştırılması

	Grup 1 Ort±SS	**Grup 2 Ort±SS**	**p değeri (gruba göre)**
Geliş	65.3±18.1	67.3±12.8	0.634
15. dk	73.8±11.6	73.5±11.1	0.930
30.dk	74.8±8.7	70.7±7.03	0.054
60. dk	74.1±9.1	72.8±8.1	0.566
6. st	71.5±8.1	71.9±5.8	0.804
Çıkış	71.0±6.3	73.3±5.7	0.140
p değeri (zamana göre)	0.025	0.09	

Her iki gruptaki hastalara belirlenen aralıklarla nabız ölçümleri yapıldı. Belirlenen ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Gruplar kendi içinde zamana göre değerlendirildiğinde her iki grupta da hastaların geliş anından çıkış anına kadar geçen sürelerde nabız sayılarında anlamlı bir değişim izlenmedi. (p>0.05; Tablo15)

Tablo 15: Gruplara ve Zamana Göre Nabız Sayısındaki Değişimin Karşılaştırılması

	Grup 1 Ort±SS	**Grup 2 Ort±SS**	**p değeri (gruba göre)**
Geliş	128.9±15.8	123.1±18.2	0.204
15. dk	122.4±15.8	113.2±14.6	0.026
30.dk	111.9±14.2	111.1±19.1	0.857
60. dk	104.1±17.4	101.4±18.9	0.574
6. st	93.7±12.8	89.1±13.2	0.175
Çıkış	83.1±6.9	82.4±8.8	0.722
p değeri (zamana göre)	0.001	0.001	

TSA zehirlenmesiyle gelen hastaların ADORA'nın 6 kriterine göre yapılan risk sınıflamasında; gelen 30 hastanın hepsinde en az bir kriter pozitif olarak saptandı. İki kriterin pozitif olduğu 11 (%36.6) hasta,. 3 kriterin pozitif olduğu 3 (%10) hasta, 4 kriterin pozitif olduğu 1 (%3.3) hasta ve 5 kriter pozitif olduğu 1 (%3.3) hasta belirlendi.

ADORA kriter özellikleri:

1. Bilinç bulanıklığı: Hastaların 15'inde (%50) bilinç bulanıklığı bulundu.

2. Solunum baskılanması: Hastaların 2'sinde (%6.6)solunum depresyonu bulundu.

3. Nöbet: Hastaların 2'sinde (%6.6) nöbet bulundu.

4. Aritmi: Hastaların hepsinin EKG'sinde taşikardi tespit edildi.

5. İleti bloğu: Hastaların 5'inde (%16.7) ileti bloğu tespit edildi.

6. Hipotansiyon: Hastaların 1'inde (%3.3) hipotansiyon vardı.

Ayrıca TSA ilaçlarla zehirlenmenin olduğu ilk grupta hastaların %30'unda cilt ve mukozalarda kuruma ve pupillerde genişleme, %23.3'ünde de ajitasyon mevcuttu.

İkinci grup hastaların büyük çoğunluğunda (%35.7) bilinç bulanıklığı ve sedasyonuykuya eğilim mevcuttu. Daha sonra %32.1 oranında pupillerde genişleme, %17.8 oranında ajitasyon, %17.8 kuru deri ve mukozalar, %7.1 oranında da hipotansiyon görüldü. Nöbet ikinci grupta görülmezken idrar retansiyonu her iki grupta da gözlenmedi.

Hastaların hastaneye geliş GKS'ları karşılaştırıldığında birinci grupta 16 (%53.3) hastanın GKS'sı 15, 8 (%26.6) hastanın GKS'sı 11-14 arasında, 6 (%20) hastanın GKS'sı 10'nun altındayken ikinci grupta 21 (%75) hastanın GKS'sı 15, 5 (%17.8) hastanın GKS'sı 11-14 arasında, 2 (%7.1) hastanın GKS'sı 10'nun altındaydı. Gruplar arasında genel olarak

GKS karşılaştırıldığında GKS açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p>0,05; Şekil 2)

53,3
26,6
20
75
17,8
7,1
0
10

20
30
40
50
60
70
80
GKS 15 GKS 11-14 GKS 10'un altı
Grup-1 Grup-2
Şekil 2: Hastaların Gruplara Göre GKS Değerlerinin Yüzde Olarak Dağılımı
Her iki gruptaki tüm hastalarda hastaneye gelişte sinüs taşikardisi mevcuttu. Birinci gruptaki hastaların 19'unda (%63.3) hastaneye gelişte QRS≥0.1 sn'idi. Hastaların 6'sında (%20) aVR derivasyonunda R/S uygunsuzluğu, 4'ünde (%13.3) özgül olmayan ST-T dalga değişiklikleri, 3'ünde (%10) birinci derece AV blok, 2'sinde (%6.6) sağ dal bloğu, 2'sinde (%6.6) sağ aks sapması, 2'sinde (%6.6) ventriküler erken vuru, 1 hastada da (%3.3) SVT mevcuttu. İkinci gruptaki hastaların 18'inde (%64.2) hastaneye gelişte QRS≥0.1 sn'idi. Hastaların 3'ünde (%10.7) sağ aks sapması, 2'sinde (%7.1) aVR derivasyonunda R/S uygunsuzluğu, 2'sinde (%7.1) birinci derece AV blok, 2'sinde (%7.1) sağ dal bloğu, 2'sinde (%6.6) ventriküler erken vuru, 1'inde (%3.3) spesifik olmayan ST-T dalga değişiklikleri, 1'inde (%3.3) inkomplet sol dal bloğu, 1 hastada da SVT mevcuttu. QTc ve QRS mesafelerinin ölçümlerinde her iki grup arasısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p>0.05) Fakat grupların kendi içindeki QTc ve QRS değerleri zamanla anlamlı olarak azaldı. (Tablo 16,17)
40
Tablo 16: Gruplara ve Zamana Göre QT Mesafesindeki Değişimin Karşılaştırılması

	Grup 1 Ort±SS	**Grup 2 Ort±SS**	**p değeri (gruba göre)**
Geliş	0.461±0.1	0.46±0.01	0.351
15. dk	0.45±0.03	0.44±0.02	0.289
30.dk	0.43±0.03	0.43±0.02	0.937
60. dk	0.41±0.03	0.41±0.03	0.587
6. st	0.39±0.03	0.39±0.02	0.968
Çıkış	0.37±0.01	0.38±0.01	0.572
p değeri (zamana göre)	0.001	0.001	

Tablo 17: Gruplara ve Zamana Göre QRS Mesafesindeki Değişimin Karşılaştırılması

	Grup 1 Ort± SS	**Grup 2 Ort± SS**	**p değeri (gruba göre)**
Geliş	0.10 (0.06-0.14)	0.099±0.018	0.909
15. dk	0.10 (0.06-0.14)	0.096±0.016	0.822

30. dk 0.08 (0.06-0.14) 0.090±0.014 0.945
60. dk 0.08 (0.06-0.12) 0.082±0.008 0.234
6. st 0.08 (0.1-0.1) 0.079±0.007 0.161
Çıkış 0.08 (0.06-0.08) 0.077±0.007 0.141
p değeri (zamana göre) 0.001 0.001
41
Ölçülen Na^+ değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında; birinci gruptaki Na^+ değeri 60. dakikada istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. (p:0.41) Fakat bu fark klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmedi. Grupların kendi içinde ölçülen Na^+ değerleri karşılaştırıldığında, Na^+ değerleri her iki grupta da zamanla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. (p:0,001; Tablo18)
Tablo 18: Sodyum Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması
Grup 1
Ort±SS
Grup 2
Ort±SS
p değeri
(gruba göre)
Geliş 138.6±2.9 138.4±4.3 0.804
30.dk 142.5±3.1 141.1±2.9 0.078
60. dk 143.2±3.4 141.4±3.4 0.041
6. st 141.5±2.9 141.0±2.9 0.516
Çıkış 140.6±2.1 141.5±1.57 0.077
p değeri (zamana göre) 0.001 0.001
Zaman
ÇıkıGeliş 30. dk 60. dk 6. st ş
Sodyum
144
143
142
141
140
139
138
Grup
1
2
Şekil 3: Serum sodyum seviyesinin zamana değişimi
42
Ölçülen K^+ değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında; gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. (p>0.05) Grupların kendi içinde ölçülen K^+ değerleri karşılaştırıldığında, zamanla K^+ değerlerindeki azalma her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlıydı. (p:0.001; Tablo 19)
Tablo 19: Potasyum Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması
Grup 1
Ort±SS
Grup 2
Ort±SS
p değeri
(gruba göre)
Geliş 4.3±0.36 4.4±0.49 0.194

30.dk 4.0±0.35 4.1±0.49 0.214
60. dk 3.8±0.28 3.9±0.46 0.681
6. st 4.1±0.29 4.2±0.37 0.669
Çıkış 4.2±0.15 4.3±0.26 0.021
p değeri (zamana göre) 0.001 0.001
Zaman
ÇıkıGeliş 30. dk 60. dk 6. st ş
Potasyum
4.5
4.4
4.3
4.2
4.1
4.0
3.9
3.8
Grup
1
2
Şekil 4: Serum potasyum seviyesinin zamana göre değişimi
43
Ölçülen Ca^{++} (kalsiyum)değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$) Fakat grupların kendi içinde ölçülen Ca^{++} değerleri karşılaştırıldığında, Ca^{++} değerleri her iki grupta da zamanla istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı belirlendi. (p:0.001; Tablo: 20)
Tablo 20: Kalsiyum Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması
Grup 1
Ort±SS
Grup 2
Ort±SS
p değeri
(gruba göre)
Geliş 9.5±0.52 9.3±0.39 0.271
30.dk 8.8±0.71 8.9±0.50 0.742
60. dk 8.6±0.66 8.7±0.51 0.731
6. st 8.8±0.72 8.7±0.62 0.981
Çıkış 9.0±0.42 8.9±0.33 0.763
p değeri (zamana göre) 0.001 0.001
Zaman
ÇıkıGeliş 30. dk 60. dk 6. st ş
Kalsiyum
9.6
9.4
9.2
9.0
8.8
8.6
Grup
1
2
Şekil 5: Serum kalsiyum seviyesinin zamana göre değişimi
44
Yapılan kan gazı ölçümlerindeki pH değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında her

iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p>0.05) Fakat grupların kendi içinde ölçülen pH değerleri karşılaştırıldığında, pH değerleri her iki grupta da zamanla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. (p:0.001; Tablo: 21)

Tablo 21: Kan pH Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması

	Grup 1 **Ort± ss**	**Grup 2** **Ort± ss**	**P değeri** **(gruba göre)**
Geliş	7.36±0.040	7.38±0.035	0.092
30. dk	7.43±0.036	7.45±0.042	0.084
60. dk	7.44±0.038	7.45±0.041	0.297
6. st	7.41±0.036	7.43±0.029	0.053
Çıkış	7.40±0.017	7.40±0.015	0.129
P değeri (zamana göre)	0.001	0.001	

Yapılan kan gazı ölçümlerindeki bikarbonat değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p>0.05) Fakat grupların kendi içinde ölçülen bikarbonat değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da bikarbonat düzeyinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı olarak artış olduğu saptandı. (p:0.001; Tablo: 22)

Tablo 22: Bikarbonat Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması

	Grup 1 **Ort± ss**	**Grup 2** **Ort± ss**	**P değeri** **(gruba göre)**
Geliş	22.5±2.04	23.4±3.01	0.015
30. dk	27.3±2.08	28.3±3.62	0.021
60. dk	27.9±2.18	29.2±2.65	0.050
6. st	26.7±2.86	27.5±2.79	0.284
Çıkış	25.5±1.92	26.5±2.77	0.090
P değeri (zamana göre)	0.001	0.001	

Her iki grubun idrar pH'sı ölçümlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, (p>0.05) ölçümlerin grupların kendi

içindeki karşılaştırılmasında idrar pH'sında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. (p:0.001; Tablo: 23)

Tablo 23:İdrar pH'sı Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması

	Grup 1 **Ort±SS**	**Grup 2** **Ort±SS**	**p değeri** **(gruba göre)**
Geliş	6.25±0.72	6.25±0.84	1.0

30.dk 8.35±0.39 8.29±0.51 0.596
60. dk 8.48±0.46 8.55±0.49 0.580
6. st 7.9±0.55 7.96±0.65 0.988
Çıkış 7.1±0.43 7.12±0.57 0.852
p değeri (zamana göre) 0.001 0.001
Zaman
ÇıkıGeliş 30. dk 60. dk 6. st ş
İdrar pH'sı
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
Grup
1
2
Şekil 6: İdrar pH'sının zamana göre değişimi
Her iki gruptaki hastalara belirlenen aralıklarla BNP, CK, CK-MB, Troponin-T, Mg^{++} (magnezyum) değerlerinin ölçümleri yapıldı. Belirlenen ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Gruplar kendi içinde zamana göre değerlendirildiğinde her iki grupta da hastaların geliş anından çıkış anına kadar geçen
46
sürelerde BNP, CK, CK-MB, Troponin-T, Mg^{++} (magnezyum) değerlerinde anlamlı bir değişim izlenmedi. (Tablo 24)
Tablo 24: Değerlerinin Gruba ve Zamana Göre Değişiminin Karşılaştırılması
Grup 1 Grup 2
Ort±SS
Medyan (min-max)
Ort±SS
Medyan (min-max)
P değeri
(gruba göre)
BNP
Geliş 39.1±38.06
24.3 (11-181)
59.16±64.27
35 (8-337)
0.151
6. st 61.79±50.3
43.45 (12-196)
84.52±93.29
46.75 (16-368)
0.249
Çıkış 54.55±43.05
35.7 (11-185)
56.7±38.82
42.55 (16-146)
0.843

p değeri (zamana göre) 0.002 0.01
CK
Geliş 39.1±38.06
24.3 (11-181)
59.16±64.27
35 (8-337)
0.151
6. st 61.79±50.3
43.45 (12-196)
84.52±93.29
46.75 (16-368)
0.249
Çıkış 54.55±43.05
35.7 (11-185)
56.7±38.82
42.55 (16-146)
0.843
p değeri (zamana göre) 0.002 0.01
CK-MB
Geliş 3.28±1.34
3.19 (1.35-6.48)
3.16±2.04
3.16 (0.34-11.6)
0.464
6. st 3.82±1.59
3.31 (1.94-8.81)
3.69±1.84
3.42 (0.21-8.3)
0.803
Çıkış 3.46±1.19
3.19 (2-7.6)
3.43±1.54
3.30 (0.4-7.6)
0.963
p değeri (zamana göre) 0.12 0.066
Troponin T
Geliş 0.015±0.029
0.01 (0.01-0.17)
0.01± 0.0
0.01 (0.01-0.01)
0.168
6. st 0.015±0.02
0.01 (0.01-0.16)
0.01±0.0
0.01 (0.01-0.01)
0.980
Çıkış 0.01±0.0

0.01 (0.01-0.01)
0.01±0.0
0.01 (0.01-0.01)
1.0
p değeri (zamana göre) 0.156 0.368
Magnezyum
Geliş 2.29±0.27
2.4 (1.6-2.7)
2.43±0.36
2.45 (1.7-3.1)
0.109
6. st 2.28±0.39
2.3 (2-4)
2.31±0.27
2.30 (2-3)
0.494
Çıkış 2.23±0.24
2.2 (2-3)
2.30±0.23
2.30 (2-3)
0.229
p değeri (zamana göre) 0.044 0.002
47

5. TARTIŞMA

Zehirlenme acil servislere sık başvuru sebeplerindendir ve acil servislere baş vuran tüm hastaların %5-10'unu oluşturur.[22] Ülkemizde antikolinerjik ilaçlarla zehirlenen hastaların sıklığıyla ilgi yapılan epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda antidepresan ilaçlar ile olan zehirlenmelerin tüm zehirlenmelere oranının bazı bölgelerde %32,[23] bazılarında %8,[24] bazılarındaysa %18.4[25] oranında olduğu ve TSA ilaçlar ile zehirlenen hastalara daha fazla dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.[14,15,16,17] Zehirlenme olgularına sık karşılaşılması ve kalp etkileri nedeniyle riskli zehirlenme grubunda yer alması kalp etkilenmesini azaltmaya yönelik tedavi seçenekleriniakla getirmiştir. Antikolinerjik özellikte zehirlenme bulgusu veren tüm ilaçların kalp üzerine olumsuz etkilerinin benzer özellikte olup olmadığının belirlenmesi ve standart $NaHCO_3$ tedavisinin bu olumsuz etkiler üzerine etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yaptığımız çalışmada TSA ve diğer antikolinerjik etkili ilaç gruplarını karşılaştırdık. Çalışmamızda her iki grup için $NaHCO_3$ tedavisini uyguladık. Çeşitli kalp belirteçlerini, EKG değişikliklerini, zehirlenme belirtilerini ve bunların tedaviye yanıtlarını, hastaların demografik verilerini ve başvuru özelliklerini göz önüne alarak belirlemeye çalıştık.

Antikolinerjik zehirlenmelerin tedavisinde kullanılacak özel bir antidot yoktur.[18] $NaHCO_3$'ın iletiyi düzenlediği, kalp kasılmasını arttırdığı ve ventriküler ektopileri baskıladığı gösterilmiştir. Bu yüzden QRS süresi 100 ms'den daha uzun olan, sıvı tedavisine dirençli hipotansiyonu ve ventriküler aritmileri olan hastaların $NaHCO_3$ ile tedavi edilmeleri önerilmektedir.[3] TSA'lar asıl kardiyotoksik etkilerini sodyum ve potasyum kanal blokajı yaparak göstermektedir.[3,19,51,70,81,83] Hipertonik salin solüsyonuda bu amaçla kullanılabilmekte ve özellikle TSA zehirlenmeleriyle oluşan QRS genişlemesi, aritmiler ve hipotansiyonda yararlı olabileceği belirtilmektedir.[18,114,115,116] $NaHCO_3$, hiperventilasyon,

hipertonik salinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda hipertonik salinin diğerlerine üstün olabileceği söylenirken bazılarında $NaHCO_3$'ın daha etkili olduğu bildirilmektedir.[114,115] Her ne sebeple olursa olsun aşırı dozda ilaç almış hastaların en kısa sürede bir sağlık kurumuna başvurmaları hem ilaca bağlı komplikasyonların az olması hem de tedavinin başarılı olması açısından büyük öneme sahiptir. Daha önce yapılan çalışmalarda, yüksek dozda ilaç almış olan hastaların yaklaşık yarısının ilaç alımını izleyen iki saat içinde bir sağlık kurumuna başvurdukları görülmektedir. Ülkemizde yapılan iki çalışmada, ilk 2 saat içinde acil servise başvuran hasta oranları %50 ve %55 olarak saptanmıştır.[23,125] Bizim

çalışmamızdaysa hastaların büyük çoğunluğu (%57) ilaç aldıktan sonraki 2-6 saat arasında kurumumuza başvurmuştur. Acil servisimize baş vuran olguların ortalama baş vuru süreleri 4.3 saattir. Bunun sebebi hastaların büyük çoğunluğunun (%75.9) daha önce başka bir sağlık kurumuna başvurmuş ve kurumumuza sevkli olarak gönderilmiş olmalarından kaynaklanabilir.

Sağlık kurumlarına özkıym amacıyla ilaç içme şikayetiyle getirilen hastalar için önemli olan bir noktada özkıym girişiminin daha önce olup olmadığıdır. Ülkemizde acil servise özkıym nedeniyle başvuran hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %90'ının ilk özkıym girişimi olduğu saptanmıştır.[126] Yapılan başka bir çalışmada hastaların tekrar özkıym girişiminde bulunma oranlarının sık olduğu ve hastaneye yatışı yapılan hastaların %18'inde tekrarlayan özkıyım girişimi bulunduğu bildirilmiştir.[127] Birden fazla özkıym girişimi olan hastalarda ilk girişimden sonra bu amaç için daha çok antidepresan, antipsikotik ve karbamazepin içerikli ilaçların kullanıldığı saptanmıştır.[128] Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak birinci grubun %83.3'nün ikinci grubun ise %89.2'sinin ilk özkıym girişimi olduğu belirlendi.

Zehirlenme olgularında yaş grupları göz önüne alındığında zehirlenmelerin genelde genç yaş grubunda daha sık olduğu dikkat çekmektedir. Akut zehirlenmeler ile ilgili bir çalışmada zehirlenen hastaların %64'ünün 25 yaşın altında olduğu, kadınların yaş ortalamasının 25, erkeklerin yaş ortalamasının ise 27 olduğu,[24] başka bir çalışmadaysa olguların 15-24 ve 25-34 yaş aralıklarında yoğunlaştığı saptanmıştır.[126] Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde birinci gruptaki hastaların yaş ortalamaları: 26.93±5.29 iken ikinci gruptaki hastaların yaş ortalamaları: 24.75±6.12, tüm olguların yaş ortalamaları: 25.88±5.76 olarak saptandı.

İlaç aşırı doz alımlarıyla ilgili yapılan araştırmalarda cinsiyet de karşımıza önemli bir özellik olarak çıkmaktadır. Hem ülkemizde yapılan araştırmalarda,[23,129] hem de yurt dışında yapılan araştırmalarda.[14,130,131] kadınların erkeklere göre iki-beş kat daha fazla özkıym girişiminde bulundukları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu araştırmalardaki bulgulara benzer olarak kadın hastaların oranı %67.2 olarak saptandı.

TSA ilaçlarla zehirlenmelerle ilgi yapılan çalışmalarda farklı ülkelerde farklı ilaç içerikleriyle zehirlenmelerin ön plana çıktığı belirtilmektedir. Örneğin ABD'de TSA'larla zehirlenmelerde en fazla oranda amitriptilin, (%40) sonra imipramin ve doksepinin aşırı dozda alındığı bildirilirken,[3] Hollanda'da TSA zehirlenmelerinde en fazla oranda klomipramin ardından, amitriptilin ve maprotilin aşırı dozunun alındığı bildirilmiştir.[132] İsviçre'deyse antidepresan zehirlenmelerinde en fazla oranda trimipramin ardından

amitriptilin zehirlenmesi görüldüğü bildirilmektedir.[133] Çalışmamızda TSA ilaçlar içinde en fazla amitriptilin, ikinci sıklıkta opipramol ve klomipraminle zehirlenmelerin görüldüğünü belirlendi. Halk arasında uyku hapı olarak bilinen amitriptilin'in ülkemizde reçetesiz olarak

satılabilmesi ve ucuz olduğu için ulaşımının kolay olması nedeniyle zehirlenme olgularına daha sık rastlamamıza neden olmuş olabilir. ABD'de tüm zehirlenmelerin içinde sedatif, hipnotik, antipsikotik ilaçlar %10.5 antidepresan ilaçlarla zehirlenmeler %8.1 oranında görülmektedir.[3] Çalışmamızda TSA'lar dışında, antikolinerjik zehirlenmeye sebep olan diğer grup zehirlenmelerinde en sık karşılaştığımız ilaç antipsikotik ilaçlardı. (%17.8) Antipsikotik ilaçları %10.7 oranı ile antihistaminikler ve %7.1 oranındagörülen spazmolitik ve kas gevşetici ilaçların izlediği belirlendi.

Zehirlenen hastalarda ilaç ile birlikte alkol alınması oranlarının değerlendirildiği iki çalışmada ilaçve alkol birlikteliği oranlarının %36 ve %38 olduğu bildirilmektedir.[55,134] Antidepresan zehirlenmelerinde yapılan çalışmalardaysa bu oran %9.9 ve %13 olarak belirtilmiştir.[14,132] Bizim yaptığımız çalışmada ilaç ile birlikte alkol alımı birinci grupta %16.7, ikinci grupta %10.7 olarak bulundu.

GKS zehirlenme sebebiyle getirilen hastaların ilk değerlendirmesinde ve takiplerinde durumlarının ciddiyetinin saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Arranto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antidepresan zehirlenmelerinde ortalama GKS skorunu 11 olarak bildirilirken,[132] başka bir çalışmada antidepresan ilaç ile zehirlenen hastaların ortalama GKS skoru 14 olarak bulunmuştur.[17] Ayrıca antidepresanlarla zehirlenmelerde TSA ilaçlarla zehirlenen hastaların GKS'nın 10 ve 10' nun altında olma yüzdesi diğerlerine göre daha fazla olarak bulunmuştur.[82] Bizim çalışmamızda ortalama GKS'sı birinci grupta 12.3 ikinci grupta 14'tü. Birinci grupta GKS'sı 10'nun altında olan hastaların yüzdesi (%20) ikinci gruptaki hastaları yüzdesinden (%7.1) daha fazlaydı. Bunun sebebi TSA ilaçların sedasyon oluşturucu ve SSS üzerine baskılayıcı etkilerinin diğer gruptaki ilaçlara göre daha fazla olması olabileceği gibi, birinci grupta ilaçla birlikte alkol alım oranının yüksek olmasına bağlı olarak da şuur durum değişiklikleri görülmüş olabilir.

Antidepresan zehirlenmelerinde ADORA sınıflamasına göre ciddi zehirlenme bulgularının saptanabilmesi sayesinde olabilecek riskler önceden tahmin edilerek, hastaların değerlendirilmesi, klinik takipleri ve tedavilerinin düzenlenmesi daha sistematik olarak yapılabilmektedir. Ciddi zehirlenme bulguları zehirlenmeye ait önemli problemlerin gelişip gelişmeyeceği hakkında bize oldukça duyarlı bilgiler sağlar. Yapılan bir çalışmada TSA zehirlenmesi olan hastalarda ciddi zehirlenme bulgularının görülme oranı %61 olarak bildirilmiştir.[14,135] Bizim çalışmamızda hastaların hepsinde en az bir ciddi zehirlenme

bulgusu olduğu tespit edildi. Çalışmamızda ciddi zehirlenme bulgularının çok daha fazla görülmesinin sebebi çalışmaya sadece kalp etkilenmesi olan hastaları almış olmamızdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda ADORA risk sınıflamasındaki kriterlerin birlikteliğiyle hastaların ortalama hastanede kalış süreleri kıyasladığımızda:

Bir kriteri mevcut olan hastaların ortalama kalış süresini: 20.14 saat
İki kriter birlikteliği olan hastaların ortalama kalış süresini: 21.54 saat
Üç kriter birlikteliği olan hastaların ortalama kalış süresini: 25.4 saat
Dört kriter birlikteliği olan hastaların ortalama kalış süresini: 34.5 saat
Beş kriter birlikteliği olan hastaların ortalama kalış süresini: 36 saat olarak bulduk. Buda ADORA kriter birlikteliğinin arttığı hastalarda hastanede kalış süresinin arttığını dolayısıyla kriter birlikteliği fazla olan hastaların daha ciddi zehirlenmeyi ifade ettiği için hastaların hem kalp etkileri hem de sistemik zehirlenme bulguları açısından yakın takip altında olmaları gerektiğini erken müdahale ve yoğun bakım şartlarında uygun tedavi ile şifa oranları ve hastanede yatış sürelerinin kısalacağını düşündürmektedir.

İlaçlar ile olan zehirlenmelerde bilinç değişiklikleri incelendiğinde; Ülkemizde yapılan

bir çalışmada akut zehirlenmesi olan hastaların çoğunluğunun (%85) uyanık olduğu, yaklaşık % 5'inde ise bilinç kaybı bulunduğu bildirilmiştir.[24] Acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan zehirlenme hastalarındaysa bu oran %70'lere kadar çıkmaktadır.[10] Başka bir çalışmadaysa $NaHCO_3$ tedavisi uygulanan 21 hastanın 16'sında bilinç değişikliği bulunduğu rapor edilmiştir.[136] Bizim çalışmamızda ikinci grupta bilinç değişikliği %32.1 oranında görülürken, TSA zehirlenmelerinde bilinç değişikliği %50 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza kalp etkilenmesi olan yüksek doz ilaç almış hastaları aldığımız için bu oran tüm zehirlenme olgularına göre fazla fakat literatürdeki TSA ilaçlarla zehirlenmiş; $NaHCO_3$ tedavisi alan veya yoğun bakıma yatırılan hastalarla yaklaşık aynıdır. Bilinç değişikliği açısından her iki grup karşılaştırıldığında TSA ilaçlarla zehirlenen hastalarda bilinç bozukluğunun daha fazla çıkması TSA ilaçların bilinç üzerine etkilerinin diğer gruptaki ilaçlardan daha fazla olmasına bağlı olabileceği gibi bu grupta birlikte alkol alan hastaların sayısının fazla olmasına da bağlı olabilir.

Nöbet oranları farklı çalışmalarda farklı oranlarda belirtilmiştir. Örneğin nöbet görülme yüzdesi Whyte ve arkadaşlarına göre %3.5, Liebelt ve arkadaşlarına göre %20, Foulke ve arkadaşlarına göre ise %25 iken,[13,82,85] başka çalışmalarda %12.1 ve %13 olarak bildirilmektedir.[15,132] Bizim çalışmamızdaysa ikinci grupta nöbet görülmezken, birinci grupta %6.6 oranında yaygın tonik klonik nöbet görülmüştür. Nöbet görülme oranının yüksek olması antikolinerjik gruptan ilaçların SSS üzerine baskılayıcı etkileriyle veya çalışılan ilaç

gruplarından bazılarında nöbet eşiğini düşürme etkisi fazlayken, bazılarının az olmasıyla açıklanabilir. Çalışmaya alınan ciddi zehirlenmeli hastaların oranı da nöbet gelişme oranlarının farklı olmasında etkili olabilir.

Boehnert ve Lovejoy çalışmalarında[12] 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. Çalışmamızda nöbet gözlenen iki olguda da QRS sürelerini 140 msn ve 120 msn olarak hesapladık. Bu QRS süreleri Boehnert ve Lovejoy'un çalışmaları sonucunda vardıkları yargının bizim hastalarımız için geçerli olduğunu göstermektedir.

Yapılan iki çalışmada[94,95] TSA zehirlenmelerinde ventriküler ritim bozukluğu ve nöbet gelişme olasılığının TSA plazma düzeyinin 1000 ng/ml olmasıyla parelel olarak artış gösterdiği belirtilmiş olmasına rağmen, Braithwaite ve arkadaşları[96] nöbet ve ileti ve ritm bozuklukları gibi kalple ilgili yan etkilerin 773 ng/ml ve 571 ng/ml gibi düşük olduğu seviyelerde bile oluştuğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca Braithwaite ve arkadaşları aynı çalışmada: TSA serum seviyeleri belirgin yüksek hastalarda da (örneğin 3600 ng/ml'de) nöbet veya kalp etkilenmesine ait bulguların bulunmayabileceğini göstermişlerdir. Aynı zamanda Boehnert ve Lovejoy'un[12] çalışmasında da TSA plazma seviyeleriyle nöbet ve ventriküler ritm bozukluğu arasında herhangi bir paralellik gösterilememiştir.[12] Çalışmamızda nöbet gözlemlediğimiz hastaların TSA plazma düzeylerini birinde 535.43ng/ml diğerinde 637.21 ng/ml olarak belirledik. Buda bize TSA düzeyinin tek başına nöbet gelişme riski açısından yeterli bilgi veremiyeceğini düşündürmektedir.

Ayrıca nöbet geçiren iki hastanın hastanede kalış sürelerine bakıldığında; tüm hastaların hastanede ortalama kalış süreleri 20.81±6.03'iken, hastanede kalış süresi birinci hastada 34.5 saat ikinci hastada 36 saat olarak bulundu. Buda nöbet gözlenen hastalarda

hastanede kalış oranının nöbet gözlenmeyen hastalara göre daha fazla olduğunu göstermektedir.

Hipotansiyon antikolinerjik zehirlenmelerde görülebilen ve ciddi olabilecek bir bulgudur.[3] TSA zehirlenmesi olan hastaları konu alan iki çalışmada, hipotansiyon oranlarının %33 ve %34 olduğu bildirilmiştir.[136,137] Başka bir çalışmada ise bu oran % 14'dür.[15] Bizim çalışmamızda hipotansiyon birinci grupta 1 (%3.3) ikinci gruptaysa 2 (%7.1) hastada görüldü.Hipotansiyonla gelen hastalarda $NaHCO_3$ tedavisiyle birlikte sıvı tedavisi yeterli oldu

ve tedavide vazopressör etkili ilaçlara gereksinim duyulmadı. Çalışmamızda hipotansiyonun daha az görülmesi hastalarımızın çoğunun başka merkezlerden sevkli gelmesi nedeniyle erken dönemde görülen tansiyon değeri düşüklüğünün ilk başvuru merkezlerinde uygun tedaviyle düzeltilmiş olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

TSA zehirlenmelerinde EKG anormalliği görülme oranının %37 olduğu bildirilmiştir.[10] Ortaya çıkan bu EKG bulguları: kalp hızı değişiklikleri, ritim bozuklukları ve ileti gecikmelerini kapsar.[11] Özellikle TSA zehirlenmesi olan hastalarda en sık görülen EKG değişikliğinin sinüs taşikardisi olduğu bilinmektedir.[3,53,99] Yapılan bir çalışmada TSA aşırı doz alan hastalarda %71 sinüs taşikardisi gözlenmiştir. Sıklıkla tespit edilmesine rağmen sinüs taşikardisi ciddi bir zehirlenmenin gelişip gelişmemesi açısından yeterli bir gösterge değildir.[88,96,101,102] Bizim çalışmamızda da hastalarımızın hepsinin EKG'sinde sinüs taşikardisi olduğu belirlendi. Bunun sebebi QTc uzaması olmadan önce veya QTc uzamasıyla birlikte kalbin ortak bir mekanizmayla etkilenmesi sonucu sinüs taşikardisinin gelişmesine eğilimi arttırdığı düşünülmektedir. $NaHCO_3$ tedavisi sonrasında her iki grupta da sinüs taşikardisinde düzelme gözlendi.

Ciddi antikolinerjik zehirlenmelerinde kalp etkilenimini gösteren önemli bulgulardan bir diğeri de aritmilerdir. Yapılan iki çalışmada TSA zehirlenmelerinde ventrikül kaynaklı aritmi gelişme oranı %6 ve %2.7 olarak bildirilmiştir.[15,85] Başka bir çalışmada ise TSA zehirlenmelerinde hayatı tehdit eden aritmilerin oranının %2.3 olduğu belirtilmektedir.[66] Foulke ve arkadaşları[13] tarafından antidepresan zehirlenmelerinde aritmi oranı %57, Arranto ve arkadaşları tarafından %15 olarak bildirilmiştir.[132] Bizim çalışmamızda da birinci grupta %3.3, ikinci grupta %3.5 oranında SVT, birinci grupta %6.6 ikinci grupta %7.1 oranında ventriküler ekstra vurular tespit edildi. Bu aritmilerin hepsi ek olarak antiaritmik ilaç kullanmaya gerek kalmadan $NaHCO_3$ tedavisinden sonra tamamen düzeldiği belirlendi. Buda bize $NaHCO_3$ iletiyi düzenlediği, ventriküler ektopileri baskıladığı için antikolinerjik etkili ilaçlarla zehirlenmelerde oluşan aritmilerde; $NaHCO_3$ tedavisinin tek başına yeterli olabileceğini düşündürmektedir.

QRS süresinin uzaması antikolinerjik zehirlenmelerinde kalp etkilenimini gösteren önemli bir parametredir. Yapılan çalışmalarda Bosch ve arkadaşları TSA zehirlenmelerinde QRS süresi uzamasını %19,[14] Arranto ve arkadaşları ise %18 olarak bildirmiştir.[132] Bizim çalışmamızdaysa QRS uzaması birinci grupta %63.3 ikinci grupta %64.2 oranında bulunmuştur. Literatüre göre QRS uzamasının yüksek oranda çıkmasının sebebi çalışmamıza sadece kalp etkilenmesi olan seçilmiş hastaları almış olmamızdan kaynaklanmaktadır. $NaHCO_3$ tedavisi sonrası her iki grupta da QRS süreleri birinci saatin sonunda anlamlı

olarak azaldı. Ancak QRS süresinin azalma sürelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Antipsikotik ilaçların. özellikle kinidin benzeri etkiyle kalbin kasılmasını baskılayarak EKG'de A-V blok, PR-QRS-QT ve T dalga değişikliklerine sebep olduğu,[59] Antihistaminik

etkili bazı ilaçların hızlı sodyum kanallarını bloke ederek kalp iletimde gecikmeye sebep olduğu. bununda kalp kası kasılmasında azalma ve QRS genişlemesini ortaya çıkardığı.[62] Sedatif etkisi olmayan antihistaminiklerden olan terfenadin ve astemizolün potasyum kanalını baskılayarak repolarizasyonu yavaşlattığı ve Bunun da torsade de pointes ve QT uzamasına sebep olduğu.[62] Vekuranyum dışındaki tüm kas gevşeticilerin kardiyovasküler yan etkilerinin olduğu ve EKG değişiklikleri oluşturduğu bilinmektedir.[67] Çalışmaya aldığımız ikinci gruptaki tüm hastalarda sinüs taşikardisi mevcuttu. Ayrıca bu hastaların18'inde (%64.2) hastaneye gelişte QRS≥0.1 sn'idi. Hastaların 3'ünde (%10.7) sağ aks sapması, 2'sinde (%7.1) aVR derivasyonunda R/S uygunsuzluğu, 2'sinde (%7.1) birinci derece AV blok, 2'sinde (%7.1) sağ dal bloğu, 2'sinde (%6.6) ventriküler erken vuru, 1'inde (%3.3) spesifik olmayan ST-T dalga değişiklikleri, 1'inde (%3.3) inkomplet sol dal bloğu, 1 hastada da SVT mevcuttu. Buda bize antikolinerjik ilaçlarla zehirlenmelerde çok çeşitli EKG bulgularının olabileceğini ve klinisyenin butüt zehirlenmelerde hemen her türlü EKG bulgusu gelişebilmesi açısından uyanık olması gerektiğini düşündürdürmektedir. Tüm anormal EKG bulguları $NaHCO_3$ tedavisiyle düzeldi. Bu düzelme süreleri her iki grupta benzer özellikteydi.

Liebelt ve arkadaşları[85] TSA zehirlenmelerinde R dalgası değişikliklerinin özellikle de aVR'de terminal R dalgasının boyunun ve R/S oranının daha iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Geriye dönük yapılan çok sayıda analizin nöbet ve ritim bozukluğuyla ilişkili tek EKG bulgusunun aVR'deki R'nin boyunun 3mm'den yüksek olması olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada R dalgasındaki değişikliklerin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %81 ve %73 olarak saptanmıştır**.** Çalışmamızda birinci gruptaki hastaların 6'sında, ikinci gruptaki hastaların 2'sinde aVR'de R/S uygunsuzluğunun olduğu, nöbet geçiren hastalardan sadece birinde aVR'deki R'nin boyunun 3mm'den büyük olduğu tespit edildi. Veriler göz önüne alındığında EKG bulgularından hiçbirinin kesin olarak antikolinerjik zehirlenmelere özgü olmadığını, antikolinerjik zehirlenmelerle gelen hastalarda olabilecek tüm EKG bulgularının dikkatli bir şekilde incelenmesinin gerektiğini düşündürmektedir.

Hastaların hastanede kalış süreleri de önemli bir unsurdur. Graudins ve arkadaşları tarafından antidepresan zehirlenmelerinde hastanede ortalama kalış süresi 14 saat olarak bildirilmiştir. [17] Ülkemizde yapılan bir çalışmadaysa bu süre 0.7 gün olarak bildirilmiştir.[24] Başka bir çalışmada, antidepresan zehirlenmesi olan hastaların yoğun bakım ünitesinde

ortalama kalış süresi bir gün olarak bildirilmiştir.[132] Bizim çalışmamızda birinci gruptaki hastaların hastanede ortalama kalış süreleri 21.52 saatken, ikinci gruptaki hastaların hastanede kalış süreleri 20.05 saat olarak bulunmuştur. Çalışmamıza aldığımız hastalarımızın kalp etkilenmesi olan ciddi zehirlenme grubundaki hastalar olduğu düşünülürse literatürdeki yoğun bakıma yatan hastaların hastanede kalış süreleriyle bizim hastalarımızın hastanede yatış süreleri birbirine benzerdir.

$NaHCO_3$ tedavisinin kalp yetmezliği, hipertansiyon, hipernatremi, metabolik alkoloz, hipopotasemi, hipokalsemi ve idrar pH'sında artış yaptığı bilinmektedir. [26,3,138,139] Çalışmamızda $NaHCO_3$ ve sıvı tedavisinden sonra hipotansiyonu olan üç hastanın tansiyonları düzeldi. Fakat tansiyonu normal olan hastalarda tedaviyi gerektirecek anlamlı bir tansiyon artışı olmadı.

$NaHCO_3$ hasta iyileşinceye yada kan pH'sı 7.50-7.55, idrar pH'sı 9 oluncaya dek tekrarlanabilir.[3,53] Çalışmamızda $NaHCO_3$ tedavisinden sonra her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kan ve idrar pH'sı arttı ve birinci saatin sonunda birinci gruptaki ortalama kan pH'sı:7.41±0.036, idrar pH'sı: 8.48±0.46 iken, ikinci gruptaki ortalama kan pH'sı:7.43±0.029, idrar pH'sı: 8.55±0.49 olarak bulundu. Çalışmamızda $NaHCO_3$ tedavisine

bağlı ciddi alkaloz görülmezken hastaların büyük bir çoğunluğunda (iki grubun ortalaması %81.4) birinci saatin sonunda QTc uzaması normal değerlere ulaştı. Buda IV 2meq/kg dozunda verilen $NaHCO_3$'ın komplikasyon oluşturmadan tedavi için yeterli bir doz olduğunu göstermektedir.

$NaHCO_3$ tedavisinden sonra her iki grupta da serum potasyum ve kalsiyum düzeylerinde birinci saatin sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Fakat bu K^+ ve Ca^{++} seviyelerindeki azalma 6. saatte ve hastaneden çıkışta tekrar normal seviyelere dönmüştü. Bunun sebebinin başlangıçta $NaHCO_3$ tedavisine bağlı azalan K^+ ve Ca^{++} un daha sonra tedaviyle yerine konmuş olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

CKMB ve Troponin-T'nin yüksekliği kalp iskemisinin, BNP'nin yüksekliği de kalp yetmezliği ve kalp iskemisinin gösterilmesinde kullanılan önemli belirteçlerdir. [110,111,140] Kalp etkilenmesi olan antikolinerjik ilaç zehirlenmeleriyle ilgili yaptığımız çalışmamızda bu belirteçlerde klinik olarak anlamlı bir yükselme tespit edilmedi. Ayrıca çalışmamızda eksikliğinde QTc uzamasına ve kalp aritmilerine sebep olan magnezyumun[109] kan seviyelerinin de normal seviyede olduğu belirlendi.

Acil servise zehirlenme nedeniyle başvuran olguların büyük bölümü kritik hasta değildir ve hastaneye yatırılmalarına gerek yoktur.[16] Ancak ciddi zehirlenmesi bulunan kritik hastaların izlem amaçlı hastaneye yatırılması gerektiği birçok çalışmada ifade edilmektedir.
55

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.[55] Başka bir çalışmadaysa, antidepresan zehirlenmesi olan hastaların yoğun bakıma yatırılma oranının %33 olduğu bildirilmiştir.[14] Çalışmaya aldığımız kalp etkilenmesi olan tüm antikolinerjik zehirlenmeler acil gözleme yatırılarak takip ve tedavileri yapıldı. Antidepresan zehirlenmelerinde ölüm oranı, yapılan çalışmalarda % 0.4 ve % 2 olarak bildirilmektedir.[14,132] Yapılan başka bir çalışmadaysa TSA zehirlenmesi olan hastalarda ölüm oranı % 2.6 olarak bildirilmektedir.[141] Bizim çalışmamızdaysa her iki gruptaki hastalarda ölüm gözlenmemiştir.

Özetle: Antikolinerjik ilaçlarla zehirlenme semptom ve bulguları veren hasta gruplarında kalp etkilenimi ve buna bağlı ritim ve ileti bozuklukları sıklıkla görülmektedir. Kalp etkileniminin yanında SSS etki ve bulgularının eşlik ettiği ve sıklıkla kendini şuur durum bozuklukları ve nöbetle gösteren bulgular klinik durumu kötüleştirmekte ve hastanede kalış sürelerini arttırmaktadır. $NaHCO_3$ antikolinerjik zehirlenmelere bağlı kalp etkilenmesini gösteren bulgu ve semptomların giderilmesinde etkilidir. TSA ve diğer grup antikolinerjiklere bağlı zehirlenmeler karşılaştırıldığında; QTc uzunluğu, sinüzal ve ventriküler ritim bozukluğu, QRS genişlemesi gibi EKG bulgularıyla kendini gösteren kalp etkilenmesinin tedavisinde $NaHCO_3$ etkinliği açısından gruplar arasında fark yoktu. Her iki grupta da bu tedaviyle eşit oranda ve tamamen iyileşme sağlanabildi.

$NaHCO_3$ tedavisinin her iki grupta fark olmaksızın semptom ve bulguları tamamen iyileştirmesi ve tedaviye bağlı hipertansiyo, metabolik asidoz, hipernatrei, hipokalemi, hipokalsemi gibi komplikasyonların gelişmeden iyileştirmesi antikolinerjik ilaç zehirlenmelerinde standart 2 meq/kg $NaHCO_3$ tedavisinin geçerli etkin ve güvenli bir tedavi olduğunu düşündürmektedir.
56

6.SONUÇLAR

1.Antikolinerjik zehirlenme sebebiyle hastaneye başvuran hastaların % 67.2'sinin (n:39) kadın ve genel yaş ortalamasının 25.88±5.76'idi.
2. Hastaların hepsinin ilacı öz kıyım amacıyla içtiğini, % 24.1'nin kurumumuza doğrudan %75.9'nun ise sevkli olarak başvurduğunu, en sık (%57) başvuru ilacı içtikten sonraki 2-6 saat arasındaydı.
3.TSA grubu ilaçlardan en fazla amitriptilinle, diğer antikolinerjik ilaç grubundan ise en fazla antipsikotik ilaçlarla zehirlenmenin olduğu belirlendi.
4.Her iki gruptaki tüm hastalarda QTc uzaması ve taşikardi mevcuttu. Ayrıca QRS uzamasının birinci grupta %63.3 ikinci grupta %64.2 olduğunu ve her iki grupta da birer hastada EKG'de SVT ritmi olduğu görüldü.
5. $NaHCO_3$ tedavisinden sonra her iki gruptaki hastaların nabız sayısındaki artışın, QTc ve QRS süresindeki uzamanın zamanla anlamlı olarak azaldığı belirlendi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.
6. $NaHCO_3$ tedavisinden sonra her iki gruptaki hastaların Na^+ düzeyleri ile kan ve idrar pH'sının arttığını, K^+ ve Ca^{++} düzeylerinin ise azaldığını takip süresi bitiminde değerlerin normal seviyelere döndüğü belirlendi.
7.Kalp iskemisinin belirteçlerinden olan CKMB, Troponin-T ve BNP düzeyleri tedavi sırasında ve sonrasında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermedi.
8. Hastaların TSA zehirlenmesinde ADORA kriterlerine göre ciddi olan grupta olduğunu, GKS skoru 10 ve onun altında olan hastaların yüzdesinin birinci grupta %20 ikinci grupta %7.1 olduğunu ve tüm hastaların ortalama hastaneden taburcu olma sürelerinin 20.81±6.03 saat olduğu belirlendi.
9. Hastaların tamamının takip ve tedavileri acil gözlem ünitesinde yapıldı. Takipleri sırasında hastalarda ölüm gözlenmedi.
10. $NaHCO_3$ tedavisinin hem TSA ilaçlarla zehirlenmelerin hemde antikolinerjik zehirlenmeye sebep olan diğer ilaç gruplarıyla zehirlenmelerin tedavisinde etkili olduğu tedavi etkinliğinin her iki grup arasında aynı olduğunu belirledik.
11. TSA ilaçların neden olduğu zehirlenmelerde ADORA kriter birlikteliği fazla olan hastaların hastanede yatış süreleri daha uzun olduğu belirlendi.
12. Antikolinerjik zehirlenmelerde QTc uzaması, QRS genişlemesi, sinüs taşikardisi, AVR'de R/S uygunsuzluğu gibi çok çeşitli EKG anormalliği görülebilmekte ve bunların normal sinüs

ritmine dönmesinde $NaHCO_3$'ın tedavi etkinliğinin her iki grupta benzer özellikte olduğu belirlendi.

10.KAYNAKLAR

1. **Çalangu S, Güler K.** Zehirlenmeler. Acil Dahiliye**, 2002**; s: 595-618.
2. **Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr et al.** 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. **2003**; 21(5):353-421.
3. **Mills K.C.** Tricyclic Antidepressants.In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 5th ed. New York, McGraw-Hill, **2000**. pp.1063-1072.
4. **Schroeder TJ, Tasset JJ, Otten EJ, Hedges JR.** Evaluation of Syva EMIT Toxicological Serum Tricyclic Antidepressant Assay. Anal Toxicol **1986;** 10(6):221-4.
5. **Wolf LR**. Anticholinergic Toxicity. In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS: Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 5th ed. New York, McGraw-Hill, **2000;** pp. 1182-85.
6. **Goldfrank LR, ed.** Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stanford, CT, Appleton&Lange,

1998.
7. **Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Lewin NA.** Anticholinergic poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1982; 19:17
8. **Ellenhorn MJ.** Ellenhorn's Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins**, 1997;**
9. **POISINDEX®** System: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 6/**2004**).
10. **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
11. **Georgina G, Randy J, RobertB.** The electrocardiographic manifestations of cyclic antidepressanttherapy and overdose: A Review. J Emerg Med. **1990**; 8:597-605
12. **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
13. **Foulke GE.** Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. Am J Emerg Med **1995**; 13(2): 123-6.
59
14. **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.
15. **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.
16. **Litovitz T, Holm K, Bailey K, et al.** 1991 annual report of the American Association of Poison Control
Centers national data collection system. Am J Emerg Med **1992**, 10: 452-505.
17. **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.
18. **Hoeghalm A. Clementen P.** Hypertonic sodium chloride in severe antidepressant overdosage. Clinical Toxicology **1991**; 29 (2) 297-298
19. **Legome E.** Toxicity Antidepressant. Emergency Medicine Online Textbook. Available at: http:// www.emedicine.com. Accessed Sep 26, **2002.**
20. **Linden CH, Burns JM.** Zehirlenmeler ve ilaç aşırı dozları. The 15th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds. Harrison TR, et. al.). McGraw-Hill, USA, **2004**; 396:2595-2616
21. **Tunçok Y.** Toksikoloji Tanımı ve Tarihçesi . T Klin Farmakoloji, **2003**; 1:1-5
22. **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
23. **Kalkan S, Tuncok Y, Güven H.** İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen olgular. Dokuz Eylül Universitesi Tıp Fakultesi Dergisi. **1998**; 12(3): 275-283.
24. **Ozkose Z, Ayoglu F.** Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. Hum Exp Toxicol **1999**; 18(10): 614-8.
25. **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.
26. **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
60
27. **Ellenhorn MJ**. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Ellenhorn's medical toxicology, 2nd ed.Williams & Wilkins, **1997**; 1:1-148
28. **Turnbull TL, Smilkstein MJ.** The Poisoned Patient. Emergency Medicine: An approach to clinicalproblem solving, Hamilton, Strange et al, WB Saunders, **1991**; 347-378
29. **Eray O, Tunçok Y.** Zehirlenen hastaya yaklaşım: Akut zehirlenmelerde hastaya acil yaklaşımda yenilikler. T Klin Farmakoloji, 2003; 1:36-40
30. **Olson KR, ed.** Poisoning and drug overdose. 3rd edition, Connecticut, Apleton and Lange **1999;**

31. **Toll LL and Hurlbut KM(Eds).** POISINDEX System. MICROMEDEX, Greenwood Village,Colorado Vol 115 expires 3/2003
32. **Krenzelok EP, Keller R, Stewart RD.** Gastrointestinal transit times of cathartics combined withcharcoal. Ann Emerg Med, **1985**; 14:1152-1155
33. **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
34. **Donnely A,Cunnigham F,Baugham V, Naloxane.** Anesthesiology and Critical Care Drug Book, 4th ed. Hudson, Lexi-Comp Inc,**2001**; 582-3
35. **Krenzelok E, Vale A.**Position statements: gut decontamination. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol. **1997**;35:695-786
36. **Bond GR.** The role of activated charcoaland gastric emptying in gastrointestinal decontamination: Astate-of-art review . Ann Emerg Med2002;39:273-86
37. **Olguner ÇG.** Zehirlenen hastaya yaklaşım: Antidotlar ve kullanım ilkeleri. T Klin Farmakoloji, **2003**; 1:41-4
38. **Krenzelok EP.** New developments in tha threapy intoxications. Toxicol Letters**, 2002**;127:299-305
39. **Neuvonen PJ, Olkkola KT.** Oral activated charcoal in the treatment of intoxications. Role of single andrepeated doses.Med Toxicol Adverse Drug Exp, **1988**; 3:33-58
40. **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
41. **Kayaalp SO.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. Cilt 3 6.Baskı. Güneş Kitabevi, Laksatif ve purgatif İlaçlar. **1993**; 101:3175-95
61
42. **Öz H**. Zehirlenmelerde temel tedavi ilkeleri. Acil Hekimlik Sempozyumu, Ðstanbul 16 -17 Ekim **1997**; 167-173
43. **Dökmeci Ð**. Akut zehirlenmelerde tanı ve tedavi. Toksikoloji,1.baskı.Nobel Ðstanbul, **1988**; 124-136
44. **Garrettson LK, Geller RJ.** Acid and alkaline diuresis. When are they of value in the treatment of poisoning? Drug Saf, **1990**; 5:220-232
45. **Linden CH, Lovejoy FH.** Poisoning and drug overdosage. Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds. AS Fauci et. al.). McGraw-Hill, USA, **1998**; 391:2523-2544
46. **Gary NE, Saidi P.** Methamphetamine intoxication. A speedy new treatment. Am J Med, **1978;** 3:537-540.
47. **Bizmuth L, Muczinski J.** Are extracorporeal techniques of elimination validated in acute poisonning? Am. J. Drug Alcohol Abuse, **1976**; 3:605-609
48. **Erichson TB**. Diagnosis and management of the patient with unknown ingestion. ACEP Scientific Assembly San Diego, **1998**; 12-17
49. **Hack JB, Hoffman RS**. General Management of Poisoned patients In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS:Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 5th ed. New York, McGraw-Hill, **2000**. pp. 1057-63.
50. **Goodman LS, Gilman A.** The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 8th ed. Elmsford NY, Pergamon, **1990**.
51. **Potter WZ, Hollister LE.** Antidepressant Agents In Katzung BG: Basic and Clinical Pharmacology A LANGE medical book. McGraw-Hill, **2004**. pp:482-496.
52. **Mokhlesi B, Leikin J.B, Murray P, Corbridge T.C.** Adult Toxicology in critical care, Part II: Specific Poisonings. Chest **2003**; 123: 897-922.
53. **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.
54. **Rang HP, Dale MM, Ritter JM.** Antipsychotic drugs, Pharmacology. 4thed. London: Churchill Livingstone: **1999;** pp:539-549
55. **Potter WZ, Hollister LE.** Antipsychotic Agent and Lithium. In: Katzung BG, ed. Basic&Clinical Pharmacology. 8thed. Mc Graw-Hill; **2001** pp: 478-95
56. **Hollister LE** Treatment of Psychiatric Disorder. In:Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, ed. Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology. 4thed. New York: Mc

Graw-Hill; **2000**. pp:411-22

57. **Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, et al.** Principles and Practice of Psychopharmacology. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; **1993**; p.96-115, p.164-7, p.352-3
58. **Kaplan HI, Sadock BJ, Grebbe JA, eds.** Sinopsis of psychiatry 7th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; **1994**; p.933-59
59. **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**; 377:2597
60. **Kayaalp SO.** Nöroleptik İlaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji'de. 10.baskı, Ankara: Hacettepe-Taş; **2002**. s.869-89
61. **Kayahan B, Veznedaroğlu B.** Antipsikotik İlaçların Klinik Kullanımı, Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(1):57-69
62. **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
63. **Mc Conn J.D, Roth B**. Toxicity, Antihistamine Erişim: www.emedicine .com/EMERG/topic 38.htm
64. **Kayaalp SO.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. Cilt 2 6.Baskı. Güneş Kitabevi, Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. **1992**; 73:2146-2163
65. **Kayaalp SO.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. Cilt 3 6.Baskı. Güneş Kitabevi, Parasempatolitik İlaçlar**. 1993**; 76:2311-2337
66. **Dökmeci I.** Farmakoloji, İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar 1. baskı. 1.cilt Saray Medikal İstanbul, Parasempatolitik İlaçlar**. 1996**; 14:181-188
67. **Dökmeci I.** Farmakoloji, İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar 1. baskı. 1.cilt Saray Medikal İstanbul, İskelet kas gevşeticileri. **1996**; 18:221-227
68. **Kayaalp SO.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. Cilt 2 6.Baskı. Güneş Kitabevi, Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar. **1992**; 62:s.1784-1800
69. **Bruns jj, Lee CD**. Toxicity, Anticholinergic Erişim: www.emedicine .com/EMERG/topic 36.htm
70. **Walter F.G, Gogarty S, Callaham M.** Antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. In Rosen P, Barkin R (eds): Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice, 4th edition. **1998**, Mosby-year Book, St.Louis.USA. pp:1325-42.

71. **Verstraete AG, Buylaert WA.** Survey of patients with acute poisoning seen in the Emergency Department of the University Hospital of Gent between 1983 and 1990. Eur J Emerg Med. **1995** Dec; 2(4): 217-23.
72. **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.
73. **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.
74. **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.
75. **Personne M, Sjoberg G, Personne H.** Citalopram overdose:Review of casestreated in Swedish Hospitals. Clin Toxicol **1997**;35:237
76. **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.
77. **Benowitz NL.** Noncyclic Antidepressants In Olson K.R: Poisoning and Drug Overdose.**1999**, Appleton and Lange, USA. pp: 79-81.
78. **Lesar T, Kingston R, Dahrns R, Saxena K.** Trazodone overdose. Ann Emerg Med. **1983**;12(4):221-3
79. **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
80. **Irwin M, Spar JE.** Reversible cardiac conduction abnormality associated with trazodone administration. Am J Psychiatry. **1983**; 140:1383
81. **Shannon B.E.** Poisoning and ingestions In Jenkins J.L, Braen G.R: Manual of Emergency Medicine, **2000**. pp:507-566.

82. **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.
83. **Benowitz NL.** Tricyclic Antidepressants In Olson K.R: Poisoning and Drug Overdose**.1999**, Appleton and Lange, USA. pp:310-12.
84. **Lie EL, Ulrich A, Francis PD, Woolf A.** Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. Crit Care Med **1997**; 1721-6.
64
85. **Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD.** ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity.Ann Emerg Med. **1995**; 26(2): 195-201.
86. **McAlpine SB, Calabro JJ, Robinson MD, Burkle FM Jr.** Late death in tricyclic antidepressant overdose revisited. Ann Emerg Med. **1986**;15(11): 1349-52.
87. **Philips S, Brent J, Kulig K, at al.** Fluoxatine versus tricyclic antidepressants: A prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. The Antidepressant Study Group. J Emerg Med **1997**; 15:439
88. **Marshall JB, Forker AD.** Cardiovasculer effects of tricyclic antidepressant drugs: therapeutic usage, overdose, and management of complications. Am Heart J. **1982**; 103;401-14
89. **Jackson WK, Roose SP, Glassman AH.** Cardiovasculer toxicity of antidepressant medications. Psychophatology. **1987**; 20(supl 1):64-74
90. **Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, et all.** Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac condiction disease. Arch Gen Psichiatry. **1987**; 44:273-5
91. **Hermann HC, Kaplan LM, Bierer BE.** QT prolongation and torsades de pointes ventricular tachycardia produced by the tetracyclic antidepressant agent Maprotiline. Am J Cardiol. **1983**; 51:904-6
92. **Lippmann S, Bedord P, Manshadi M, Mather S.** Trazodone cardiotoxicity. Am J Psichiatry. **1983**; 140:1383
93. **Vlay SC.** Trazodone exacerbation of VT. Am Heart J. **1983**; 106:604
94. **Biggs JT, Spiker DG, Petit JM, Zeigler VE.** Tricyclic antidepressants overdose: incidence of symptoms. JAMA. **1977**; 238:135-8
95. **Spiker DG, Weiss AN, Chang SS, Ruwitch JF Jr, Biggs JT.** Tricyclic antidepressants overdose: clinical presentation and plasma levels. Clin Pharmacol Ther. **1976**; 18:539-46
96. **Braithwaite RA, Crome P, Dawling S.** Amitriptyline overdosage: plasma concentration and clinical features. Br J Clin Pharmacol. **1979**; 8:388-9
97. **Foulke GE, Albertson TE.** QRS interval in tricyclic antidepressant overdosage: inaccuracy as a toxicity indicator in emergency settings. Ann Emerg Med. **1987**; 16:160-3
98. **Callaham M, Kassel D.** Epidemiology of fatal tricyclic antidepressants ingestion: inplications for management. Ann Emerg Med. **1985**; 14:1-9
99. **Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, Laks MM.** Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. Am J Cardiol. **1986**: 57:1154-59
100. **Wolf TR, Caravati EM, Rollins DE.** Terminal 40 ms frontal plane QRS axis as a marker for tricyclic antidepressant overdose. **1989**; 18:348-51
65
101. **Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, Rumac B.** Tricyclic antidepressants overdose, a review JAMA **1987**; 257:521-6
102. **Foulke GE, Albertson TE, Walby WF.** Tricyclic antidepressants overdose: emergency department findings as predictors of clinical course. Am J Emerg Med. **1986**; 4:496-500
103. **Seger DL, Hantsch C, Zavoral T, Wren K.** Variability of Recommendations for Serum Alkalinization in Tricyclic Antidepressant Overdose: A Survey of U.S Poison Center Medical Director. Clinical Toxicology **2003**;41(4):331-38
104. **Buckley NA, O'Connel DL,Whyte IM, at all.** Interrateragreement in the measurement of QRS complex interval in tricyclic antidepressant overdose: implications for monitoring and research. Ann Emerg Med **1996**; 28:515-19
105. **Edmund B.** Disturbances of cardıac rhythm and conduction.In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS: Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 5th ed. New York, McGraw-Hill, **2000**. pp.169-214.
106. **Marriott HJL**. Practical Electrocardiography, 8th ed. Baltimore Williams & Wilkins; **1988.**

107. **Bazett HC.** An analysis of the time relationsof electrocardiograms. Heart **1920;** 7:353-70
108. **Hodges M, Salerno D,Erilen D.** Bazett's QTcorrection reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart is beter. J Am Cool Cardiol. **1983**;1:69.
109. **Fisch C.** Electrocardiography and vectorcardiography. In: Braunwald E, ed. Heart disease, 4th ed. Philadelphia: Saunders; **1992**; 116-160
110. **Davis M, Espiner E, Richards G, et al.** Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. Lancet **1994**; 343: 440-4.
111. **Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al.** Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational study. J Am Coll Cardiol. **2003**; 41: 2018-21.
112. **Levin ER, Gardner DG et al.** Natriuretic peptides. N Engl J Med **1998**; 339: 321-8.
113. **Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S.** Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalIklardaki yeri ve önemi Anadolu Kardiyol Derg. **2005**; 5: 305-11
114. **Dona Seger MD.** Tricycklik Antidepressant Treatment Ambiguites.Avoilable online 20 May **2004**
66
115. **Mc Cobe JL, Cobough DJ, Menegazzi JJ. et all.** Experimental Tricyclik Antidepressant Toxicity: A randomized controlled comparison of hypertonic saline solition, sodium bicarbonate and hyperventilation**.** Ann. Emerg. Med. **1998**;32:329-333
116. **McKinney PE, Rasmussen R.** Reversal of severe tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity with intravenous hypertonic saline solution. Ann Emerg Med.**2003**; 42(1):20-4.
117. **Dolara P. Franconi F**. Hypertonic sodium chloride and lidocaine in a case of imipramine intoxication **J.** Toxicol Clin. Toxicol. **1977**;10:395-398
118. **Seitz R. Wehr M. Pallmert N.** Arrhythmien bei vergifrungdurch trizyklisceh antidepressiva: Erfolgreiche behandlung mit physostigmin und natrium. Dtsch. Med.Wochenschr. **1982**;107:1096-1099
119. **Tran PT, Panacek EA, Rhee KJ, et all.** Response to dopamine vs norepinephrine in tricyclic antidepressant-induced hypotension. Acad Emerg Med **1997**;4:864
120. **Beaubein AR, Carpenter DC, Mathieu LF, et al.** Antagonism of imipramine poisoning by anticonvulsants in the rat. Toxicol Appl Pharmacol **1976**;38:1-6
121. **Callaham M, Schumaker H, Pentel P.** Phenytoin prophylaxis of cardiotoxicityin experimental amitriptylinepoisoning. J Pharmacol Exp Ther **1988**; 245:216-220
122. **Haverkos GP, DiSalvo RP.** Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixed overdose. Ann Pharmacother **1994**;28:1347-1349
123. **McDuffeE AT, Tobias JD.** Seizure after flumazenil administration in a pediatric patient. Pediatr Emerg Care **1995**;11:186-187
124. **Frank RD, Kierdorf HP.** Is there a role for hemoperfusion/hemodialysis as a treatment option in severe tricyclic antidepressant intoxication? Int J Artif Organs. **2000**; 23(9): 618-23.
125. **Tunç MA.** İlaç ve ilaç olmayan katı, sıvı, gaz ajanlarla intihar girişiminde bulunan hastaların demografik ve psikiatrik özellikleri. Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, uzmanlık tezi, **2002.**
126. **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.
127. **Bialas MC, Reid PG, Beck P et al.** Changing patterns of self-poisoning in a UK health district. QJM. **1996**; 89(12): 893-901.
128. **Osvath P, Fekete S.** Characteristics of the choice of psychotropic drugs in suicide attempts. Orv Hetil. **2003**; 19; 144(3): 121-4.
129. **Ozyurt G, Tokyay N, Kucer N, Mutlu L, Onder I, Yilmaz D, Senay O.** Statistical report from Uludag Poison Information Center--34-month experience. Folia Med (Plovdiv). **1999**; 41(1): 101-3.
67
130. **Backman J, Ekman C.J, Alsen M et al.** Use of antidepressants in deliberate self-poisoning. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, **2003**; 38: 684-689.
131. **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.
132. **Harrigan RA, Brady WJ.** ECG abnormalities tricylic antidepressant ingestion. Am J Emerg Med. **1999**; 17(4): 387-93.
133. **Arranto CA, Mueller C, Hunziker PR, Marsch SC, Eriksson U.** Adverse cardiac events in ICU

patients with presumptive antidepressant overdose. Swiss Med Wkly. **2003**; 133: 479-83.
134. **Kelly CB, Weir J, Rafferty t, Galloway R.** Delibarate self poisoning presenting at a rural hospital in Northern Ireland 1976-1996: relationship to prescribing. Eur Psychiatr **2000**;15: 348-53.
135. **Caravati EM, Bossart PJ.** Demographic and electrocardiographic factors associated with severe tricyclic antidepressant toxicity. Toxicol Clin Toxicol. **1991;** 29(1): 31-43
136. **Calkins T, Chan TC, Clark RF, Stepanski B, Vilke GM.** Review of prehospital sodium bicarbonate use of cylic antidepressant overdose. Emerg Med J **2003**; 20: 483-86.
137. **Shannon M, Merola J, Lovejoy FH Jr.** Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. Am J Emerg Med. **1988;** 6(5): 439-42.
138. **Adroque HJ.** Acid- Base Metebolism. Massry SG, Glassock RJ The 4th Edition of Massry and Glassock's Textbook of Nephrology Lıppıncot Williams&Wilkins.New York. **2001**; 20:380-443
139. **Pham PCT, Pham PTT, Kayne LH, Lee DBN.** Calcıum Metabolism. Massry SG, Glassock RJ The 4th Edition of Massry and Glassock's Textbook of Nephrology Lıppıncot Williams&Wilkins.New York. **2001**; 17:308-340
140. **Antman EM, Braunwald E.** Akut Miyokard Enfarktüsü. The 15th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds. Harrison TR, et. al.). McGraw-Hill, USA, **2004**; 243:1386-99
141. **Fasoli RA, Glauser FL.** Cardiac arrhythmias and ECG abnormalities in tricyclic antidepressant overdose. Clin Toxicol. **1981**; 18(2): 155-63.

7.EK-1

Protokol No: Acile Giriş Tarih-Saat:
Cinsiyet: İlacı İçtiği Tarih-Saat:
Yaş: Acilden Çıkış Tarih-Saat:
Kilo: İlacın İçeriği:
Kaçıncı Girişim: İlacı Ne Kadar Aldığı:
GKS: **E M V** Birlikte Alkol Alımı: **Var: Yok:**
Alış Amacı: **Yanlışlıkla: Suicid:** Serum TSA seviyesi:
Başvuru Şekli: **Doğrudan: Sevkli:**
Hastaneye Geliş Şikayeti:
Klinik Bulgular:
1-Bilinç bulanıklığı 2-Solunum depresyonu 3-Hipotansiyon 4-Midriasis 5-Kuru deri-mukoz membranlar
6-Nöbet 7-Sedasyon-uykuya eğilim 8-Ajitasyon 9-İdrar retansiyonu 10-Taşikardi 11-Diğer
VERİLEN $NaHCO_3$ MİKTARI
EK İLAÇ İHTİYACI OLDU MU? EVET: HAYIR:
Tansiyon: Nabız Sayısı: QTc: QRS: PR: AVR'de R/S: Diğer
Geliş:
15. Dak:
30. Dak:
60. Dak:
6. Saat:
Çıkış:
Na: K: Ca: pH: CO_2: HCO_3: İdrar pH:
Geliş:
30. Dak:
60. Dak:
6. Saat:
Çıkış:
BNP: CK: CKMB: Trop-T: Mg:

Geliş:
6. Saat:
Çıkış:
69

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ferhat İçme
Doğum Tarihi ve Yeri : 29/04/1976-ADANA
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Kenan Evren Bulvarı Mahfasığmaz mah. 73 sok.
Petek sitesi 4. blok no:4 Seyhan/ADANA
Telefon : O 532 569 17 19
E-mail : ferhaticme@yahoo.co.uk
Mezun Olduğu Fakülte, Yıl : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2000
Görev yerleri : Adana Kızılay Kan Merkezi
Dernek Üyelikleri : Türk Tabipler Birliği
Yabancı Dil : İngilizce