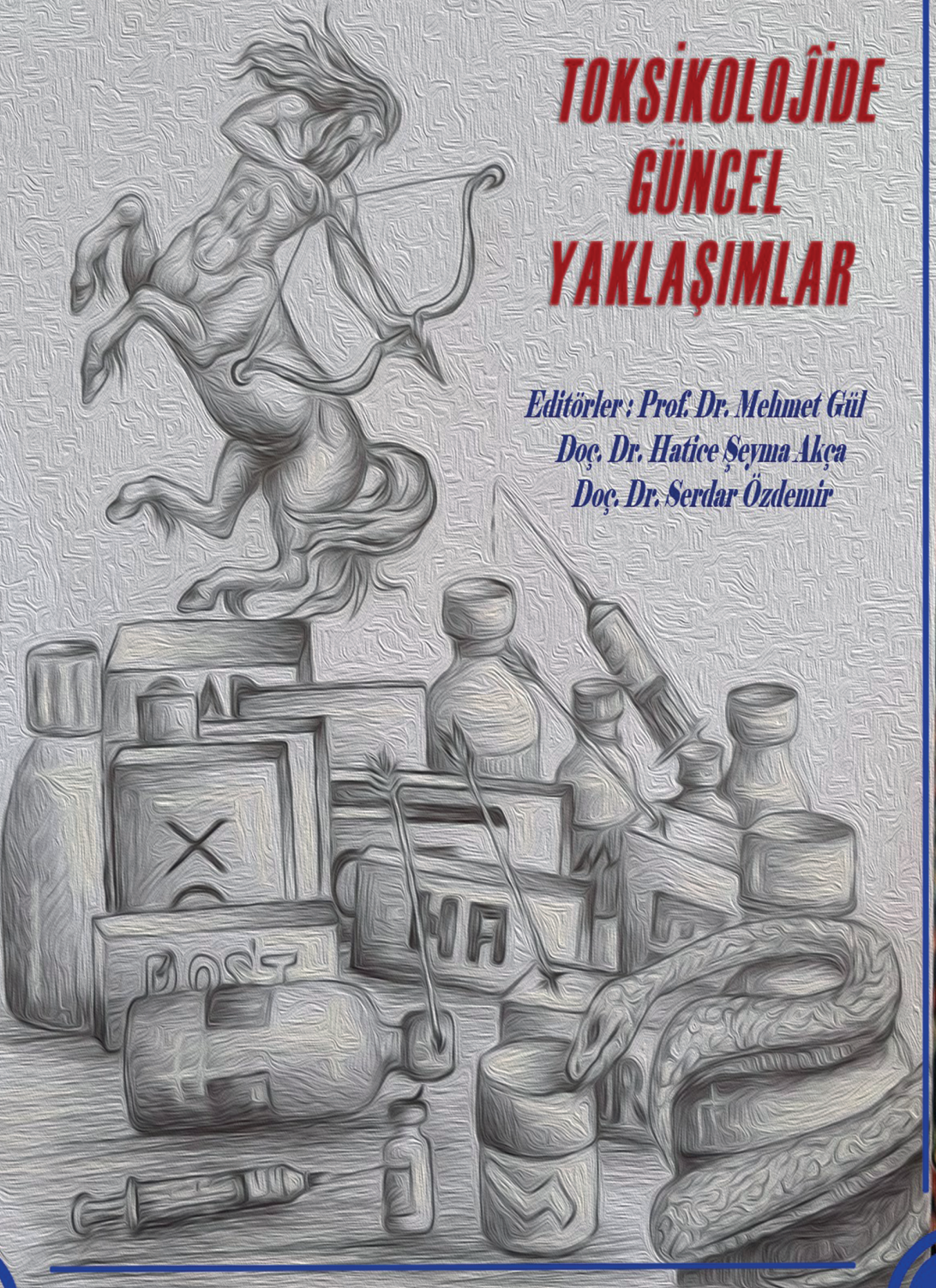


TOKSİKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

*Editörler: Prof. Dr. Mehmet Gül
Doç. Dr. Hatice Şeyma Akça
Doç. Dr. Serdar Özdemir*



TOKSİKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Gül, Akça, Özdemir



Toksikolojide Güncel Yaklaşımlar

Editörler: Prof. Dr. Mehmet Gül

Doç. Dr. Hatice Şeyma Akça

Doç. Dr. Serdar Özdemir

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Kapak Tasarım
Latife Esra Candan Tulgar

Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ağustos, 2023

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6517-35-6

©copyright

Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,
06480, Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskita.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

ÖNSÖZ

Önlenebilir sağlık sorunlarından olan zehirlenmelere yaklaşımda pek çok klinisyenin hızla yenilenen literatüre uyumunda zorluklar yaşandığını bilmekteyiz. Efsanelere konu olan zehirlerin günümüzde bile tam anlamıyla bilinemeyen sayıda olması, doz ve etki mekanizmalarında olan farklılıklar kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstergesidir. Klinisyenlerimiz tecrübelerini ve güncel literatür bilgilerini tıp fakültesi öğrencilerine, asistanlara, uzmanlara ve akademisyenlere ellerinden geldikince sunmaya çalıştılar. Bu anlamda acil tıp, anestezi ve reanimasyon, kadın doğum ve psikiyatri alanlarında kitabımıza destek veren tüm hekimlerimize, editörümüz Prof. Dr. Mehmet Gül'e ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Başar Cander'e, Prof. Dr. Serkan Emre Eroğlu'ya, Doç. Dr. Ramazan Köylü'ye ayrı ayrı teşekkür ederiz.

Doç. Dr. Hatice Şeyma Akça

Doç. Dr. Serdar Özdemir

İçindekiler

BÖLÜM-1	9
Zehirlenmelerin Tarihsel Gelişimi	
Doç. Dr. Hatice Şeyma AKÇA	
BÖLÜM-2	15
Zehirlenmiş Hastaya Acil Yaklaşım	
Uz. Dr. Mustafa Ümit Can DÖLEK	
BÖLÜM-3	35
Parasetamol (Asetaminofen) ve NSAİİ İntoksikasyonları ve Tedavileri	
Uz. Dr. Abuzer ÖZKAN	
BÖLÜM-4	42
Trisiklik Antidepresan Zehirlenmelerine Genel Yaklaşım	
Doç. Dr. Kâmil KOKULU	
BÖLÜM-5	63
Selektif Serotonin Reseptör İnhibitörleri (SSRI) ve Serotonin-Nöradrenalin Reseptör İnhibitörleri (SNRI) Zehirlenmelerine Genel Yaklaşım	
Dr. Kerem Sami KEYF	
BÖLÜM-6	77
Salisilat Zehirlenmelerine Yaklaşım	
Uz. Dr. Merve İkbal GÖNCÜ	
BÖLÜM-7	94
Sempatomimetik İlaçlarla Zehirlenme	
Uz. Dr. Hilal AKÇA	
BÖLÜM-8	109
Beta Bloker, Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Dijital İntoksikasyonları	
Doç. Dr. Ekrem Taha SERT	

BÖLÜM-9.....	123
Antipsikotik Zehirlenmeleri	
Doç. Dr. Hüseyin MUTLU	
Dr. Çağrı TÜRKÜCÜ	
BÖLÜM-10.....	135
Narkotik Analjezik Zehirlenmeleri ve Yoksunluk Sendromu	
Uz. Dr. Hilal AKÇA	
BÖLÜM-11.....	152
Organofosfat Zehirlenmesi ve Tedavisi	
Doç. Dr. Dilek ATİK	
Dr. Zeliha Nur AKINER	
Dr. Aslıhan ONURALP	
BÖLÜM-12.....	169
Mantar İntoksikasyonları	
Doç. Dr. Serdar ÖZDEMİR	
BÖLÜM-13.....	177
Karbonmonoksit İntoksikasyonları	
Doç. Dr. Serdar ÖZDEMİR	
BÖLÜM-14.....	190
Akrep, Yılan ve Arı Sokmalarına Yaklaşım	
Doç. Dr. İbrahim ALTUNOK	
BÖLÜM-15.....	204
Korozif Madde Zehirlenmeleri	
Uz. Dr. Damla AKMAN	
BÖLÜM-16.....	217
Siyanür, Kadmiyum, Civa Zehirlenmeleri	
Doç. Dr. Hüseyin MUTLU	

Dr. Fatih MUTLU

BÖLÜM-17 234

Talyum ve Arsenik Zehirlenmeleri

Doç. Dr. Hüseyin MUTLU

Dr. Fatih MUTLU

BÖLÜM-18 242

Alkol Zehirlenmeleri

Uz. Dr. Mustafa Ümit Can DÖLEK

BÖLÜM-19 267

Zehirlenmeler ve Rabdomiyoliz

Doç. Dr. Hatice Şeyma AKÇA

BÖLÜM-20 278

Zehirlenmelerde Ekstrakorporeal Tedavi Yaklaşımı

Uz. Dr. Sevil Azazoğlu ERBEK

Uz. Dr. Cansu Kılınç BERKTAŞ

BÖLÜM-21 296

Sıcak Çarpmaları, Boğulma, Donma

Dr. Öğr. Üyesi Hatice TOPRAK

BÖLÜM-22 307

Elektrik ve Yıldırım Çarpması

Dr. Öğr. Üyesi Nuray KILIÇ

BÖLÜM-23 313

Hidrokarbon Zehirlenmeleri

Uz. Dr. Mustafa Ümit Can DÖLEK

BÖLÜM-24 320

Gebe Kadınlarda Zehirlenmelere Genel Bakış

Doç. Dr. Zekiye Soykan SERT

BÖLÜM-25..... 329

İntihar Girişimi Olan Toksikoloji Hastalarında Zorunlu Psikiyatrik
Tedavi

Dr. Öğr. Üyesi Okan İMRE

BÖLÜM-1

Zehirlenmelerin Tarihsel Gelişimi

Doç. Dr. Hatice Şeyma AKÇA¹

¹ Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği,
haticeseymaakca@kmu.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2823-9577

I.Giriş

Zehrin tarihi M.Ö. 4000'lere kadar uzanır (1). İlaç olarak, tedavi amaçlı, aşılamada ve silah olarak kullanılmıştır. Silah olarak kullanılması intihar ya da cinayet amaçlı olabilmektedir (2).

II. Antik Çağda Zehirlenme

Antik çağlarda zehir, günümüze kadar kullanılan tabiriyle 'korkağın silahı' olarak adlandırıldı. Arkeolojik olarak kanıtlanan bir diğer durum da mevcut silahlara dahil edilen 'tubokürarin' benzeri maddelerdi. Herkesin saygı duyduğu ve bilge olarak adlandırdığı kabile reisinin, zehirli maddesi olan gizli silahları bulunurdu ve bu durum kabile reislerinin büyücü olarak görülmesine neden oluyordu. İlk hesaplamalara göre Mezopotamya'da Sümerler zehir etkisi olan ilaçları, 'tılsım' veya 'ruh' olarak adlandırıyorlardı. Yunan mitolojisinde ise hangi zehrin kullanıldığı bilinmemekle birlikte, efsaneye göre Atina kralı Ageus'un karısı Medea, kralın oğlu Theseus'u zehirlemeye çalışmıştı. 'Tokson' kelimesi Yunanca'da ok atmak için kullanılan yay anlamına gelmekte idi. Zamanla, zehirlenmeler için kullandığımız 'toksikoloji' bilimine dönüştü (2,3). Antik Yunanlılarda Arsenik de bilinmekteydi (4). Bunun yanında baldıran otu da cezalandırma amaçlı 'Devlet zehri' olarak anılıyordu. Hatta ünlü düşünür Sokrates'in Atina gençliğini yozlaştırdığı düşünüldü ve Sokrates baldıran otu ile cezalandırıldı (2).

Mısır'da ise zehirli bitkiler hakkında bilgi sahibi olunduğu, arsenik, bakır, kurşun gibi metal zehirlenmelerinin bilindiği görülmekte idi. Bunun yanında damıtma bilgilerinin olduğu ve bu sayede zehir dozlarını daha etkin hale getirdikleri de bilinmekte idi. Şeftali çekirdekleri ile yapılan bu damıtma işlemi ise siyanür elde etmek için kullanılıyordu. Şeftali çekirdekleri, su varlığında siyanojenik glikozidler içermektedir (3,5).

Perslerde kraliçe Parysatis'in yemek masasında gelinini zehirlediği efsane olarak söylenmektedir. Antik Roma'da Nero, kardeşini siyanürle öldürdü. Yine bu dönemde belladonna da zehirlenme amacı ile kullanılmakta idi.

Çin'de Chou Ritüeli, M.Ö. 200'lü yıllardan günümüze kadar uzanan bir gelenektir. Civa, arsenik ve bakır sülfat ile tütsü, ilk zamanlarından itibaren yapılmakta idi (5).

M.Ö. 100'lü yıllarda yaşamış olan Pontos kralı Mithridates, zehirlenme korkusuyla panzehir araştırması yaptı. Panzehir formülü 'mitridatum' olarak biliniyordu ve Mithridates, az dozda zehirlerle deneyler yapıyordu. Ülkesi işgal edilince, kendi ürettiği zehir ile intihara teşebbüs etti fakat vücudundaki panzehir

nedeni ile intihar girişimi başarılı olamadı ve askerine kendisini öldürmesini emretti. Mithridates'in ölümünden sonra Celsus, akasya suyu, maydonoz, gül yaprakları, terebentin gibi otuzdan fazla bitkiden oluşan bir karışım hazırladı ve bu karışım panzehir etkisi nedeniyle kullanıldı (5,6).

III. Orta Çağ'da Zehirlenme

Orta Çağ'da ilaçların ve zehirlerin hazırlayıcıları Avrupa kaynaklarına göre eczacılar idi (7). Doğuda ise, İbn-i Sina'nın yaygın bilinen kitabı el-Kanun fi't-Tıbb'da zehirler ve zehirlenme tedavileri ile ilgili günümüze kadar ulaşan bilgilerin mevcut olduğunu görmekteyiz. 980 yılında doğan ve 1037 yılında İran'ın Hemedan kentinde ölen İbn-i Sina, zehirden kaçınmak için fazla ekşi, baharatlı, tuzlu yiyeceklerin tüketilmemesini söyledi. Aşırı aç veya susuz iken, şüpheli yiyeceklerin yenilmemesini belirtti. Afyon, solunum yollarını etkileyen kurşun oksit, kurtboğan otu, kaplan safrası gibi zehirlerden bahsetti. Kurtboğan otunun serçeleri öldürmediğini ama insan için öldürücü olduğunu kaydetti. Ona göre, Arsenik ve civa gibi maddeler, kolik ağrı ve kaşıntıya; sütleğen gibi bitkiler anksiyete ve huzursuzluğa; uyuşturucu türü zehirler konfüzyon ve letarjiye neden oluyordu. Tanı koymada nefes kokusu, kusmuk veya idrar kokusu yardımcı idi. Tedavide ise kusturma amaçlı ılık su, zeytinyağı içiriliyordu. Emezis sonrası süt içirilirdi. Zehirin mideden geçtiği varsayılırsa lavman uygulanırdı. Ardıç, zakkum, hire çamuru, tiryak ve metroditus antidot olarak gösterilirdi ve zehirlenmelerde kullanılan ortak ilaçlardandı. Civa ve kurşun zehirlenmesinin karın ağrısı, kanlı ishal, anüri ve ödeme; kurşun külü ve alçı zehirlenmesinin öksürük, bilinç kaybına; kireç ve arsenik zehirlenmesinin karın ağrısı ve bağırsaklarda ülserasyonlara; bakır sülfatın aşırı öksürüğe; kurtboğan otunun dudaklarda şişme, senkop ve bacaklarda ülserasyonlara; opiumun (haşhaş) hıçkırık, göz kararması, nefes darlığı ve şuur bulanıklığına; belladonanın (adam otu) ve daturanın görme bozukluğu, soğuk terleme ve şuur bozukluğuna; baldıran otunun boğulma belirtilerine ve spazma; mantar zehirlenmesinin göğüs ağrısı, senkop, nabız zayıflığına neden olduğu bilinmekte idi.

Zehirlenme tedavisinde, İbn-i Sina'ya göre, emezis öncelikli olsa da, civa ve kurşun zehirlenmesinde bal suyunun; kireç ve arsenik zehirlenmesinde pişmiş pirinç, roka ve keten tohumunun; bakır sülfat zehirlenmesinde eşek sütü, şeker ve tereyağının; opium zehirlenmesinde bal ve sirkenin kullanılması gerekiyordu. Bunun yanında spesifik ilaç olarak akrep sokmasında şeytan tersi zamkının; genel olarak haşere ısırıklarında oral olarak yonca tohumu suyunun; haricen ise pırasa özü, tuz, sirke, sarımsak ve kükürt ile idrarın kullanılabileceği de bildirildi. Bildirilen haşere kovucu losyonlara örnek olarak zeytinyağında bekletilen taze çam yaprağı verilebilir. Bunun yanında İbn-i Sina'ya göre geyik boynuzu, haşhaş

ve çörek otundan elde edilen tütsüler haşere kovucu idiler. Amonyak ve hardalın yılanı öldürdüğü, Turpa akrebin yaklaşamayacağı, acı karpuz solüsyonunun da pireleri öldürdüğü bunun yanında akrep ve diğer haşerelerin sokmalarında tiryakların verilebileceği de el-Kanun fi't Tıbb'da belirtildi (8).

Orta Çağ Avrupa'sında, manastırlarda zehirlenmeler ile ilgili araştırmalar yapıldı. Avrupa'da Magister Santes de Ardoynis tarafından 1424'te "Zehirler Kitabı" yazıldı. Siyanür, Arsenik, atropin, ağır metaller, Antik Çağ'dan da etkilenilerek, bu dönemde de bitkilerden üretildi. Teknoloji ve Adli Tıp'ın henüz gelişmemesi nedeni ile panzehir arayışı devam etti. Bazı hayvan boynuzundan elde edilen kapların, panzehir etkisi gördüğü düşünüldü. Kurbağa taşları gibi zehir önleyici tılsımlar kullanıldı (7). Bunun yanında intihar amaçlı Siyanür alımları devam etti, örneğin 16 Ekim 1946'da Herman Goering, Nazilerin kendisini öldürmelerine izin vermedi ve siyanür kapsül yutarak intihar etti (9).

IV. Folklorik Zehirler

Kürar:

Güney Amerika'da zehirlere verilen genel ad kürar idi. Fransız kâşif Charles-Marie de la Condamine 1736'da Güney Amerika'da kabilelerin zehirli oklarla vahşi hayvanları kısa sürede öldürdüklerini gözlemledi. 1766'da ise Edward Barcroft, ok zehirini tanımlayan ilk kişi oldu. 1935'te tubokürarin çalışmaları başladı ve 1943'te Wintersteiner ve Dutcher tarafından ilk kez tubokürarin üretildi (10). Nikotinik kolinerjik reseptörleri bloke eden tubokürarin günümüzde de kullanılmaktadır (10,11).

Ölümcül Gece Gölgesi (Atropa Belladonna):

Beş loblu, donuk kırmızı mor ve parlak mor-siyah bir duttur. Asya ve Avrupa'da ılıman bölgelerde görülür. İsmi ölümcül itüzümü anlamına gelen 'Solatrum mortale' den kaynaklanır. Venediklilerin göz bebeğini genişletmek amacı ile kullanmasından sonra belladon olarak isimlendirildi. Atropin, hiyosiyamin ve skopolamin içerir. Parasempatik sistemi etkiler (12).

Kurtboğanı (Akonitum Napellus):

Çinliler tarafından ok zehiri olarak tercih edildi. Alpler ve Pireneler'e özgü olan bitki nemli toprağı tercih eder. Kış aylarında kökleri zehirlidir (13). Toksik etki akonitten kaynaklanır. Akonit lokal ve sistemik etkilidir. Hipotansiyon, kaygı bozukluğu, karıncalanma, bulantı, 1-7 saat içinde ventriküler fibrilasyon ve solunum durmasına neden olabilir (14).

Çayır Safranı (Kolşikum Otumnale):

Avrupa’da nemli topraklarda yetişir. İçeriğindeki alkaloid kolşinle nöromüsküler kavşakları bloke eder. İshal, hemoglobinüri yanında solunum, kalp yetmezliği ve ölüm gerçekleşir (13).

Baldıran Otu (Konium Makulatum):

Atina’da yaygın kullanıldığını bildiğimiz bu bitki de Avrupa’da nemli bölgelerde yetişir. Birkaç çeşit alkaloid içerir. Titreme, midriyazis, soğuk ekstremiteler, koma ve solunum yetmezliği gelişir (13,15)

V. Kaynaklar

1) Kautilya Arthshastra and the science of management : relevance for the contemporary society, 2007, Chamola SD. *Gurgaon: Hope India Publications*. 40. ISBN: 81-7871-126-5.

2)Trestrail JH, 2000, Criminal Poisoning: Investigational Guide for Law Enforcement, Toxicologists, Forensic Scientists, and Attorneys. *USA: Humana Press*.

3)<http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group12/ancient.htm>. (SET:12.06.2023).

4)<http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group12/arsenic.htm>. (SET:12.06.2023).

5)Thompson CJS, 1931. Poisons and Poisoners. *London: Harold Shaylor*.

6)The Pharmacology of Mithridatum: A 2000-Year-Old Remedy, 2006, by Stata Norton, *Molecular Interventions*, 6, 2, 60-66.

7)<http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group12/middle.htm>. (SET:12.06.2023).

8)El-Kanun fi't Tıbb, 2019, İbn-i Sina (çev. Anlar Ö), 1. Baskı, Zehirler bölümü: 475-493. Ankara. *Şafak Matbaacılık*. ISBN:978-605-5978-67-9.

9)Marrus, 1997, Michael R, The Nuremburg War Crimes Trial, 1945-46: *A Documentary History*.

10)Thomas KB, 1964, Curare: it's history and usage. *London: Pitman Medical*.

11)<http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group12/tubocura.htm>. (SET:12.06.2023).

12) Luana Oxenberg. Organic Chemistry. 1995. From: <http://cur.berkely.edu/~reynolds/Luna/FromthewitchesBrew.html>. (SET:12.06.2023).

13) Stumt EM, 1979. The Encyclopaedia of herbs and herbalism. *London: Orbis*.

14) Fiddes FS, 1958. Poisoning by Aconite. Report of 2 cases. *BMJ*. 12: 779-80.

15)<http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group12/folklore.htm>. (SET:12.06.2023).

BÖLÜM-2

Zehirlenmiş Hastaya Acil Yaklaşım

Uz. Dr. Mustafa Ümit Can DÖLEK¹

¹ Ahmet Yesevi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı,
Umitcandolek@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2895-7472

I.Giriş

Organizmaya solunum sistemi, gastrointestinal sistem, cilt, mukoza, intramüsküler veya intravenöz enjeksiyon gibi yollarla girerek fizyolojik işlevleri bozan maddelere zehir denilir. Zehirlenme ise organizmaya giren zehrin belirli bir dozun üzerinde olması sonucu meydana getirdiği olumsuz etkilerin tümüdür. Zehirler doğal (bitkiler, hayvanlar, mantarlar v.b.) ya da sentetik (kimyasallar, pestisitler, ilaçlar vb.) olabilir. Zehirlenen hastaların semptomları, zehrin türü, alındığı yol, alınan doz miktarı, kişinin yaşı ve sağlık durumu gibi birçok faktöre bağlı olarak hafif hastalıktan hayatı tehdit eden ciddi hastalığa kadar oldukça geniş bir yelpazede değişiklik gösterebilir ve hatta ölümle sonuçlanabilir. Etkilerin görülme süresine göre akut veya kronik zehirlenme gelişebilir. Akut zehirlenme, toksik etkilerin genellikle maruziyetin hemen ardından (dakikalar ya da saatler sonra) ortaya çıktığı zehirlenmelerdir. Alkol düzenli olarak tüketildiğinde karaciğer sirozu gibi kronik etkiler ortaya çıkabilirken, alkolün akut etkileri arasında uyandırılmama, kusma, yavaş veya düzensiz solunum ve nöbetler bulunabilir.

Zehirlenmeler ayrıca kazara veya kasıtlı olarak sınıflandırılabilir. Kasıtlı zehirlenme bir kişinin kendini veya başka bir kişiyi bilerek ve isteyerek zehirlenmesi (intihar girişimi, suikast gibi) sonucu meydana gelir. Kazara zehirlenme kişinin istemeden veya bilmeden zehirli bir maddeye maruz kalması (yanlış ilaç kullanımı, gıda zehirlenmesi, hayvan ısırması) sonucu meydana gelir.

II. Epidemiyoloji

Akut zehirlenmeler acil servislere başvuruların ve hastaneye yatışların dünya çapında yaygın bir nedenidir. Bazı zehir türlerinin dünya çapında yılda 1 milyondan fazla hastalıktan doğrudan veya dolaylı olarak sorumlu olduğu, akut kazara zehirlenmelerin toplam sayısının yılda 2-3 milyon vaka arasında değiştiği varsayılmaktadır (1). Dünya sağlık örgütü dünya genelinde akut kazara zehirlenmelerin toplam sayısının yılda 2-3 milyon vaka arasında değiştiğini ve bunların yıllık 20 bininin ölümle sonuçlanan şiddetli zehirlenmeler olduğunu tahmin etmektedir (2). Ülkemizde zehirlenmeler, acil servis başvurularının %1-%4'ünü oluşturmaktadır (3). Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) verilerine göre 2014-2020 yılları arasındaki bildirilen zehirlenmelerin en sık nedeni özkıym (% 47.8) amaçlıdır. Erişkinlerde ölüme sebebiyet verebilen, şok ve akut organ yetmezliği yapan zehirlenme nedenlerine bakıldığında, metil alkol zehirlenmeleri, kardiyovasküler ilaç aşırı alımları, tarım kimyasalları, karbonmonoksit zehirlenmeleri ilk sıralarda yer almaktadır (4). UZEM verilerine göre 6 yaş altı popülasyonun zehirlenme sebeplerinde kazara ilaç alımı (%96,45)

ilk sıradadır. Pediatrik popülasyonda zehirlenmelere bağlı ölümlerde karbonmonoksit zehirlenmesi ilk sırada yer alırken; ilaçlar, insektisitler, mantar zehirlenmeleri ve yılan ısırıkları sırasıyla gelen diğer nedenlerdir (5). Zehirlenme rakamlarıyla ilgili gelişmiş ülkelerde zehir maruziyet sürveyans sistemleri gibi iyi veri tabanları vardır. Ülkemizde, zehirlenme vakalarının bildirimi zorunlu hastalıklar kategorisine yer almasına rağmen, eksik bildirimlerin olabileceği düşünüldüğünde kesin vaka sayısı daha yüksek olabilir. Akut zehirlenmenin epidemiyolojisi ülkeler ve bölgeler arasındaki sosyoekonomik ve kültürel farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterir. Bu nedenle sorunun boyutunu, özelliklerini ve bu sağlık sorununun nasıl önlenebileceğini belirlemek için her ülkeye ve bölgeye özgü yerel epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

III. Hastane Öncesi Yaklaşım ve Triyaj

Zehirlenme vakaları evde, laboratuvarı veya açık alanda meydana gelebilir. Sağlık çalışanı öncelikle kendi güvenliğini ve çevre güvenliğini sağlamalıdır. Eldiven, maske ve koruyucu kıyafet gibi ekipmanların kullanılması, kazazedenin kıyafet, tükürük, göz yaşı vb. vücut salgılarından korunulması, eğer zehirlenme laboratuvar, çiftlik veya endüstriyel alanda gerçekleşiyse zehirlenmeye sebebiyet verebilecek maddelerin öğrenilmesi ve başka kaza, yaralanma olmaması için önlem alınması hastane öncesi zehirlenmeye yaklaşımın temel prensipleri olmalıdır. Ortamda birden fazla kazazede varsa zehirlenmenin çevresel bir etmenden kaynaklanma riski yüksektir. Bu durumda ortamda konuyla ilgili eğitim almamış koruyucu ekipmanları olmayan kimselerin bulunmaları sakıncalı olabilir. Güvenlik önlemleri alındıktan sonra kazazedelere müdahale edilebilir. İlk olarak zehirlenme yolunun tespit edilmesi ve maruziyetin sonlandırılması esastır. Kimyasal, biyolojik, radyoaktif veya nükleer maruziyet durumunda, hastanın öncelikli olarak varsa hastanelerin dekontaminasyon ünitesine alınması gerekmektedir. Zehirlenmiş hastaların triyajı, karmaşıklıklar, altta yatan psikososyal sorunlar ve ek farmakolojik hususlar nedeniyle zorluk teşkil eder. Acil serviste zehirlenme şikayetiyle başvuran hastaların triyajında, Manchester triyaj sisteminin daha az sıklıkla görülen senaryolarda bile zehirlenmeyi tespit etme ve zehirlenmenin ilerleyebileceğini öngörme konusunda daha hassas olduğu gösterilmiştir (6). Gerek hastane öncesinde zehirlenmelere müdahalede gerek zehirlenmelerin acil triyajında kanıt düzeyi yüksek, güçlü öneriler azdır.

IV. Klinik Yaklaşım

Öykü ve Fizik Muayene: Zehrin tanımlanması ve zehirlenmenin şiddetinin belirlenmesi için hangi maddeye ne dozda, ne zaman, hangi yolla, ne amaçla

maruz kalındığı, mevcut hastalıklar ve kullanılmakta olunan ilaçlar sorgulanmalıdır. Psikiyatrik tanısı olan hastalarda özkıym ve antipsikotiklerle zehirlenmeler hayati risk taşır (7). Kardiyak hastalık öyküsü olmayan hastalarda ani gelişen ritim bozuklukları, zehirlenmelerden şüphelendirmelidir (8). Hastanın nabız, kan basıncı solunum sayısı gibi hayati parametreleri değerlendirilmelidir. Bilinç durumu, pupil boyutu, kalp ritmi, vücut ısısı gibi sistemik fizik muayene bulguları kaydedilmeli ve uygun aralıklarla kontrol edilmelidir. Kurşun, lityum, etanol, izoniazid, eroin, baldıran otu, arsenik, karbonmonoksit, siyanür, hidrojen sülfid, trisiklik antidepresanlar, ağır metaller, antikonvülzanlar, antipsikotikler ve antihistaminikler koma benzeri tablo oluşturabilir. Organofosfatlar, oral hipoglisemikler, trisiklik antidepresanlar, sempatomimetikler, hidrokarbonlar, amfetaminler, antikolinerjikler, metilksantinler (teofilin, kafein), izoniazid, insülin, striknin, salisilat, kokain, karbonmonoksit, siyanür, metanol, fensiklidin, propranolol, baldıran otu, nikotin, bupropion, etilen glikol, lityum, lidokain, kurşun, lindan zehirlenmeleri ile benzodiazepin ve etanol çekilmesi, nöbet eşiğini düşürerek nöbete yol açabilir. Zehirlenmelerde spesifik cilt bulguları Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo-1: Zehirlenmelerde Cilt Bulguları

Kuru cilt	Antihistaminikler, Antikolinerjikler
Nemli Terlemiş Cilt	Sempatomimetikler Organofosfatlar Asetilsalisilik Asit veya Diğer Salisilatlar Fensiklidin
Büllöz Lezyonlar	Barbitüratlar ve Diğer Sakinleştirici- Hipnotikler Hardal Gazı Yılanlar ve Örümcekler
Kızarıklık	Antikolinerjikler, Niasin Borik asit Karbon monoksit (hasta durumlarda) Siyanür (nadir)
Siyanoz	Ergotamin Nitratlar Nitritler Anilin boyaları Fenazopiridin Dapson Hipoksemi, Hipotansiyon veya Methemoglobinemiye neden olan ajanlar
Akneiform Döküntü	Bromürler Klorlu aromatik hidrokarbonlar

Ayrıca acıbadem kokusu siyanür zehirlenmelerinde, çürük yumurta kokusu kükürt dioksit, hidrojen sülfür zehirlenmelerinde, sarımsak kokusu ise organofosfat, arsenik, di-metil sülfoksit ve selenyum zehirlenmelerinde görülebilir. Dikkatli bir fizik muayene zehirlenmenin ağırlığını değerlendirmede ve hangi zehri aldığı bilinmeyen hastalarda eşlik eden herhangi bir toksik sendromun (toksidrom) araştırılmasında önemlidir.

V. Toksidromlar

Belirli bir zehir veya ilaca maruz kaldıktan sonra organizmada meydana gelen spesifik belirti ve bulgulara toksidrom denir. Sık görülen toksidromlar ve bulguları Tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo-2: Toksidromlar

	Sempatomimetik	Antikolinerjik	Kolinerjik	Opiod	Sedatif-Hipnotik	Serotonin
Mental Durum	Ajitasyon	Deliryum	Normal veya Depresif	Depresif	Depresif, Ajite	Normal, Ajite veya Deliryum
Pupil Çapı	↑	↑	+/-	↓	↓	-/↑
Tansiyon	↑	-/↑	+/-	↓	↓	↑
Nabız	↑	↑	+/-	↓	↓	↑
Solunum Sayısı	↑	+/-	+/-	↓	↓	-/↑
Ateş	↑	↑	-	↓	-/↓	-/↑
Bağırsak Hareketi	-/↑	↓	↑	↓	↓	↑
Terleme	↑	↓	↑	-	-	↑
Neden olan ajan örnekleri	Amfetamin Efedrin Salbutamol Kokain Kafein Teofilin	Antihistaminik Baklofen, Atropin Antiparkinson Skopolamin	Organofosfat Fizostigmin Edrofonyum Sinir gazları	Eroin Morfin Hidromorfon Oksikodon Tramadol	Benzodiazepinler Buspiron Zopiklon Barbitüratlar	Fluoksetin Paroksetin Sertralin Trazodon MAO inhibitörleri

V.A. Kolinerjik Sendrom: Santral ve periferik sinir sisteminin muskarinik ve nikotinik reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucunda meydana gelir. Kolinesteraz enzimi parasempatik, sempatik ve miyonöral preganglionik kavşakların sinapslardan salındığında asetilkolin yıkımı kolaylaşır. Kolinerjik ilaçlar temel etkilerini kolinesteraz enzimini inhibe ederek gösterir. Sinapslarda biriken asetilkolin ile kolinerjik sendrom meydana gelir. Tipik anımsatıcı olarak “dinlen ve sindir” fazı hakimdir. Kolinerjik sendroma yol açan ajanlar arasında organofosfat veya karbamat insektisitler, pilokarpin, karbakol ve kimyasal savaşlarda kullanılan sinir ajanları bulunur.

V.B. Antikolinerjik Sendrom: Asetilkolin reseptörlerinin bloke olması ve parasempatik sinir sisteminin aktivitesinin azalması sonucunda ortaya çıkan tablodur. Zehirlenmeye bağlı olarak muskarinik (en yaygın), nikotinik veya her

iki reseptör blokajı olabilir. Klasik anımsatıcı yarasa kadar kör, cehennem kadar sıcak, kemik kadar kuru, pancar kadar kırmızı, şapkacı kadar çılgındır (Bu söylem 19. yüzyılda şapka yapımında çalışan işçilerin soludukları civalı bileşikler sonucunda ortaya çıkan davranış değişikliklerini tanımlar.). Antikolinerjik sendroma antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, antiparkinson ilaçlar, iskelet kası gevşeticileri, skopolamin, Belladonna alkaloidleri, Jimson Otu gibi maddeler neden olabilir. Fizik Muayenede, uyuklama, ajitasyon, halüsinasyon midriyazis, kuru mukoza, taşikardi, hipertansiyon, azalmış bağırsak sesleri, idrar retansiyonu, kızarmış kuru cilt ve hipertermi görülebilir.

V.C. Sempatomimetik Sendrom: Sempatomimetik ajanlar etkilerini santral sinir sistemindeki alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin doğrudan veya dolaylı olarak uyarılması yoluyla gösterirler. Hastalar “savaş veya kaç” tepkilerini gösterirler. Amfetamin, kokain, efedrin, psödoefedrin, N-methyl-3,4 metilen dioksi metamfetamin (ekstazi), sentetik kanabinoidler gibi uyarıcı maddelerin maruziyeti sonrası meydana gelebilir. Fizik Muayenede, ajitasyon, hipertansiyon, taşikardi, takipne, hiperpireksi, hiperaktif bağırsak sesleri, midriyazis ve aşırı terleme görülebilir. Nöbetler, miyokard enfarktüsü ve rabdomiyoliz bazı vakalarda gelişebilir.

V.D. Opioid Sendrom: Beyinde ve omurilikte endojen mü, kappa, delta, sigma ve epsilon reseptörlerine bağlanarak etki ederler, ağrıyı azaltırlar, fiziksel ve zihinsel rahatlamaya neden olurlar. Solunum merkezini baskılayarak solunum depresyonuna neden olurlar. Morfin, meperidin, fentanil, hidrokodon propoksifen, difenoksilat, eroin, metadon, buprenorfin opioid sendromuna neden olabilir. Klasik klinik triadı koma, solunum depresyonu ve miyozistir. Opioid toksisitesi hipotermi ile de ilişkilendirilebilir, bradikardi, hipotansiyon ve kardiyojenik olmayan pulmoner ödem gelişebilir.

V.E. Sedatif-Hipnotikler: Santral sinir sistemindeki ana inhibitör nörotransmitter olan γ -aminobutirik asidi (GABA) stimüle ederek çalışır. GABA'nın uyarılması, sedasyon, anksiyoliz ve çizgili kas gevşemesine neden olur. Yaygın olarak alkol yoksunluğu, bilinçli sedasyon, eğlence amaçlı suistimal, anksiyete, uykusuzluk ve nöbetlerin tedavisinde kullanılır. Yaygın sedatif hipnotik ilaçlar benzodiazepinler, barbitüratlar ve gamma-hidroksibutiratlardır. Klasik tablo, doza bağlı santral sinir sistemi ve solunum depresyonudur. Benzodiazepin alımından sonra solunum depresyonu olmayabilir. Normal vital bulgularla komaya neden olabilir. Bu hastalarda eşlik eden travmatik yaralanmalar (düşme veya senkoptan kaynaklanan) unutulmamalıdır.

V.F. Serotonin Sendromu: Serotonerjik ajanın alınması sonucu serotonin fazlalığıyla karakterize klinik tablodur. Genellikle selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve monoamin oksidaz inhibitörleri ile ilişkilendirilirken, siklik antidepressanlar, atipik antipsikotikler, tramadol ve ondansetron gibi psikiyatrik olmayan ilaçların kullanımına bağlı da gelişir. Serotonin sendromunun belirtileri arasında mental durum bozukluğu, ajitasyon, hipertermi, terleme, hipertansiyon, hiperrefleksi ve klonus yer alır.

VI. Tanı Testleri

Toksikoloji laboratuvarları, zehirlenme vakalarında ve adli olaylarda zehirli maddelerin tanısı, antidot ve eliminasyon tedavilerinin takibi, normalden yüksek serum seviyelerinin gösterilmesi, tedavinin durdurulması veya yeniden başlatılması ile adli tıp uygulamalarında ölüm nedeni, alkol veya suiistimal edilen maddelerin düzeyini belirleme gibi konularda yardımcı olmaktadır. İdeal laboratuvar test, analitik açıdan geçerli, tanımlanmış ve denenmiş sınırları olan, kalibrasyon-yanıt ilişkisi kanıtlanmış, doğruluğu ve etkileşimleri tanımlanmış ve karmaşık olmayan testlerdir. Bununla birlikte ideal bir test, klinik açıdan güvenilir ve hızlı sonuç verebilmeli, duyarlı ve özgün olmalı ve klinikle bağdaşan sonuçlar üretebilmelidir (9). Toksikoloji tarama testlerinde günümüzde Enzyme-linked sorbent immunoassay (ELISA) ve Cloned enzyme donor immunoassay (CEDIA) gibi daha hızlı yöntemler geliştirilmektedir. Ancak bu yeni yöntemler şimdilik daha az duyarlılık ve özgüllüğe sahip oldukları için sınırlılıkları mevcuttur. Özellikle benzer moleküller arasında çapraz reaksiyon nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Bu durum testlerin yorumlanması sırasında klinik muayene ve değerlendirmenin önemini daha da artırır (10)

Arter kan gazı analizi, birçok klinik senaryoda çok önemli bir tanısal araçtır. Aspirin başlangıçta solunumsal alkalozu neden olabilir, ancak metabolize edildikten sonra asidoz gelişebilir. Metabolik alkalozlar daha nadirdir ve genellikle diüretik kullanımı veya aşırı kusmadan kaynaklanır. Kan gazı metabolik asidoz varlığını gösteriyorsa, anyon açığının hesaplanması, olası etiyolojileri netleştirebilir.

Anyon açığı, kan gazı analizinde $[Na] - ([HCO_3] + [Cl])$ formülüyle hesaplanır. Normal aralık 8-12 mEq/L arasındadır. Artmış anyon açığıyla metabolik asidozun sebepleri arasında metanol, metformin, madde kullanımı, etilen glikol, toluen, laktik asidoz, asetaminofen, karbon monoksit (CO), siyanür, kolşisin, izoniazid, demir, ibuprofen, diyabetik ketoasidoz, salisilatlar, paraldehit ve fenformin vardır.

İdrar toksikoloji tarama testleri yaygın olarak fensiklidin, kokain, opioidler, amfetaminler ve kanabinoidler gibi kötüye kullanılan ilaçları tespit etmek için kullanılır. Bu ilaçlar tipik olarak 24 ila 72 saat idrarda pozitif kalabilirler. Ancak bu testin güvenilirliği tartışmalıdır ve pozitif sonuçlar her zaman toksisite anlamına gelmez (11). Nihayetinde, idrar tahlili doğrulayıcı bir test olabilir; ancak zehirlenme tanısının doğru bir şekilde konulabilmesi için klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekir ve tedaviye gecikmeden başlanmalıdır. İlaç düzeyleri belirli zehirlenmeler dışında nadiren yardımcı olur. Serumda asetaminofen, asetilsalisilik asit, karbamazepin, digoksin, etanol, etilen glikol, izopropil alkol, lityum, metanol, metotreksat, fenobarbital, fenitoin ve valproik asit düzeyleri ölçülebilir.

Elektrokardiyogram (EKG), kardiyovasküler iletim bozukluklarını tespit etme ve toksine bağlı olarak kardiyovasküler olay riski yüksek olan hastaları belirlemede kullanılabilir (12). Sık karşılaşılan zehirlerin EKG bulguları Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3: Zehirlenmelerde Elektrokardiyogram Bulguları

EKG Bulgusu	Muhtemel Neden
P dalgasının olmaması	Dijitalis toksisitesi Kolinerjik Hiperkalemi Antipsikotikler Sitalopram
Çentikli P dalgası	Kinidin
QT/QTc uzaması	Hidroflorik asit Metadon Etilen Glikol (oksalat yan ürünü) Kinidin Beta-antagonisti Klorokin
PR aralığı uzaması	Magnezyum Lakosamid Hiperkalemi Hidroflorik asit Lityum Beta-antagonisti
T dalga düzleşmesi	Kokain Tip 1 Antiritmikler Hidrofluorik asit
QRS uzaması	Difenilhidramin Trisiklik antidepresanlar Baryum Beta-agonistler
U dalgası	Lityum Metilksantinler Toluene
ST segment	Digoksin (Salvador Dali bıyığı)

EKG: Elektrokardiyogram

Zehirlenmelerde radyolojik görüntüleme yöntemleri, toksikolojik durumların tanı ve tedavisinde yararlı olabilir. Ayrıca zehirlenmelere bağlı gelişen komplikasyonların tanınması ve tedavisi için de görüntüleme yöntemleri kullanılır. Bu yöntemler klinik değerlendirilmelerle birlikte kullanılmalıdır; çoğu zaman tek başına tanıya götürmeyebilir. Hangi toksikolojik durumda hangi testin kullanılması gerektiği ve görüntüleme yöntemlerinin kısıtlılıkları iyi bilinmelidir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ayrıca bazı ksenobiyotikler radyopak olduğu için, bilinen bir ksenobiyotik alımı söz konusu ise radyografik görüntüleme yapılmalıdır. Yasadışı uyuşturucu maddelerin vücut

içinde saklama ve taşıma amaçlı alındığı şüphesi durumunda, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. (13).

VII. Acil Yönetim

Zehirlenmiş hastanın yönetiminde temel prensipler uygun destekleyici bakımın sağlanmasını, dekontaminasyonun gerçekleştirilmesini, eliminasyonun artırılmasını ve gerektiği durumlarda spesifik antidot tedavisinin sağlanmasını içermektedir. Daha akut durumlarda, bu eylemler genellikle eş zamanlı olarak gerçekleştirilmelidir.

VII.A. Resüsitasyon: Yüksek doz madde maruziyetine bağlı ölümlerin en sık nedeni solunum arrestidir. Zehirlenme vakalarında kardiyak arrest tedavisi İleri Kardiyak Yaşam Desteği kılavuzlarına göre uygulanır. Acil tıbbi müdahale için öncelik havayolu, solunum ve dolaşım değerlendirmesidir. Eğer hava yolu açık değilse, yetersiz solunum çabası varsa veya hava yolunun bütünlüğü korunamayacak durumdaysa, hava yolunu açmak için tercih edilen yöntem endotrakeal entübasyondur. Bilinci kapalı hastalarda, temel manevralarla havayolu açık tutulduktan sonra opioid intoksikasyonu şüphesi varsa, naloksan standart tedavilere ek olarak uygulanmalıdır (14). Flumazenil akut toksik benzodiazepin maruziyeti bilinen hastalarda kullanılmalıdır (15). Hipotansiyon tedavisinde intravenöz kristaloid tedavisi bolus (10 ila 20 mL/kg) uygulanabilir. Dolaşım durumuna göre inotropik ajanların uygulanması önerilir. Yeterli volüm infüzyonuna rağmen devam eden hipotansiyon, belirli bir antidotun etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, dirençli kardiyovasküler yetmezlik vakalarında diğer tedavi yöntemleriyle birlikte düşünülebilir. Genellikle hastalar minimal organ disfonksiyonu olan genç hastalar olduğu için uzatılmış bir resüsitasyon yapılmalıdır (16).

VII.B. Antidotlar: Zehirlenmelerde kullanılan antidotlar, zehrin türüne ve şiddetine göre değişiklik gösterebilir. Dozajlar ve endikasyonlar hastanın klinik durumuna bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu nedenle her hasta için özel bir tedavi planı oluşturulması gerekmektedir. Zehirlere spesifik antidotlar **Tablo-4'te** özetlenmiştir.

Tablo-4: Sık kullanılan antidotlar

Antidot ismi	Doz (yetişkin)	Doz (pediatrik)	Endikasyon
Naloksan	0.4-2 mg IV/IM/SC her 2-3 dk da bir (maksimum 10 mg)	0.1 mg/kg IV/IM/SC her 2-3 dk da bir (maksimum 2 mg)	Opioid zehirlenmesi
Flumazenil	0.01 miligram/kg IV	0.2 miligram IV	Benzodiazepin zehirlenmesi
Deferoksamin	15 mg/kg/saat IV infüzyon	15 mg/kg/saat IV infüzyon	Demir zehirlenmesi
N-asetilsistein	140 mg/kg oral yükleme dozu, sonrasında 70 mg/kg oral doz 4 saat × 17 doz	140 mg/kg oral yükleme dozu, sonrasında 70 mg/kg oral doz 4 saat × 17 doz	Parasetamol zehirlenmesi
Glukagon	5-10 mg IV/IM bolus, ardından 15 mg/saat IV infüzyon	0.05-0.15 mg/kg IV/IM bolus, ardından 0.05-0.15 mg/kg/saat IV infüzyon	Beta-bloker veya kalsiyum kanal blokeri zehirlenmesi
Dijital Antikoru	40-80 mg IV tek doz	40-80 mg IV tek doz	Dijital zehirlenmesi
Sodyum bikarbonat	1-2 mEq/kg IV yükleme dozu, ardından 0.5-1 mEq/kg/saat IV infüzyon	1-2 mEq/kg IV yükleme dozu, ardından 0.5-1 mEq/kg/saat IV infüzyon	Asidoz, Trisiklik Antidepresan Zehirlenmelerinde
Fomepizol	15 mg/kg IV yükleme dozu, ardından 10 mg/kg IV 12h × 4 doz, sonrasında 15 mg/kg IV 12h × 4 doz	15 mg/kg IV yükleme dozu, ardından 10 mg/kg IV 12h × 4 doz, sonrasında 15 mg/kg IV 12h × 4 doz	Metanol veya etilen glolikol zehirlenmesi

IV: intravenöz IM: intramuskuler SC: Subkutan

VII.C. Kardiyak aritmiler: Aritmi yönetimi, toksik ajanın türüne ve hastanın semptomlarına göre değişen bir tedavi yaklaşımını gerektirir. Genellikle, antiaritmik ilaçlardan ziyade altta yatan nedenin düzeltilmesi ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Toksin kaynaklı aritmilerin çoğu, hipoksinin düzeltilmesi, metabolik/asit-baz dengesinin düzeltilmesi ve bir antidotun uygulanmasına yanıt verebilir. Hemodinamik olarak stabil hastalarda, antiaritmik ajanlar kullanılabilir. Sodyum bikarbonat, geniş QRS kompleksli taşikardiler gibi kardiyovasküler komplikasyonlarla birlikte sodyum kanal bloker toksisitesi için uygulanır. Toksik

ajanlara bağlı QT aralığı uzaması, özellikle torsades de pointes gibi yaşamı tehdit eden aritmiler için önemli bir risk faktörüdür. Bu durumda, QT aralığı uzamasına neden olan ajanlar hemen kesilmelidir. İlaç indükleyici torsades de pointes gibi yaşamı tehdit eden aritmilerde, magnezyum sülfat intravenöz olarak kullanılabilir. Beta-bloker zehirlenmesinde, yüksek doz insülin eşliğinde glukagon, kalsiyum klorür veya epinefrin kullanımı hastanın kliniğine göre düşünülebilir. Kalsiyum kanal blokeri zehirlenmelerinde, kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorür kullanımı önerilebilir. Kardiyak glikozid zehirlenmelerinde glikozid antikorı olan digoksin spesifik antikorı (DigiFab) kullanımı düşünülebilir.

VII.D. Nöbetler: Nöbetler metabolik bozukluktan, serebral hipoksiden veya doğrudan toksik etkiden (örn. trisiklik antidepresanlar veya teofilinle zehirlenmeden sonra) kaynaklanabilir. Benzodiazepinler nöbetlerin kontrolünde ilk tercih edilmesi gereken ilaçlardır. Zehirlenmelere bağlı nöbetlerin tedavisinde fenitoin kullanımının yeri yoktur.

VII.E. Ajitasyon: Zehirlenme vakalarında ajitasyon, huzursuzluk, anksiyete, halüsinasyon ve psikoz gibi semptomlar sık görülür. Kontrol amacıyla benzodiazepinler (diazepam 0.1-0.2 mg/kg iv, 0.05-0.1 mg/kg iv midazolam veya lorazepam) sıklıkla kullanılır. Bu ilaçlar anksiyolitik ve sedatif özelliklere sahiptir, huzursuzluk ve ajitasyon belirtilerini kontrol altına almada etkili olurlar.

VII.F. Hipotermi ve Hipertermi: Hipertermi vücut sıcaklığının 39°C'nin üzerinde olmasıdır. Zehirlenmiş hastalarda hipertermi semptomimetik toksidrom, serotonin sendromu, nöroleptik malign sendrom veya salisilat toksisitesi gibi toksidromlarla ilişkilidir. Hipertermi için, hastaya aktif soğutma yöntemleri uygulanır. Sempatomimetik toksidrom kaynaklı hipertermilerde, hastaya yüksek doz benzodiazepinlerle sedasyon verilebilir. Salisilat zehirlenmesine bağlı hipertermide hastaya en kısa sürede hemodiyaliz uygulanmalıdır. Serotonin sendromu nedeniyle ortaya çıkan hipertermide, hastaya sedasyon, soğutma ve hidrasyon gibi destek tedavileri verilirken, duruma göre siproheptadin oral olarak kullanılabilir. Nöroleptik malign sendroma bağlı hipertermide hastanın destek tedavisi almasının yanı sıra bromokriptin tedavisi verilir (17).

Zehirlenmelerde hipotermi, hareketsizlik veya çevresel maruziyet, doğal ilaç toksisitesi (opioidler, fenotiyazinler, etanol) gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Kor sıcaklığı 32°C'nin altında olduğunda, aktif yeniden ısıtma gereklidir.

VII.G. Dekontaminasyon: Dekontaminasyon, maruz kalan kimyasal, biyolojik ve diğer zararlı maddelerin uzaklaştırılması veya etkisiz hale getirilmesi

işlemidir. Oküler veya dermal maruziyet durumunda, kontamine giysilerin çıkarılmasının ardından bol suyla yıkanması gerekmektedir. Ancak, metalik potasyum, magnezyum veya sodyum gibi maddelerin dekontaminasyonunda su kullanılmamalıdır, çünkü bu maddeler suyla temas ettiklerinde yanıcı olabilirler. Petrol bazlı maddeler ve katran zehirlenmelerinde vazelin veya mineral yağ kullanılabilir.

VII. H. Oküler maruziyetler: Göz maruziyetleri genellikle kimyasal maddeler, toksinler veya yabancı cisimlerin göze temasıyla oluşur. Kontakt lens varsa çıkarılmalıdır. Gözler bol suyla en az 20 dakika yıkanmalıdır. Alkali maddeler asitlere göre daha derin dokulara nüfuz ederek daha fazla hasara yol açabilir. Alkali maruziyetinde uzun süreli (1-2 saat) yıkama gerekebilir. Kristaloid ile konjunktiva pH dengesini sağlamak için irrigasyon yapılır ve on dakika sonra pH değeri test edilir. Suyla yıkama sonrasında pH değeri 7.2 ile 7.4 arasında değilse işleme devam edilir.

VII. İ. Gastrointestinal dekontaminasyon: Zehrin çıkarılması ve emiliminin engellenmesi amacıyla kullanılır. Genellikle orogastrik lavaj yöntemi tercih edilir. Ciddi ve yakın zamanda meydana gelen zehirlenmelerde (1-2 saat içinde), tabletlerin mide içinde bezoar oluşturabileceği durumlarda, alınan ilacın aktif kömür tarafından absorbe edilemediği veya absorbe edilme kapasitesinin aşıldığı durumlarda, antidot tedavisinin mevcut olmadığı veya etkisiz olduğu durumlarda, kontrollü salınım ilaç formülasyonlarının (örneğin, teofilin, kalsiyum kanal blokerleri) alındığı durumlarda orogastrik lavaj düşünülmelidir. Gastrointestinal dekontaminasyon (GID), korozif ve hidrokarbon içeren zehirlerin yutulması durumunda, hava yolu koruması olmayan hastalarda, instabil ve ileri düzeyde resüsitasyon gerektiren hastalarda kontrendikedir. Ayrıca, GID işlemi aspirasyon pnömonisi, hipoksi, hipotermi, larinks spazmı ve gastrointestinal sistemde mekanik hasara neden olabilir. GID işlemi, bir hastanın zehirlenmesinin rutin tedavisi olarak uygulanmamalıdır ve etkinliği konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Ayrıca kusturma veya ipeka şurubu önerilmez.

VII. J. Aktif kömür: Aktif kömür, gastrointestinal sistemden zehir emilimini azaltmak için kullanılır. En iyi sonuçlar için zehir alındıktan sonraki bir saat içinde uygulanmalıdır. Siyanid, kolşisin, kalsiyum kanal blokerleri, siklik antidepressanlar, glikozidler, siklopeptit mantarları, kokain ve salisilatlar, aktif kömür tarafından iyi bir şekilde absorbe edilir. Ancak pestisitler, ağır metaller, asitler, alkaliler, demir, lityum ve çözücüler aktif kömür tarafından absorbe edilemez. Aktif kömür uygulaması, bireysel hasta risk değerlendirmesi gerektirir ve rutin olarak önerilmez. Dozaj, zehirlenmenin şiddeti ve hastanın vücut ağırlığına bağlı olarak belirlenir. Tek doz aktif kömür için, toksin miktarının 10

katı veya 1 g/kg vücut ağırlığı (hangisi daha büyükse) kullanılması önerilir. Ancak, hastanın bilinci kapalıysa, hava yolu koruması yoksa, gastrointestinal sistemde tıkanıklık varsa (obstrüksiyon, ileus, perforasyon vb.), karbon süspansiyonunu içmeye isteksizse, aktif kömür uygulaması kontrendikedir (19).

VII.K. Tüm bağırsak irrigasyonu: Bağırsak irrigasyonu, uzun süre bağırsaklarda kalan veya emilmeyen ilaç veya metallerin kontrolsüz salım formülasyonlarına bağlı zehirlenmelerde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu işlem, maddelerin vücutta emilimini sınırlamak için mekanik olarak bağırsaklardan çıkarmayı hedefler. Tüm bağırsak irrigasyonu, aşırı demir alımı, vücut boşluklarında madde saklama amacıyla paketleme, yavaş salım potasyum alımı, kurşun alımı (kurşun içeren boya parçacıkları dahil), arsenik trioksit alımı, yaşamı tehdit eden lityum alımı durumlarında yapılabilir (20).

VII.L. Eliminasyon: Multi doz aktif kömür, bağırsaklarda dolaşan toksinlerin eliminasyonunu arttırabilir. Büyük miktarlarda toksine maruz kalındığında veya çözünürlüğün gecikmesi (örneğin bezoarlar veya uzatılmış salım formları) gibi bazı durumlarda, multi doz aktif kömür emilimi ve eliminasyon yarılanma ömrünü azaltabilir. Aminofilin, teofilin, barbitüratlar, karbamazepin, asidik salisilatlar, dapson ve kinin gibi bazı ilaçların toksik alımında multi doz aktif kömür faydalı olabilir. Multi doz aktif kömür tedavisi için dozaj rejimleri değişkendir ve ilaç türüne, alınan miktara ve hastaya göre kişiselleştirmelidir. Genel bir kılavuz olarak, doz sıklığı yaklaşık 2 ila 4 saat aralıklarla olmalı, tekrarlanan doz miktarı 0.5-1.0 g/kg'ı geçmemeli ve toplam doz sayısı dört ila altıyı aşmamalıdır. Multi doz aktif kömür tedavisine karşı kontrendikasyonlar tek doz aktif kömür tedavisi ile benzerdir.

Alkalanizasyon: Salisilatlar, klorpropamid, metotreksat ve fenobarbital gibi bazı toksinler alkalize edilerek iyon tuzağına düşürülür ve idrar yoluyla elimine edilebilir. İdrarın alkalileştirilmesinde hipokalemi istenmeyen bir durumdur ve önce hipokalemi düzeltilmelidir. 1-2 mEq/kg intravenöz sodyum bikarbonat bolusu uygulanmasının ardından 100 mEq sodyum bikarbonat 1000 mL %5'lik dekstroz içinde saatte 250 mL hızla gidecek şekilde verilir. Potasyum dengesi için 20 mEq potasyum klorür içeren çözelti eklenir. 2-4 saatte bir potasyum bikarbonat ve pH değeri takip edilir. İdrar pH değeri 15-30 dakikada bir kontrol edilmelidir. Hedef idrar pH değeri 7,5-8,5 arasındadır. Yeterli idrar alkalinizasyonu sağlanamazsa 1 mEq/kg intravenöz sodyum bikarbonat bolus şeklinde verilebilir.

İntravenöz lipid: Yağda çözünen ilaçlar için kardiyojenik şok ve durdurulamayan nöbet durumlarında kullanılır. Yağda çözünen ilaçların toksisite

noktasından emilerek uzaklaştırıldığını ve yağda çözünen bir ilacın dağılım hacmini etkin bir şekilde artırarak etki ettiğini öne sürülür. Lipid tedavisinin kardiyak etkileri, miyokard enerji sentezini kolaylaştırarak veya miyokard membran kanallarının fonksiyonlarını değiştirerek olabilir. Lipid tedavisinin endikasyonları evrensel olarak kabul edilmemektedir, ancak anestezi ajanlarının yanı sıra refrakter beta bloker aşırı doz, kalsiyum kanal blokerleri, siklik antidepressanlar ve bupropion ve kokain toksisitesi ile başarılı resüsitasyonlar bildirilmiştir (21). Eğer endikasyon varsa, 1.5 mL/kg'lık bir başlangıç bolusu olarak verilen %20 lipid solüsyonu 2-3 dakikada uygulanabilir ve ardından 30-60 dakikalık 0.25 mL/kg/dakika infüzyon verilebilir (22).

Ekstrakorporeal Yöntemler: Zehirlenme vakalarında ilaç eliminasyonunda kullanılabilecek ekstrakorporeal yöntemler arasında plazmaferez, hemodiyaliz, hemofiltrasyon, hemodiyafiltrasyon ve hemoperfüzyon gibi yöntemler bulunmaktadır (23). Bir maddenin hemodiyaliz ile kandan uzaklaştırılabilmesi için molekül ağırlığının küçük ($<10,000$ Da), sanal dağılım hacminin düşük ($V_d < 1$), hidrofilik yapıda ve proteinlere bağlanma oranının az olması ($< \%80$) gerekir. (24) Lityum, fenobarbital, salisilatlar, valproik asit, metanol/etilen glikol, metformin kaynaklı laktik asidoz, potasyum, teofilin zehirlenmelerinde hemodiyalizden fayda görülür (25). Hemoperfüzyon, bir kateter aracılığıyla serumdaki toksinlerin aktif kömür ve reçine içeren bir cihazdan geçirilerek eliminasyonunun sağlandığı bir yöntemdir. Bu yöntem, hemodiyalize göre daha invazif ve maliyetlidir. Düşük dağılım hacmi ($<1,0$ L/kg), düşük molekül ağırlığı (<500 Da), görece düşük protein bağlanması ve düşük endojen klirensi gibi özelliklere sahip olan toksinlerde tercih edilir. Teofilin, karbamazepin, parakuat gibi hayatı tehdit eden zehirlenmelerde etkilidir (25,26). Hemodiyaliz veya hemoperfüzyon gerektiren hayatı tehlike oluşturan zehirlenmelerde, bu yöntemlerin mevcut olmaması veya hemodinamik instabilite nedeniyle kullanılamaması durumunda, hücreden ve doku arasından yavaş dağılan ksenobiyotiği elimine etmek için sürekli renal replasman tedavileri kullanılır (25).

VIII. Taburculuk

Şiddetli zehirlenme vakaları (örneğin nöbet geçirenler, kardiyovasküler olarak stabil olmayan veya hava yolu sorunları olanlar) yoğun bakım ortamında takip edilmelidirler. Potansiyel olarak tehlikeli maddeleri yutan semptomatik hastalar, 24 saat boyunca gözlem altında tutulmalıdırlar. Asemptomatik hastaların acil serviste en az 4 ila 6 saat gözlem sonrasında taburcu edilmesi uygun olacaktır. Kendine zarar vermek isteyen intihar eğilimli hastalara psikiyatri konsültasyonu gerekir. Şiddetli toksik etkileri olan hastalar veya uzun süreli tedavi gerektiren

hastalar yatırılmalıdır. Çoğu zehirlenme vakasında, 24 saat içinde toksisite düzelir. Zehirlenme vakalarının ülkemizde bildirilmesi zorunlu hastalıklardan olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca zehirlenme vakaları adli olgulardır kolluk kuvvetleri bilgilendirilmelidir.

IX. Kaynaklar

- 1-Malangu, N. (2008). Characteristics of acute poisoning at two referral hospitals in Francistown and Gaborone. *South African Family Practice*, 50, 3, 67-67c.
- 2- Banerjee, I., Tripathi, S., & Roy, As. (2012). Banerjee, I., Tripathi, S., & Roy, As. (2012). Clinico-epidemiological characteristics of patients presenting with organophosphorus poisoning. *North American Journal of Medical Sciences*, 4, 3, 147.
- 3- Zöhre, E., Ayrik, C., Bozkurt, S., Köse, A., Narcı, H., Çevik, İ., Toker, İ., Demir, F., & Ovla, D. (2015). Retrospective analysis of poisoning cases admitted to the emergency medicine. *Archives of Iranian Medicine*, 18, 2, 117-22.
- 4- Tekin, F., Akpınar, A. A., Taşkin, Ö., Akday, U., Dişel, N. R., & Karakoç, E. (2022). Prospective analysis of intoxicated patients developing shock and/or organ failure. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 52, 5, 1665-73.
- 5- Karadeniz, H., Birincioglu, I., Turna, O., Ketenci, H. C., & Beyhun, N. E. (2015). Fatal poisoning of childhood in the Eastern Black Sea region of Turkey (2009–2013). *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 34, 109-112.
- 6- Jayaweera, D., Mitter, S., Grouse, A., Strachan, L., Murphy, M., Douglass, D., Gerlach, L., & Gunja, N. (2014). A comparison of emergency triage scales in triaging poisoned patients. *Australasian Emergency Nursing Journal*, 17, 4, 184-9.
- 7- Correll, C. U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L. K., Rohani-Montez, S. C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., & Tiihonen, J. (2022). Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*, 21, 2, 248-71.
- 8- Miller, M. B. (1998). Arrhythmias Associated With Drug Toxicity. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 16, 2, 405-17.
- 9- Karaalp A. (2006). Zehirlenmelerde Toksikoloji Laboratuvarının Yeri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*, 2, 46, 39-43.
- 10- Denizbaşı A, Onur Ö. (2018). Acil Serviste Toksikolojik Tanı Yöntemleri. Kitap: Temel Adi Toksikoloji; Editör: Akgür ve Dağlıoğlu, *Akademisyen yayınevi*, sayfa: 99- 111.

- 11- Tenore, P. L. (2010). Advanced Urine Toxicology Testing. *Journal of Addictive Diseases*, 29, 4, 436-48.
- 12- Manini, A. F., Nair, A. P., Vedanthan, R., Vlahov, D., & Hoffman, R. S. (2017). Validation of the Prognostic Utility of the Electrocardiogram for Acute Drug Overdose. *Journal of the American Heart Association*, 6(2), e004320.
- 13- Cappelletti, S., Piacentino, D., Sani, G., Bottoni, E., Fiore, P. A., Aromatario, M., & Ciallella, C. (2016). Systematic review of the toxicological and radiological features of body packing. *International Journal of Legal Medicine*, 130, 3, 693-709.
- 14- Soar, J., Böttiger, B. W., Carli, P., Couper, K., Deakin, C. D., Djärv, T., Lott, C., Olasveengen, T., Paal, P., Pellis, T., Perkins, G. D., Sandroni, C., & Nolan, J. P. (2021). European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*, 161, 115-51.
- 15- Sharbaf Shoar, N., Bistas, K. G., & Saadabadi, A. (2023). Flumazenil. İçinde StatPearls. *StatPearls Publishing*.
- 16- Dewolf, P., Wauters, L., Clarebout, G., & Elen, J. (2022). Timing and Identification of the Cause and Treatment of a Cardiac Arrest: A Potential Survival Benefit. *Medical Principles and Practice*, 31, 4, 384-91.
- 17- Ware, M. R., Feller, D. B., & Hall, K. L. (2018). Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 20, 1.
- 18- Greene, S., Harris, C., & Singer, J. (2008). Gastrointestinal Decontamination of the Poisoned Patient: *Pediatric Emergency Care*, 24, 3, 176-86.
- 19- Silberman, J., Galuska, M. A., & Taylor, A. (2023). Activated Charcoal. İçinde StatPearls. *StatPearls Publishing*.
- 20- Thanacoody, R., Caravati, E. M., Troutman, B., Höjer, J., Benson, B., Hoppu, K., Erdman, A., Bedry, R., & Mégarbane, B. (2015). Position paper update: Whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 53, 1, 5-12.
- 21- Neal, J. M., Mulroy, M. F., & Weinberg, G. L. (2012). American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2012 Version. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 37, 1, 16-18.

22- Gosselin, S., Hoegberg, L. C. G., Hoffman, R. S., Graudins, A., Stork, C. M., Thomas, S. H. L., Stellpflug, S. J., Hayes, B. D., Levine, M., Morris, M., Nesbitt-Miller, A., Turgeon, A. F., Bailey, B., Calello, D. P., Chuang, R., Bania, T. C., Mégarbane, B., Bhalla, A., & Lavergne, V. (2016). Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 54, 10, 899-923.

23- Wang, G. S., Levitan, R., Wiegand, T. J., Lowry, J., Schult, R. F., Yin, S., & Toxicology Investigators Consortium. (2016). Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Severe Toxicological Exposures: Review of the Toxicology Investigators Consortium (ToxIC). *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 12, 1, 95-9.

24- Curtis D. Klaassen. (2013). Casarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons. *New York: McGraw-Hill Education*.

25- King, J. D., Kern, M. H., & Jaar, B. G. (2019). Extracorporeal Removal of Poisons and Toxins. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14, 9, 1408-15.

26- Holubek, W. J., Hoffman, R. S., Goldfarb, D. S., & Nelson, L. S. (2008). Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney International*, 74, 10, 1327-34.

BÖLÜM-3

Parasetamol (Asetaminofen) ve NSAİİ İntoksikasyonları ve Tedavileri

Uz. Dr. Abuzer ÖZKAN¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, ebuzerozkan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4284-0086

I.Giriş

Parasetamol (asetaminofen) ilk defa 19. yüzyılın sonlarında alman kimyager Harmon Northrop Morse tarafından üretilmiştir. Ateş ve ağrı tedavisi için dünya genelinde tüm yaş gruplarında en sık kullanılan ilaçlardandır. Hekim kontrolünde veya isteğe bağlı temin edilebilir (1). Oral parasetamol, alındıktan 30-60 dakika sonra, İntravenöz formu 15 dakika içinde pik plazma konsantrasyonuna erişir. Kolay erişilebilir olması ve en çok bilinen ilaçlardan olması nedeni ile kasıtlı veya kazara yüksek doz alımlarla sık karşılaşılır. Terapötik dozlarda, asetaminofenin yüzde 90'ı karaciğerde metabolize edilir. Bir kısmı ise hepatik sitokrom P450 N-asetil-p-benzokinonimin'e (NAPQI) dönüştürülür; bu ürün ise glutasyon konjugasyonu ile detoksifiye edilir (2). Toksik doz alımlarda glutasyon miktarı yetersiz kaldığından NAPQI karaciğer dokularına zarar vermeye başlar. Parasetamol intoksikasyonu tüm karaciğer yetmezliklerinin yaklaşık yarısını ve karaciğer transplantasyonu sebeplerinin %20 sini oluşturur (3). Bazı çalışmalarda Karaciğer nakli oranı %1,5 ve ölüm oranı <%1 olarak bildirilmiştir (4).

Terapötik doz, yetişkinlerde tek seferde 325-1000 mg iken çocuklarda tek seferde 10-15 mg/kg'dır. Maksimum doz yetişkinlerde 3- 4 g/gün, çocuklarda 80 mg/kg'dır.

12 yaş ve üzeri için 24 saat içinde 10 gr. altında, Çocuklarda ise 150 mg/kg altında alımlarda toksik etki pek beklenmez. Ama yine de alkoliklerde, ileri yaşta, immün yetmezlikli, karaciğer hastalığı olan, antikonvülzan ve antitüberküloz tedavisi alan hastalarda daha düşük dozlarda da toksisite gelişebilir.

Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda mortalite yaklaşık yüzde 28 civarındadır. Bu hastaların üçte biri karaciğer nakline ihtiyaç duyar (5). İntoksikasyon erken tespit edilirse, ölüm oranları son derece düşüktür.

İntoksikasyon gelişmesi için:

>10 g ya da 200mg/kg tek seferde

>10 g ya da 200mg/kg 24 saat içinde

>6 g ya da 150mg/kg 24 saat boyunca en az 2 ardışık gün alınmalıdır.

II. Ayırıcı tanı

Alkole bağlı hepatit, diğer ilaç veya toksin kaynaklı hepatitler, viral hepatitler, hepatobiliyer hastalıklar, Reye sendromu ve iskemik hepatit ayırıcı tanıya girer.

III. Klinik Bulgular

Asetaminofen zehirlenmesinin ilk belirtileri genellikle hafiftir ve nonspesifiktir. Klinik olarak 4 evresi vardır.

Evre I (0.5 ila 24 saat): Asemptomatik olabilmekle beraber, hastalarda sıklıkla kusma, halsizlik, terleme, mide bulantısı, solgunluk, uyuşukluk görülebilir. Laboratuvar parametreleri normaldir.

Evre II (24 ila 72 saat): Hepatotoksisite bulguları ortaya çıkar. AST (Aspartat aminotransferaz), ALT (Alanin aminotransferaz), PT/INR (Protrombin zamanı/uluslararası normalleştirilmiş oran) uzaması belirginleşir.

Evre III (72 ila 96 saat): Karaciğer fonksiyon anormallikleri, zirve yapar. Hepatik enzimlerde belirgin yükselme, konfüzyon, sarılık, hiperamonyemi, hipoglisemi, laktik asidoz ve kanama diyatezi ortaya çıkar.

Evre IV (4 gün ila 2 hafta): Evre III'te hayatta kalan hastalar, genellikle dördüncü günde başlayan iyileşme fazına girerler.

IV. Tedavi

Gerekli durumda oksijen desteği, vital parametrelerin yakın takibi ve destek tedavisi uygula. Erken saatlerde başvuranlar için gastrik lavaj düşün. İlk tedavi semptomlara yönelik olmalıdır. Hastanın ifade ettiği doz ne olursa olsun, serum parasetamol konsantrasyonu iste.

-İlk dört saat içinde başvuran hastalara, kontrendikasyon yoksa, ağızdan 1 g/kg (maksimum doz 50 g) aktif kömür ver. Çocuklarda da aynı dozdan uygula.

-Laboratuvar sonuçları elde edilene kadar hastaların belirttiği miktara göre N-asetilsistein (NAC) tedavisi başla.

-Tedavi ihtiyacını asetaminofen konsantrasyonuna göre, Rumack-Matthew nomogramı üzerinden değerlendir. (Figür 1)

-Mükerrer alımlarda ve 24 saati geçen alımlarda nomogram etkili değildir (6).

-Serum asetaminofen konsantrasyonu sınır değerinin üzerindeyse tedaviye başla ya da devam et.

-İlaç alımı sonrası 4 saatten daha az zaman geçti ise ilk konsantrasyon tetkikini 4 saat içinde tekrarla.

-Alım zamanlaması bilinmiyorsa veya net değilse, serum asetaminofen konsantrasyonu hemen iste ve ardından dört saat sonra tekrarla.

-Alım zamanı net değil veya sekiz saatten fazla zaman geçtiyse, laboratuvar sonuçları 8 saatten fazla sürede elde edilecekse, hepatotoksosite açısından önemli risk taşıyorsa veya asetaminofen alımını takiben hepatotoksosite belirtileri gösteriyorsa serum asetaminofen konsantrasyonu ve karaciğer fonksiyon testi sonuçlarından önce ampirik olarak NAC tedavisi başla.

-Gerekli olan laboratuvar testleri elektrolitler, kan üre nitrojen, kreatininin, serum total bilirübin seviyesi, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), protrombin süresi (PT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), amilaz ve idrar tahlilini içermelidir.

İntravenöz (IV) NAC tedavisi aşağıdaki şekildedir:

- 150 mg/kg IV başlangıç yükleme dozunu 15 ila 60 dakika.
- Daha sonra, 50 mg/kg'dan dört saatlik tedavi
- Son olarak, 16 saat boyunca 100 mg/kg'lık idame tedavisi (7).

IV.A. Oral NAC tedavisi

- 140 mg/kg PO yükleme dozu, ardından
- her dört saatte bir 70 mg/kg, toplamda 17 doz.

Tedavi bittiğinde asetaminofen, INR, serum bikarbonat ve serum kreatinin ölçülür. Herhangi bir değer anormal ise tedaviye devam edilmelidir.

IV.B. Tedavi ne zaman sonlanmalı?

- Hasta asemptomatik ise,
- Asetaminofen konsantrasyonu saptanamıyor ise,
- Serum transaminaz aktivitesi önemli ölçüde azalmışsa (normal aralığa veya tepe değerinin %50 altına düşme) tedavi sonlandırılabilir.

V. Kısa notlar

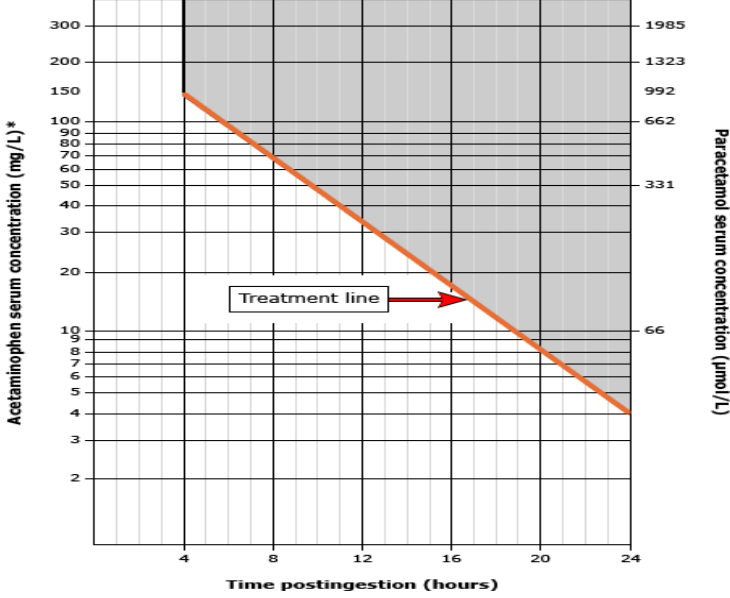
Asetaminofen alım miktarı ve Asetaminofen alımı ile N- asetilsistein (NAC) tedavisi arasındaki gecikme, toksisite üzerindeki en önemli etkenlerdir.

Aralıklı Hemodiyaliz parasetamol kana karıştıktan sonra uygulanabilir ama asla N-asetilsistein tedavisine bir alternatif olarak düşünülmemelidir.

NAC tedavisi esnasında döküntü, mide bulantısı, kusma, anjiyoödem, taşikardi, bronkospazm, hipotansiyon ve ölüm olabileceği unutulmamalıdır.

Tedavi pediatrik yaş grubu için de aynıdır fakat çocuğun kilosuna göre NAC ile beraber verilecek sıvı doğru ayarlanmalıdır.

Figür 1: Rumack-Matthew nomogramı



VI. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) zehirlenmesi

Kas, eklem veya diğer inflamatuvar ağrılar için dünya genelinde NSAİİ sık kullanılan ilaçlardır. Nüfusun yaşlanması ile bu ilaçlar daha sık kullanılmaya başlandı (8). Zayıf asit yapısında bulunurlar ve yüksek oranda proteinlere bağlı olarak taşınırlar.

VII. Klinik semptomlar

Yaygın olarak asemptomatik ya da minimal bulgular vardır. Mide bulantısı, kusma, uyuşukluk, bulanık görme ve baş dönmesi gibi semptomlar da eşlik edebilir. Metabolik asidoz, hipotansiyon, nöbet ve koma gelişebilir.

VII. Ne yapmalıyım?

-Alınan ilacı kaydedin, asetaminofen ya da aspirin içerip içermediğini değerlendirin

-İlacın hangi gruptan olduğunu, yutulan miktarı, zamanı kaydedin

-Kanda seviyesi ölçülebilen bir ilaç ise kan değeri ölçün.

-Asit- baz durumunu değerlendirmek için temel elektrolit değerlerine bakın. Renal fonksiyonları değerlendirin.

-Hipoglisemiye ve mental durum deęiřiklięini dışlamak için parmak ucu kan şekeri lün.

-İntoksikasyonlarda geniş QRS ya da uzamış QTc mesafesi olabilir. EKG değerlendirmesi yapın.

-Yüksek doz ilaç alımı ya da bilinç durumunda değişmeler varsa kan gazı değerlerini kontrol edin.

-Gebelik yaş grubundaki hastalardan gebelik testi isteyin.

-Hava yolu güvenliği, solunum ve dolaşım kontrolü sağlayın

-İlaç alımı 2 saat içinde olmuş ise gastrik dekontaminasyon uygulayın. Aktif kömür 1 g/kg (en yüksek doz 50 g)

-NSAİİ lerin antidotu olmadığı için ana tedavinin destek tedavisi olduğunu unutmayın.

VIII. Kaynaklar

1. Moore, R.A., Moore, N. (2016). Paracetamol and pain: the kiloton problem. *Eur J Hosp Pharm* 23, 4, 187-8.
2. Jaeschke, H., Murray, F.J., Monnot, A.D., Jacobson-Kram, D., Cohen, S.M., Hardisty, J.F., et al. (2021). Assessment of the biochemical pathways for acetaminophen toxicity: Implications for its carcinogenic hazard potential. *Regul Toxicol Pharmacol*, 120, 104859.
3. Lee, W.M. (2004). Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*, 40, 1, 6-9.
4. Thusius, N.J., Romanowicz, M., Bostwick, J.M. (2019). Intentional or Inadvertent Acetaminophen Overdose-How Lethal It Really Is? *Psychosomatics*, 60, 6, 574-81.
5. Blieden, M., Paramore, L.C., Shah, D., Ben-Joseph, R. (2014). A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 7, 3, 341-8.
6. Ozdemir, S., Algin, A. Risk Determination of Acetaminophen Intoxication in Cases Nomogram is not Applicable.
7. Management of acetaminophen (paracetamol) poisoning in children and adolescents - UpToDate (Internet). (cited 2023 Jun 5). Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-children-and-adolescents?search=pediatrik%20parasetamol%20zehirlenmesi&source=search_result&selectedTitle=1~94&usage_type=default&display_rank=1
8. Ribeiro, H., Rodrigues, I., Napoleão, L., Lira, L., Marques, D., Veríssimo, M., et al. (2022) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 112958.

BÖLÜM-4

Trisiklik Antidepresan Zehirlenmelerine Genel Yaklaşım

Doç. Dr. Kâmil KOKULU ¹

¹ Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, drkokulu@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-6132-08987

I.Giriş

Depresyonu tedavi etmek için trisiklik ve tetrasiklik antidepresanların kullanımı, 1958'de imipraminin özellikle psikomotor retardasyon, anergi, disfori, umutsuzluk ve günlük değişkenlik gibi semptomlarla belirgin olan melankolik depresyon için etkili olduğunu bildiren raporlarla başlamıştır (1,2). Daha sonra, trisiklik amitriptilin, amoksapin, klomipramin, desipramin, doksepin, nortriptilin, protriptilin ve trimipraminin yanı sıra tetrasiklik antidepresan maprotilin dahil olmak üzere birçok başka siklik antidepresan geliştirildi. Bu siklik bileşikler, seçici serotonin geri alım inhibitörleri piyasaya sürülene kadar sonraki 30 yıl boyunca depresyon için birinci basamak tedavi haline geldi (3). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve diğer ajanlar, depresyon tedavisinde birinci basamak tedavi olarak trisiklik antidepresanların (TCA) yerini almış olsa da, TCA'lar hala depresyon, migren, ağrı ve uykusuzluk gibi diğer endikasyonlar için kullanılmaktadır (4).

II. Terapötik Farmakoloji

Terapötik kullanımda, TCA'lar gastrointestinal sistemden hızla emilir ve iki ila sekiz saat içinde maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. TCA'lar lipofiliktir, plazma ve doku proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu nedenle 10 ila 50 L/kg arasında değişen büyük bir dağılım hacmine (Vd) sahiptir. İlacın plazmada bulunan fraksiyonu genellikle yüksek oranda alfa-1 asit glikoproteine bağlanır. TCA'lar birincil olarak karaciğer tarafından metabolize edilir ve birincil olarak CYP 2D6 ve faz 2 yoluyla birinci faz metabolizmasına tabi tutulur. Birçok faz bir metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve plazmada 12 ila 24 saat kalabilir (5-7). TCA'ya bağlı olarak, ana bileşiğin yarı ömrü 7 ila 58 saat arasında değişebilir. Toplam dozun yaklaşık yüzde 70'i renal olarak aktif olmayan metabolitler olarak atılır; geri kalan kısmı ise başlıca safra sistemi yoluyla atılır ve küçük bir miktarı değişmeden idrarla atılır. Enterohepatik resirkülasyon, ilacın büyük bir kısmının nihai eliminasyonunu geciktirebilir (8,9).

III. Doz Aşımı Farmakolojisi

Doz aşımını takiben, aşağıdaki hücresel etkiler genellikle önemli klinik sonuçlar doğurur:

- Kardiyak hızlı sodyum kanallarının blokajı
- Merkezi ve periferik muskarinik asetilkolin reseptörlerinin antagonizması
- Periferik alfa-1 adrenerejik reseptörlerin antagonizması
- Histamin (H1) reseptörlerinin antagonizması

-CNS gamma-aminobütirik asit (GABA) A reseptörlerinin antagonizması

Siklik antidepresanlar, terapötik dozlarda doza bağlı yan etkilere sahip olma eğilimindedir. Bu antidepresanlar, hem antidepresan etkinliklerinin hem de yan etkilerinin temeli olan birçok nörotransmitter sistemle etkileşime girmeleri bakımından "geniş spektrumludur". Trisiklikler, muskarinik (M1), histamin (H1) ve alfa-adrenerjik reseptörleri bloke eder ve genellikle kardiyak etkilere, antikolinergik etkilere, antihistaminik etkilere, azalmış nöbet eşiğine, cinsel işlev bozukluğuna, terlemeye ve titremeye neden olur. Ayrıca siklik antidepresanlar aşırı dozda tehlikelidir. Trisiklik-tetrasiklik antidepresanların yan etkileri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve diğer yeni antidepresanlarla karşılaştırıldığında genellikle onları daha az tolere edilebilir hale getirir (10). Yine de birçok hasta siklik antidepresanları güvenle kullanmaktadır.

IV. Kardiyovasküler Patofizyoloji

TCA zehirlenmesi sırasında kardiyak iletim anormallikleri meydana gelir çünkü TCA'lar His-Purkinje sistemi ve miyokarddaki hızlı sodyum kanallarını inhibe eder. Bu inhibisyon, iletim hızını azaltır, repolarizasyon süresini artırır ve mutlak refrakter dönemleri uzatır (11,12). Bu etkiler, kinidin gibi Vaughan-Williams Sınıf IA antiaritmik ilaçlara benzer. Doz aşımı sırasında hipotansiyona katkıda bulunan mekanizmalar, ventriküler miyositlere kalsiyum akışının azalmasından kaynaklanan kontraktilitenin azalması, hızlı sodyum kanallarının blokajı ve alfa 1 adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesinden kaynaklanan periferik vazodilatasyondur (13).

V. Klinik Değerlendirme

Öykü: Alınan belirli TCA'yı ve miktarını ve hastanın başka herhangi bir ajan alıp almadığını öğrenmek önemlidir.

Genel fiziksel bulgular: TCA zehirlenmesinin belirtileri tipik olarak sedasyonu içerir, ancak aynı zamanda konfüzyon, deliryum veya halüsinasyonları da içerebilir. Kardiyak ileti gecikmeleri, aritmiler, hipotansiyon ve antikolinergik toksisite (örneğin, hipertermi, kızarma, genişlemiş göz bebekleri) de yaygındır (6,7,14,15). TCA zehirlenmesi olan hastaların klinik seyri önceden tahmin edilemeyebilir ve yuttuktan hemen sonra ortaya çıkan hastalar, yukarıda açıklanan değişken absorpsiyon kinetiği nedeniyle başlangıçta iyi görünebilir, ancak hızla kötüleşebilir. Çoğu durumda, 10 ila 20 mg/kg'lık akut TCA alımları önemli kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi (CNS) toksisitesine yol açar (16).

Kardiyovasküler Bulgular: Sinüs taşikardisi, muhtemelen antikolinerjik (vagolitik) etkilere ve refleks taşikardiye neden olan hemodinamik dekompanseasyona bağlı olarak TCA doz aşımında yaygındır. Hipotansiyon, önemli TCA zehirlenmesini takiben yaygındır ve TCA doz aşımından kaynaklanan ölüm, büyük ölçüde refrakter hipotansiyona bağlıdır. Hipotansiyon birincil olarak periferik alfa-1 adrenerjik reseptör antagonizmasına sekonderdir (17,18). Kardiyak iletim anormallikleri de hipotansiyona katkıda bulunabilir. TCA doz aşımı vakalarının yaklaşık yüzde 4'ünde ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon (VT ve VF) meydana gelir (19).

Santral Sinir Sistemi Bulguları: Bilinç düzeyinde azalma (antihistaminik etkilere bağlı olarak) veya daha seyrek olarak deliryum (antikolinerjik etkilere bağlı olarak) gibi mental durum değişiklikleri TCA doz aşımını takiben yaygındır. Nöbetlere neden olabilir (17,18). Nöbetlerin çoğu kısa ve kendi kendini sınırlar, ancak bazıları hipotansiyon ve ventriküler aritmi dahil olmak üzere kardiyovasküler bozulma ile ilişkilidir (19,20). Maprotilin, diğer TCA'lara göre daha fazla nöbet ve aritmi sıklığı ile ilişkilendirilmiştir (21).

Antikolinerjik Bulgular: Hipertermi, kızarma, ışığa zayıf yanıt veren genişlemiş göz bebekleri, deliryum, bağırsak ileusu ve idrar retansiyonu yer alabilir.

VI. Tanıda Kullanılan Testler

Laboratuvar çalışmaları ve diğer teşhis testleri, tanıyı koymaya, zehirlenmenin ciddiyetini tahmin etmeye ve ek toksisiteyi ortadan kaldırmaya yöneliktir.

EKG: TCA zehirlenmesi olan hastalarda kardiyak iletim anormallikleri yaygındır. Bu nedenle, TCA zehirlenmesi olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda başvuru üzerine hemen bir elektrokardiyogram (EKG) çekilmesi önemlidir. TCA doz aşımından kaynaklanan aritmiler hızla gelişebilir ve hasta birkaç saat boyunca herhangi bir kardiyak toksisite semptomu veya belirtisinden kurtulana kadar sık sık EKG'ler alınmalıdır. Yaklaşık olarak saatte bir EKG çekilmesi önerilir.

Aşağıdaki işaretler kardiyotoksisiteyi düşündürür:

-QRS uzaması >100 msn

-QRS'nin anormal morfolojisi (örneğin, I ve aVL'de derin, bulanık S dalgası) (dalga formu 1)

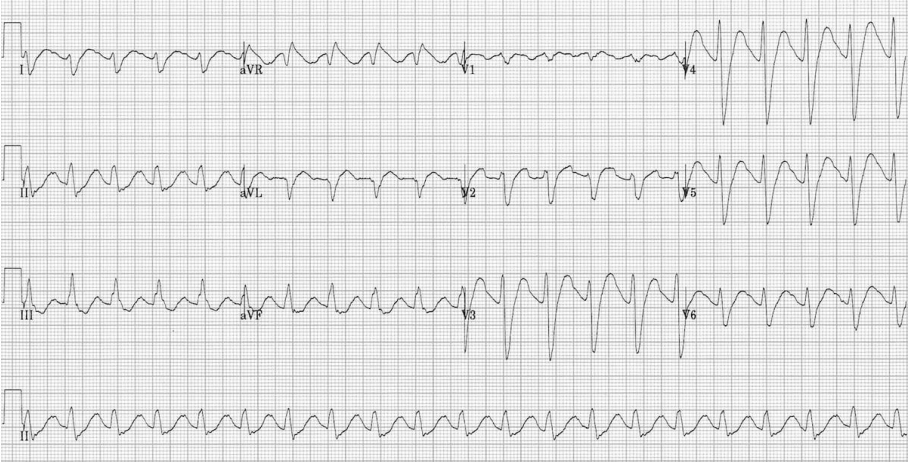
-aVR'de R ve S dalgalarının anormal boyutu ve oranı: aVR'de R dalgası >3 mm; aVR $>0,7$ 'de R - S oranı

TCA zehirlenmesi ile diğer olası EKG bulguları arasında PR ve QT aralıklarında uzama, His-Purkinje sistemi içinde blok ve intraventriküler iletim gecikmesi (örneğin, dal bloğu) yer alır. Nispeten daha uzun refrakter periyodu nedeniyle, sağ demet dalı, TCA doz aşımını bloke etmeye özellikle duyarlıdır (22). Birkaç rapor, TCA doz aşımını takiben Brugada tipi bir patern tanımlamıştır ve insidans doz aşımını takiben yüzde 2.3 ila 15 arasında değişmektedir (23,24). Bu iletim sistemi anormallikleri, TCA zehirlenmesinde görülen hipotansiyona katkıda bulunabilir. TCA doz aşımında QT uzaması yaygın olmasına rağmen, QT uzaması ile ilişkili polimorfik ventriküler taşikardi, Torsades de Pointes (TdP) yaygın değildir.

Bu bulgular tanı, risk sınıflandırması ve yönetiminde önemli araçlar olarak kullanılır. Bununla birlikte, her bir hasta için hiçbirisi tamamen güvenilir değildir ve yanlış güven veren endekslere rağmen önemli toksisite meydana gelebilir (25). Önceden var olan iletim gecikmesi de yorumlamayı zorlaştırabilir. QRS süresinin >100 msn uzaması potansiyel kardiyak toksisitenin bir işareti ve intravenöz (IV) sodyum bikarbonat ile tedavi denemesinin bir endikasyonu olarak görülür.

QRS süresi: TCA toksisitesinin en belirgin elektrokardiyografik tezahürü, QRS aralığının genişlemesidir. Prospektif bir seride, QRS süresi 100 milisaniyeden az olan hastalarda nöbet veya ventriküler aritmi görülmedi; QRS süresi >100 milisaniye olanlar yüzde 26 oranında nöbet geçirme şansına sahipti; ve QRS süresi >160 milisaniye olanlarda yüzde 50 ventriküler aritmi şansı vardı (26). Bazı yazarlar QRS süresi analizinin yararlılığını ve tekrar üretilebilirliğini sorgulasalar da (25,27,28), diğer çalışmalar QRS süresinin nöbet ve ventriküler aritmi için öngörü değerini doğrulamaktadır (29-31). TCA doz aşımı durumunda, 100 milisaniyeden daha uzun QRS aralığını bikarbonat tedavisi endikasyonu olarak kabul edilir.

Terminal frontal düzlem QRS vektörü: TCA doz aşımı durumunda intra ve ventriküler ileti gecikmelerinden kaynaklanan gecikmiş sağ ventrikül aktivasyonunun, frontal düzlem QRS vektörünün terminal 40 milisaniyesinde sağa doğru bir kaymaya neden olduğu gösterilmiştir (26,29,30,32). Bu parametrenin kesin ölçümü yapılabilir ancak karmaşıktır ve nadiren hasta başında yapılır. Niteliksel olarak, bu iletim gecikmesi, I ve aVL'de derin, bulanık bir S dalgası ve aVR'de bir R dalgası olarak kendini gösterir.



TCA Zehirlenmesine ait bir Ekg: Sinüs Taşikardisi, Geniş QRS, aVR içinde baskın terminal R dalgası (74).

TCA Konsantrasyonlarının Ölçümü: Kalitatif (idrar) ve kantitatif (serum) TCA testinin akut ortamda sınırlı terapötik ve prognostik faydası vardır. Klasik olarak toksik olarak tanımlanmayan ilaç konsantrasyonlarında, özellikle çocuklarda ve kronik olarak TCA alan hastalarda önemli hastalık meydana gelebilir (29,33,34). Ek olarak, pozitif bir kalitatif test, aşırı dozu değil, yalnızca kullanımı gösterir ve karbamazepin, difenhidramin, siklobenzaprin ve ketiapiin dahil olmak üzere çoklu ilaçlar, kalitatif immünolojik testler ile çapraz reaksiyona girerek potansiyel olarak yanlış pozitif sonuçlar verir (35-38). Kantitatif serum konsantrasyonları, yukarıda açıklanan kinetik değişiklikler nedeniyle sadece sistemik toksisitenin zayıf belirleyicileri olmakla kalmaz, aynı zamanda klinik olarak ilgili bir zaman çerçevesi içinde genellikle mevcut değildir (26).

VII. Tanı

Klinik olarak, TCA zehirlenmesinin tanısı, yutma öyküsü, tanı ile tutarlı semptom ve bulgular ve karakteristik EKG bulgularına dayanılarak yapılır. TCA zehirlenmesinin belirtileri tipik olarak sedasyonu içerir, ancak aynı zamanda konfüzyon, deliryum veya halüsinasyonları da içerebilir. Sinüs taşikardisi ve diğer aritmiler, hipotansiyon, kardiyak ileti gecikmeleri ve antikolinergik toksisite (hipertermi, kızarma, genişlemiş pupiller, intestinal ileus, idrar retansiyonu ve sinüs taşikardisi) de yaygındır. Dikkat çekici bir şekilde, TCA zehirlenmesi olan hastalar stabil görünebilir ancak hızla kötüleşebilir ve yanlış şekilde güven verici EKG bulgularına rağmen önemli toksisite meydana gelebilir.

VIII. Ayırıcı Tanı

TCA'lar toksisitesi ile başvuran hastaların ayırıcı tanısı, bu zehirlenme ile ilişkili klinik bulgular (bilinç düzeyinde azalma, nöbetler, antikolinerjik etkiler, hipotansiyon ve QRS aralığının genişlemesi) göz önüne alındığında geniştir. TCA toksisitesinde yaygın olmasına ek olarak, bu bulgular bir dizi başka zehirlenme ile ilişkilidir:

-Sedatif-hipnotik ilaçlar, antiepileptik ilaçlar, alkol, opioidler ve opiatlar, karbonmonoksit, siyanür ve hidrojen sülfür, antipsikotikler;

-Kokain, salisilatlar, metilksantinler (kafein ve teofilin), metaller (örneğin kurşun) ve bupropion, tramadol, propoksifen ve baklofen gibi diğer terapötik ajanlarla nöbetler görülebilir;

-Antikolinerjik etkiler (öncelikle muskarinik), diğerleri arasında difenhidramin ve diğer antihistaminikler, karbamazepin, siklobenzaprin, amantadin, klopazepin, fenotiazinler, prokainamid, kinidin ve triheksifenidil zehirlenmesinin sekeli olabilir;

-Refleks taşikardili hipotansiyon, alfa-adrenoreseptör antagonistleri, nitratlar ve dihidropiridin kalsiyum kanalı antagonistleri (nifedipin, nimodipin, amlodipin ve felodipin gibi) gibi çeşitli antihipertansiflerin zehirlenmesinden kaynaklanabilir;

-QRS genişlemesi, difenhidramin, fenitoin, propoksifen, kokain ve sınıf 1A ve 1C Vaughn Williams antiaritmikler gibi diğer sodyum kanalı antagonistlerine bağlı olabilir.

Genel olarak konuşursak, TCA zehirlenmesini güçlü bir şekilde düşündüren, yukarıdaki bulguların (özellikle depresif mental durum, periferik antikolinerjik belirtiler ve EKG'de sodyum kanalı antagonizminin kanıtı) bir araya gelmesidir. Bu spesifik klinik tabloyu taklit edebilen diğer ilaçlar difenhidramin ve muhtemelen karbamazepini içerir, ancak ilki depresif mental durum için daha az bilinir ve ölümcül aritmi riskine ilişkin tartışmalar vardır (39)

IX. Yönetim

IX.A. İlk resüsitasyon: TCA doz aşımı olan hastanın ilk yönetimi, hastanın hava yolunu, solunumunu ve dolaşımını değerlendirmeye ve gerekirse güvenceye almaya odaklanır. TCA ile zehirlenen hastalar sıklıkla can çekişmektedir ve hava yolunun korunması ve ventilasyonu için entübasyona ihtiyaç duyar. Hipotansif hastalarda, hipotansiyonu kötüleştirebilecek indüksiyon ajanlarından kaçının. Gerektiğinde ek oksijen uygulanmalıdır.

İlk resüsitasyon aşağıdaki önlemleri içerir:

-Uzamış QRS kompleksi veya ventriküler aritmi ile kendini gösteren kardiyak toksisiteyi tedavi etmek için sodyum bikarbonat.

-Hipotansiyonu tedavi etmek için intravenöz (IV) boluslar halinde verilen izotonik salin. Hastanın yanıtına göre 250 ila 500 mL IV boluslar verilebilir ve tekrarlanabilir.

-Ajitasyon kontrolü için benzodiazepinler. Gerektiğinde 5 ila 10 dakikalık aralıklarla tekrarlanan lorazepam (1 mg IV) veya diazepam (5 mg IV) önerilir (4). Ajitasyon hızla derin sedasyona (antihistaminik etkilerden) yol açabileceğinden, benzodiazepinler dikkatli kullanılmalıdır.

TCA zehirlenmesi olan bazı hastalarda belirgin antikolinergik toksisiteye rağmen, TCA toksisitesi durumunda kardiyak arrest ile ilişkili olduğu için fizostigmin kontrendikedir (40).

Bilinen veya şüphelenilen TCA zehirlenmesi olan hastaların uyanıklık seviyeleri hızla değişebileceğinden, hastaların sık sık yeniden değerlendirilmesi önemlidir. Hastalar, ilacı yuttuktan sonraki ilk saatlerde psikomotor ajitasyon ve deliryum gösterebilir, ancak daha sonraki aşamalarda ilerleyici obtundasyon ve koma gelişebilir. Bu nedenle, nabız oksimetresi ve kardiyak monitör dahil olmak üzere yakın izleme gereklidir. Sodyum bikarbonat tedavisi gerektiren hastalarda arteriyel bir hat, sık pH testi yapılmasını kolaylaştırır.

-Kardiyak toksisite için sodyum bikarbonat: Sodyum bikarbonat, TCA toksisitesine bağlı hipotansiyon veya aritmi için standart başlangıç tedavisidir. Sodyum bikarbonat tedavisi, QRS aralığında >100 msn genişleme veya ventriküler aritmi gelişen TCA zehirlenmesi olan hastalarda endikedir. Hipertonik sodyum bikarbonatın başlangıç dozu 1 ila 2 mEq/kg olup, büyük çaplı bir IV kateterden hızlı IV puşe olarak verilir. Yetişkinlerde yaygın bir yaklaşım, yüzde 8,4 sodyum bikarbonat içeren iki ila üç şişe veya önceden doldurulmuş şırınga ile (her biri 50 mL) vermektir. İlk doza yanıt alınmazsa, beş dakika sonra tekrar edilebilir. QRS kompleksinde daralmanın varlığını (veya yokluğunu), aVR derivasyonundaki R dalgası amplitüdünde azalmayı veya herhangi bir aritminin çözünürlüğünü göstermek için infüzyon sırasında sürekli 12 derivasyonlu EKG yapmak yararlıdır.

Bolus tedavisinden sonra QRS daralırsa, sürekli IV sodyum bikarbonat infüzyonuna başlayın. Yetişkinlerde 250 mL/saat hızında infüze edilen 1 L yüzde 5 dekstroz (D5W) içinde 150 mEq sodyum bikarbonat solüsyonu uygulanır. Aynı sıvı çocuklara idame sıvı hızının iki katı olacak şekilde verilmelidir. Sodyum

bikarbonat solüsyonu, D5W'ye 150 mEq sodyum bikarbonat eklenerek karıştırılabilir. Sodyum bikarbonat solüsyonu eklenmeden önce D5W torbasından uygun miktarda sıvı hacminin çıkarılmasına özen gösterilmelidir. Genişletilmiş bir QRS aralığı, sodyum bikarbonat ile bolus tedavisinin ardından daraltılamazsa, yine de alternatif bir tanı olmaksızın IV sodyum bikarbonat infüzyonunun başlatılmasını öneriyoruz. Genişletilmiş bir QRS'nin bolus tedavisine yanıt vermemesi, TCA toksisitesi olasılığını ortadan kaldırmaz ve sistemik asidemi, TCA zehirlenmesinin etkilerini güçlendirir (41). Sodyum bikarbonat tedavisi sırasında sık arteriyel kan pH ölçümleri yapılmalıdır. 7,50 ila 7,55 arasında bir pH hedefi öneriyoruz. Uzun süreli bikarbonat infüzyonları hacim yüklenmesi, hipokalemi, hipernatremi ve metabolik alkalozu neden olabilir ve bu komplikasyonlardan kaçınmak için klinik ve laboratuvar parametreleri yakından takip edilmelidir. Terapötik aralık ve stabil olana kadar arteriyel pH'ı saatlik olarak ölçüyoruz. Bundan sonra, ölçümler her dört ila altı saatte bir elde edilebilir. Serum potasyum konsantrasyonu, arteriyel pH ile eş zamanlı olarak ölçülmelidir.

Çoğu toksikolog, saatler veya günler içinde ortaya çıkabilen EKG değişikliklerinin çözülmesinden sonra bikarbonat tedavisini azaltır. Makul bir yaklaşım, infüzyon hızını dört saat boyunca saatte yaklaşık yüzde 25 oranında azaltmaktır. Azaltma sırasında QRS aralığı genişlerse, yukarıdaki gibi ek bir sodyum bikarbonat bolusu verin ve orijinal infüzyon hızını yeniden başlatın. Bazı toksikologlar ve zehir merkezleri, sodyum bikarbonat infüzyonunun kullanılmasını önermez ve EKG değişikliklerine yanıt olarak tekrarlanan sodyum bikarbonat boluslarının kullanılmasını tercih eder. Bununla birlikte, klinik deneyimlerin çoğu, sürekli infüzyon kullanımını desteklemektedir ve bu, yazarların tavsiyesi olmaya devam etmektedir (42).

TCA'nın neden olduğu QRS aralığı uzaması olan hastaların çoğu, sodyum bikarbonat tedavisine yanıt veriyor görünmektedir. Retrospektif vaka serilerine göre, QRS aralığı artmış hastaların yüzde 80'inde tedaviye yanıtta azalma görülürken, hipotansif hastaların yüzde 90'ında kan basıncı yükselmiştir (41,43). Sodyum bikarbonatın yararı muhtemelen hem serum pH'sındaki artışa hem de hücre dışı sodyumdaki artışa bağlıdır. Serum pH'ındaki artış, ilacın nötr (yani iyonize olmayan) formunu destekleyerek, sodyum kanallarına bağlanmasını daha az sağlar (42,44). Hücre dışı sodyum konsantrasyonunun artırılması, kardiyak hücre zarları boyunca elektrokimyasal gradyanı artırır ve TCA'nın neden olduğu hızlı sodyum kanallarının blokajını potansiyel olarak azaltır. Bu tedavinin mantığı kısmen, hipertonic sodyum bikarbonatın QRS kompleksini daralttığını, sistolik kan basıncını iyileştirdiğini ve ventriküler aritmileri kontrol ettiğini gösteren TCA zehirlenmesinin hayvan modellerini kullanan çalışmalara dayanmaktadır.

(43-48). Bununla birlikte, insanlarda göze çarpan bir randomize çalışma yokluğu vardır ve etkinlik kanıtlarının çoğu klinik deneyime dayanmaktadır (41,48).

Hiperventilasyon amacıyla trakeal entübasyon uygulanmamalıdır veya entübe hastalarda serum alkalinizasyonunu sağlamak için rutin olarak hiperventilasyon uygulanmamalıdır. Hiperventilasyon, pCO_2 'yi azaltarak serum pH'nı yükseltir. Geriye dönük bir vaka serisinde, sodyum bikarbonat uygulamasıyla birlikte pCO_2 'nin düşürülmesi (ortalama 36 mmHg'ye), QRS süresinde daha hızlı bir azalmaya ve serum pH'ında daha fazla artışa yol açmıştır (49). Ancak, verilerin azlığı göz önüne alındığında, bu rutin bir uygulama olarak görülemez.

Nöbet önleyici tedavi: Benzodiazepinler, TCA'nın neden olduğu nöbetler için tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir. Makul başlangıç tedavi seçenekleri arasında 5 mg IV diazepam veya 2 mg IV lorazepam yer alır.

TCA kaynaklı nöbetler muhtemelen büyük ölçüde merkezi GABA-A reseptörü inhibisyonundan kaynaklanır. Bu nedenle nöbetlerin sodyum kanallarına etki eden antiepileptik ilaçlar, özellikle fenitoin yerine, GABA-A reseptörleri üzerinde etkili olan benzodiazepinlerle tedavi edilmesi mantıklıdır. İlaça bağlı nöbetlerin çeşitli hayvan modellerinden elde edilen veriler ve klinik deneyim bu yaklaşımı desteklemektedir (50). Benzodiazepinlerin etkisiz olduğu alışılmadık bir durumda, nöbetleri kontrol etmek için barbitüratlar kullanılabilir. Bununla birlikte, kan basıncı üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle ikinci basamak tedavi olarak kabul edilirler. Son olarak, hem GABA reseptörleri hem de NMDA reseptörleri üzerinde etkili olan propofol kullanılabilir (50).

Levetirasetam, ilaca bağlı nöbetlerin yönetimi için önerilmiştir ve küçük retrospektif vaka serilerinde TCA doz aşımını takiben etkinliğinin kanıtı bulunmuştur (50,51). Sınırlı veriler göz önüne alındığında, genellikle levetirasetam önerilmemektedir, ancak diğer tüm girişimlere yanıt vermeyen durumlarda kullanılabilir.

IX.B. Gastrointestinal dekontaminasyon: Hava yolu, solunum ve dolaşım sağlandıktan sonra, dikkat gastrointestinal dekontaminasyona çevrilebilir. Bağırsak tıkanıklığı, ileus veya perforasyondan şüphelenilmedikçe, alımından sonraki iki saat içinde başvuran hastalarda 1 g/kg aktif kömür (maksimum doz 50 g) ile tedavi önerilmektedir. Sedasyon uygulanan ve hava yolunu koruyamayan hastalarda, önce trakeal entübasyon yapılmadıkça kömür verilmemelidir. Ancak trakeal entübasyon sadece kömür vermek amacıyla yapılmamalıdır (52,53).

Genel bir kural olarak, tüm barsak irrigasyonunu veya çok dozlu kömürü önermiyoruz çünkü bunların sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir. Artmış vagal tonusa bağlı aritmilerin varlığında gastrik lavaj kontrendike olabilir.

IX.C. Dirençli toksisitenin yönetimi: Sodyum bikarbonat, TCA zehirlenmesine bağlı antiaritmik veya hipotansiyon tedavisinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Sodyum bikarbonat ve diğer ilk resüsitatif önlemlerin etkisiz kaldığı nadir durumlarda, çeşitli alternatif tedaviler mevcuttur. Bunlar, kaçınılması gereken birkaç önerilen tedavi ile birlikte aşağıda açıklanmaktadır.

Sodyum bikarbonat tedavisinin ne zaman başarısız olduğunu ve ek tedavi verilmesi gerektiğini belirlemek için net, belirlenmiş kriterler yoktur. Makul bir yaklaşım, yukarıda açıklandığı gibi iki ayrı bolus dozu ve bir sodyum bikarbonat infüzyonu ile yeterli alkalileştirmeyi içeren sodyum bikarbonat tedavisine rağmen geniş bir QRS aralığı ile hipotansif kalan herhangi bir hastaya ek tedaviler vermeye başlamaktır. Dirençli toksisite nadir olduğundan ve hastanın tedavisinin zor olacağını düşündürdüğünden, bu gibi durumlarda bir tıbbi toksikolog veya zehir kontrol merkezi ile konsültasyonu önerilmektedir.

IX.D. Refrakter Hipotansiyon Tedavisi

Vazopresörler: Sodyum bikarbonat ve agresif IV sıvı resüsitasyon tedavisine dirençli hipotansiyonu olan hastalarda endikedir. Doğrudan etkili alfa adrenerjik agonistler (örn. norepinefrin veya fenilefrin), TCA'ların alfa adrenerjik antagonist etkilerine karşı koydukları için tercih edilir. Seçilen vazopresör IV infüzyona uygun şekilde titre edilir.

TCA ile zehirlenmiş hastalarla ilgili küçük bir retrospektif çalışma, daha önce dopamin infüzyonuna yanıt vermeyen hastalar da dahil olmak üzere, norepinefrin infüzyonuna evrensel bir yanıt olduğunu göstermiştir (54).

Hipertonik (yüzde 3) Salin: Hipertonik salinin yalnızca hipotansiyonun sodyum bikarbonat ve agresif sıvı resüsitasyonu dahil diğer tüm birinci basamak tedavilere dirençli olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir. Arteriyel pH ile belirlenen yeterli alkalileştirmenin ardından kararsız kalan ve agresif IV sıvı resüsitasyonuna ve doğrudan etkili bir vazopresör (örn., norepinefrin) tedavisine rağmen hipotansiyonu düzelmeyen hastalar hipertonik salin ile tedavi edilebilir. 100 mL IV bolus yüzde 3 salin verilir; Semptomlar devam ederse, on dakikalık aralıklarla iki doz daha verilebilir. İlave hipertonik salin verilmemeli ve serum sodyum konsantrasyonu izlenmelidir.

Bazı toksikologlar, sodyum bikarbonat tedavisine bir alternatif olarak hipertonik (yüzde 3) salini savunmaktadır. Bununla birlikte, etkinliği hakkındaki

raporlar çelişkilidir ve sodyum bikarbonata göre net bir faydası yoktur. Hipertonik salin tedavisi hipotansiyonu iyileştirir, ancak bir vaka raporu dışında aritmileri iyileştirdiğine dair çok az kanıt vardır (55).

IX.E. Refrakter Aritmi Tedavisi

Magnezyum: TCA zehirlenmesi için birinci basamak tedavi olarak magnezyum önerilmemektedir ancak aritmisi sodyum bikarbonata yanıt vermeyen hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Bu ortamda magnezyum için standart doz önerileri yoktur. Makul bir yaklaşım, hasta kardiyak arrestte ise 1 ila 2 g 15 dakikada veya daha hızlı vermektir. Randomize bir çalışma, birkaç vaka raporu ve hayvan çalışmaları, TCA zehirlenmesinin neden olduğu ancak sodyum bikarbonat tedavisine dirençli aritmilerin kontrolüne yardımcı olmak için IV magnezyum kullanımını desteklemektedir (56-58). TCA zehirlenmesi olan 72 hastayla yapılan randomize bir çalışmada, sodyum bikarbonat tedavisine ek olarak magnezyum ile tedavi edilenler, tek başına sodyum bikarbonat ile tedavi edilenlere göre daha düşük ölüm oranı yaşamışlardır (59).

Lidokain (Sınıf IB): Bazı cesaret verici sonuçlarla TCA zehirlenmesini tedavi etmek için kullanılmıştır, ancak birinci basamak tedavi olarak rutin kullanımı savunulmamaktadır (60,61). Lidokainin yalnızca sodyum bikarbonat tedavisi etkisiz olduğunda (yani, aritmi devam ettiğinde) düşünülmesi önerilmektedir. Lidokain gerekirse, bolus dozu (1 ila 1.5 mg/kg IV) ve ardından infüzyon (1 ila 4 mg/dakika) dahil olmak üzere standart antiaritmik dozlar önerilir. Başka bir Sınıf IB ajanı olan fenitoin, TCA zehirlenmesinde çalışılmıştır ancak kullanımı tartışmalıdır ve genellikle önerilmez.

IX.F. Şiddetli Hemodinamik İnstabilite ve Yaklaşan Kalp Durmasında Tedavi

Lipid emülsiyonu: Lipid emülsiyonu, TCA'lar dahil olmak üzere aşırı dozda lipofilik ilaçların aktivitesine karşı koymak için kullanılmıştır (62-66). IV lipid emülsiyon tedavisinin mekanizması, kanıtları, dozu ve yan etkileri ayrı ayrı ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Net endikasyonlar belirlenmemiş olsa da, sodyum bikarbonat dahil olmak üzere standart tedavilere yanıt vermeyen ve kararsız kalan TCA aşırı dozu olan hastalarda ve kardiyak arrest geçiren hastalarda lipid tedavisi kullanılabilir. Lipid tedavisine başlamadan önce mümkünse bir tıbbi toksikolog veya zehir kontrol merkezi ile görüşülmesi önerilir.

En yaygın olarak bildirilen dozlama protokolü, bir dakikada verilen yüzde 20'lik bir lipid emülsiyon çözeltisinin 1 ila 1,5 mL/kg'lık bir IV bolusudur. Aynı doz, toplam üç bolus dozu olmak üzere her üç ila beş dakikada bir kardiyak arrest vakalarında tekrarlanabilir. İlk bolusu takiben hemodinamik düzelme sağlanana kadar dakikada 0,025 mL/kg hızında infüzyona başlanır. Hemodinamik instabilitenin devam etmesi durumunda, o saat boyunca maksimum 8 mL/kg ve 24 saatlik bir aralıkta 12,5 mL/kg dozla infüzyona bir saat devam edilebilir. Büyük miktarlarda lipid yanlışlıkla hızlı bir şekilde uygulanabileceğinden, uygun doza uyulmasına özen gösterilmelidir.

IX.G. Diğer Potansiyel Tedaviler

Kalp Pili: TCA zehirlenmesinde nadiren kullanılmasına rağmen, imipramin alımını takiben olağandışı bir kavşak bradikardisi vakasında kardiyak pacing başarılı bir şekilde kullanılmıştır (67).

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO): TCA aşırı dozundan sonra venoarteriyel (VA) ECMO ile iyileşen refrakter hipotansiyonu olan hastaların vaka raporları vardır (68).

IX.H. Yararsız ve Kontrendike Tedaviler

Geliştirilmiş eliminasyon: Birkaç vaka raporu, plazma değişimi ve kömür hemoperfüzyonu dahil olmak üzere TCA toksisitesi için çeşitli tedavilerin başarılı bir şekilde kullanıldığını açıklamaktadır (69-72). Bununla birlikte, bunlar genellikle münferit vakalardır ve etkinliğin yanı sıra birlikte alınan maddelerin dahil olup olmadığını belirlemek zordur. Genel olarak, ilaç eliminasyonunu artırmaya yönelik müdahalelerin, TCA'ların büyük dağılım hacmi nedeniyle etkili olma olasılığı yoktur ve plazma değişimi ve hemoperfüzyon önerilmemektedir (73).

İlaçlar: Flumazenil, bilinen veya şüphelenilen TCA kullanımı olan hastalarda kontrendikedir. TCA'ları ve benzodiazepinleri akut olarak birlikte tüketen hastalarda flumazenil, nöbet eşiğini düşürebilir. Kronik olarak benzodiazepin kullanan izole TCA alımı olan hastalarda flumazenil, benzodiazepin yoksunluğu nöbetlerini indükleyebilir.

TCA zehirlenmesi olan bazı hastalarda belirgin antikolinerjik toksisiteye rağmen, TCA toksisitesi durumunda kardiyak arrest ile ilişkili olduğu için fizostigmin kontrendikedir (40).

Lidokain ve magnezyum (yukarıda tartışılan) haricinde, endişeler, TCA zehirlenmesi durumunda tüm antiaritmik ilaç sınıflarının kullanımını kapsamaktadır. Sınıf IA (örn. prokainamid) ve Sınıf IC ajanları (örn. flekainid),

TCA'ların neden olduğu etkiye benzer bir etki olan hızlı sodyum kanallarını inhibe ettikleri için kontrendikedir. Sınıf III ajanlar (örn. amiodaron) bu ortamda yeterince çalışılmamıştır ve bu ilaçlarla ilişkili QTc uzaması onları potansiyel olarak tehlikeli hale getirir. Lidokain gibi bir Sınıf IB ajan olmasına rağmen, fenitoin genellikle TCA zehirlenmesi durumunda önerilmez.

X. Pediatrik Hususlar

Pediyatrik popülasyondaki TCA zehirlenmesi genellikle yetişkinlerdekine benzer bir seyir izler ve yukarıda belirtilen değerlendirme ve tedavi önerileri geçerlidir.

XI. Taburculuk ve Yatış

Mental durumunda değişiklik, hipotansiyon, kardiyak iletim anormallikleri veya nöbetleri olan hastalar yoğun bakım ünitesine kabul edilmelidir. İzole taşikardi gibi hafif semptomları olan ve birkaç saatlik gözlemlerde iletim anormallikleri (yani QRS <100 msn) olmayan hastalar, kardiyak izleme ile yoğun olmayan bir bakım ortamına kabul edilebilir. EKG'de ileti anormalliği göstermeyen ve akut bakım ortamında en az altı saat izlenen asemptomatik hastalar güvenle taburcu edilebilir veya değerlendirilmek üzere bir psikiyatri servisine nakledilebilir.

XII. Kaynaklar

1. Kuhn, R. (1958). The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *American Journal of Psychiatry*, 115(5), 459-464.
2. Lehmann, H. E., Cahn, C. H., & De Verteuil, R. L. (1958). The treatment of depressive conditions with imipramine (G 22355). *Canadian Psychiatric Association Journal*, 3(4), 155-164.
3. Hirsch, M., & Birnbaum, R. J. (2012). Tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. *UpToDate, Bassow, DS (Ed), UpToDate Waltham, MA*.
4. Salhanick, S. D., Traub, S. J., & Grayzel, J. (2014). Tricyclic antidepressant poisoning. *UpToDate*. <http://www.uptodate.com/contents/tricyclic-antidepressant-poisoning>, 1-31.
5. Franssen, E. J. F., Kunst, P. W. A., Bet, P. M., van Schijndel, R. S., Van Loenen, A. C., & Wilhelm, A. J. (2003). Toxicokinetics of nortriptyline and amitriptyline: two case reports. *Therapeutic drug monitoring*, 25(2), 248-251.
6. Lynch, R. (2002). Tricyclic antidepressant overdose. *Emergency medicine journal*, 19(6), 596-596.
7. Kerr, G. W., McGuffie, A. C., & Wilkie, S. (2001). Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emergency Medicine Journal*, 18(4), 236-241.
8. Jarvis, M. R. (1991). Clinical pharmacokinetics of tricyclic antidepressant overdose. *Psychopharmacology bulletin*, 27(4), 541-550.
9. Spiker, D. G., & Biggs, J. T. (1976). Tricyclic antidepressants: Prolonged plasma levels after overdose. *Jama*, 236(15), 1711-1712.
10. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. (2008) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*, 22, 343.
11. Glassman, A. H. (1984). Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Annual review of medicine*, 35, 1, 503-11.
12. Pentel, P. A. U. L., & Benowitz, N. E. A. L. (1984). Efficacy and mechanism of action of sodium bicarbonate in the treatment of desipramine toxicity in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 230(1), 12-19.

13. Merigian, K. S., Hedges, J. R., Kaplan, L. A., Roberts, J. R., Stuebing, R. C., Pesce, A., & Rashkin, M. C. (1991). Plasma catecholamine levels in cyclic antidepressant overdose. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 29(2), 177-190.
14. Biggs, J. T., Spiker, D. G., Petit, J. M., & Ziegler, V. E. (1977). Tricyclic antidepressant overdose: incidence of symptoms. *Jama*, 238(2), 135-138.
15. Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleve Clin J Med*, 2000; 67:704.
16. Liebelt, E. L., & Francis, P. D. (2011). Cyclic antidepressants. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 9, 1049-60.
17. Callaham, M. (1985). Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: implications for management. *Annals of emergency medicine*, 14(1), 1-9.
18. Shannon, M., Merola, J., & Lovejoy Jr, F. H. (1988). Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. *The American journal of emergency medicine*, 6(5), 439-442.
19. Goldberg, R. J., Capone, R. J., & Hunt, J. D. (1985). Cardiac complications following tricyclic antidepressant overdose: issues for monitoring policy. *JAMA*, 254(13), 1772-1775.
20. Olson, K. R., Kearney, T. E., Dyer, J. E., Benowitz, N. L., & Blanc, P. D. (1994). Seizures associated with poisoning and drug overdose. *The American journal of emergency medicine*, 12(3), 392-395.
21. Citak, A., Soysal, D. D., Ueysel, R., Karaböcüoğlu, M., & Uzel, N. (2006). Seizures associated with poisoning in children: tricyclic antidepressant intoxication. *Pediatrics international*, 48(6), 582-585.
22. Niemann, J. T., Bessen, H. A., Rothstein, R. J., & Laks, M. M. (1986). Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *The American journal of cardiology*, 57(13), 1154-1159.
23. Brahmi, N., Thabet, H., Kouraichi, N., Driss, I., & Amamou, M. (2007). Brugada syndrome and other cardiovascular abnormalities related to tricyclic antidepressants and related drugs intoxication. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*, 100(1), 28-33.

24. Bebarta, V. S., & Waksman, J. C. (2007). Amitriptyline-induced Brugada pattern fails to respond to sodium bicarbonate. *Clinical Toxicology*, 45(2), 186-188.
25. Harrigan, R. A., & Brady, W. J. (1999). ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *The American journal of emergency medicine*, 17(4), 387-393.
26. Boehnert, M. T., & Lovejoy Jr, F. H. (1985). Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *New England Journal of Medicine*, 313(8), 474-479.
27. Foulke, G. E., & Albertson, T. E. (1987). QRS interval in tricyclic antidepressant overdosage: inaccuracy as a toxicity indicator in emergency settings. *Annals of emergency medicine*, 16(2), 160-163.
28. Buckley, N. A., O'Connell, D. L., Whyte, I. M., & Dawson, A. H. (1996). Interrater agreement in the measurement of QRS interval in tricyclic antidepressant overdose: implications for monitoring and research. *Annals of emergency medicine*, 28(5), 515-519.
29. Liebelt, E. L., Ulrich, A., Francis, P. D., & Woolf, A. (1997). Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. *Critical care medicine*, 25(10), 1721-1726.
30. Liebelt, E. L., Francis, P. D., & Woolf, A. D. (1995). ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Annals of emergency medicine*, 26(2), 195-201.
31. Martin Caravati, E., & Bossart, P. J. (1991). Demographic and electrocardiographic factors associated with severe tricyclic antidepressant toxicity. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 29(1), 31-43.
32. Wolfe, T. R., Caravati, E. M., & Rollins, D. E. (1989). Terminal 40-ms frontal plane QRS axis as a marker for tricyclic antidepressant overdose. *Annals of emergency medicine*, 18(4), 348-351.
33. Petit, J. M., Spiker, D. G., Ruwitch, J. F., Ziegler, V. E., Weiss, A. N., & Biggs, J. T. (1977). Tricyclic antidepressant plasma levels and adverse effects after overdose. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 21(1), 47-51.
34. Spiker, D. G., Weiss, A. N., Chang Jr, S. S., Ruwitch, J. F., & Biggs, J. T. (1975). Tricyclic antidepressant overdose: clinical presentation and plasma levels. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 18(5part1), 539-546.

35. Chattergoon, D. S., Verjee, Z., Anderson, M., Johnson, D., McGuigan, M. A., Koren, G., & Ito, S. (1998). Carbamazepine interference with an immune assay for tricyclic antidepressants in plasma. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 36(1-2), 109-113.
36. Fleischman, A., & Chiang, V. W. (2001). Carbamazepine overdose recognized by a tricyclic antidepressant assay. *Pediatrics*, 107(1), 176-178.
37. Hendrickson, R. G., & Morocco, A. P. (2003). Quetiapine cross-reactivity among three tricyclic antidepressant immunoassays. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 41(2), 105-108.
38. Sloan, K. L., Haver, V. M., & Saxon, A. J. (2000). Quetiapine and false-positive urine drug testing for tricyclic antidepressants. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 148-a.
39. Sharma, A. N., Hexdall, A. H., Chang, E. K., Nelson, L. S., & Hoffman, R. S. (2003). Diphenhydramine-induced wide complex dysrhythmia responds to treatment with sodium bicarbonate. *The American journal of emergency medicine*, 21(3), 212-215.
40. Pentel, P., & Peterson, C. D. (1980). Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Annals of emergency medicine*, 9(11), 588-590.
41. Hoffman, J. R., Votey, S. R., Bayer, M., & Silver, L. (1993). Effect of hypertonic sodium bicarbonate in the treatment of moderate-to-severe cyclic antidepressant overdose. *The American journal of emergency medicine*, 11(4), 336-341.
42. Bruccoleri, R. E., & Burns, M. M. (2016). A literature review of the use of sodium bicarbonate for the treatment of QRS widening. *Journal of Medical Toxicology*, 12, 121-129.
43. Blackman, K., Brown, S. G., & Wilkes, G. J. (2001). Plasma alkalization for tricyclic antidepressant toxicity: a systematic review. *Emergency Medicine*, 13(2), 204-210.
44. Sasyniuk, B. I., & Jhamandas, V. (1984). Mechanism of reversal of toxic effects of amitriptyline on cardiac Purkinje fibers by sodium bicarbonate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 231(2), 387-394.
45. Sasyniuk, B. I., Jhamandas, V., & Valois, M. (1986). Experimental amitriptyline intoxication: treatment of cardiac toxicity with sodium bicarbonate. *Annals of emergency medicine*, 15(9), 1052-1059.

46. McCabe, J. L., Cobaugh, D. J., Menegazzi, J. J., & Fata, J. (1998). Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. *Annals of emergency medicine*, 32(3), 329-333.

47. Brown, T. C. K. (1976). Tricyclic antidepressant overdosage. *Clinical Toxicology*, 9(2), 255-272.

48. Brown, T. C. K. (1976). Sodium bicarbonate treatment for tricyclic antidepressant arrhythmias in children. *Medical Journal of Australia*, 2(10), 380-382.

49. Pai, K., Buckley, N. A., Isoardi, K. Z., Isbister, G. K., Becker, T., Chiew, A. L., ... & Chan, B. S. (2022). Optimising alkalinisation and its effect on QRS narrowing in tricyclic antidepressant poisoning. *British journal of clinical pharmacology*, 88(2), 723-733.

50. Chen, H. Y., Albertson, T. E., & Olson, K. R. (2016). Treatment of drug-induced seizures. *British journal of clinical pharmacology*, 81(3), 412-419.

51. Lee, T., Warrick, B. J., Sarangarm, P., Alunday, R. L., Bussmann, S., Smolinske, S. C., & Seifert, S. A. (2018). Levetiracetam in toxic seizures. *Clinical Toxicology*, 56(3), 175-181.

52. Bosse, G. M., Barefoot, J. A., Pfeifer, M. P., & Rodgers, G. C. (1995). Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose. *The Journal of emergency medicine*, 13(2), 203-209.

53. Roy, T. M., Ossorio, M. A., Cipolla, L. M., Fields, C. L., Snider, H. L., & Anderson, W. H. (1989). Pulmonary complications after tricyclic antidepressant overdose. *Chest*, 96(4), 852-856.

54. Tran, T. P., Panacek, E. A., Rhee, K. J., & Foulke, G. E. (1997). Response to Dopamine vs Norepinephrine in Tricyclic Antidepressant-induced Hypotension. *Academic emergency medicine*, 4(9), 864-868.

55. McKinney, P. E., & Rasmussen, R. (2003). Reversal of severe tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity with intravenous hypertonic saline solution. *Annals of emergency medicine*, 42(1), 20-24.

56. Citak, A., Soysal, D. D., Üçsel, R., Karaböcüoğlu, M., & Uzel, N. (2002). Efficacy of long duration resuscitation and magnesium sulphate treatment in amitriptyline poisoning. *European Journal of Emergency Medicine*, 9(1), 63-66.

57. Knudsen, K., & Abrahamsson, J. O. N. A. S. (1994). Effects of magnesium sulfate and lidocaine in the treatment of ventricular arrhythmias in experimental amitriptyline poisoning in the rat. *Critical care medicine*, 22(3), 494-498.

58. Knudsen, K., & Abrahamsson, J. (1997). Magnesium sulphate in the treatment of ventricular fibrillation in amitriptyline poisoning. *European heart journal*, 18(5), 881-882.

59. Emamhadi, M., Mostafazadeh, B., & Hassanijrdehi, M. (2012). Tricyclic antidepressant poisoning treated by magnesium sulfate: a randomized, clinical trial. *Drug and chemical toxicology*, 35(3), 300-303.

60. Pentel, P. R., & Benowitz, N. L. (1986). Tricyclic antidepressant poisoning: management of arrhythmias. *Medical Toxicology*, 1(2), 101-121.

61. Mayron, R., & Ruiz, E. (1986). Phenytoin: does it reverse tricyclic-antidepressant-induced cardiac conduction abnormalities? *Annals of emergency medicine*, 15(8), 876-880.

62. Levine, M., Brooks, D. E., Franken, A., & Graham, R. (2012). Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics*, 130(2), e432-e438.

63. Blaber, M. S., Khan, J. N., Brebner, J. A., & McColm, R. (2012). "Lipid rescue" for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *The Journal of Emergency Medicine*, 43(3), 465-467.

64. Kiberd, M. B., & Minor, S. F. (2012). Lipid therapy for the treatment of a refractory amitriptyline overdose. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 14(3), 193-197.

65. Hendron, D., Menagh, G., Sandilands, E. A., & Scullion, D. (2011). Tricyclic antidepressant overdose in a toddler treated with intravenous lipid emulsion. *Pediatrics*, 128(6), e1628-e1632.

66. Boegevig, S., Rothe, A., Tfelt-Hansen, J., & Hoegberg, L. C. (2011). Successful reversal of life threatening cardiac effect following dosulepin overdose using intravenous lipid emulsion. *Clinical toxicology*, 49(4), 337-339.

67. Sert, A., Aypar, E., Odabas, D., & Aygul, M. U. (2011). Temporary cardiac pacemaker in the treatment of junctional rhythm and hypotension due to imipramine intoxication. *Pediatric cardiology*, 32, 521-524.

68. Upchurch, C., Blumenberg, A., Brodie, D., MacLaren, G., Zakhary, B., & Hendrickson, R. G. (2021). Extracorporeal membrane oxygenation use in

poisoning: a narrative review with clinical recommendations. *Clinical Toxicology*, 59(10), 877-887.

69. Kobayashi, K., Miyajima, M., Tanaka, T., Kumagai, K., Hirose, Y., Hori, Y., & Kinoshita, H. (2011). Tricyclic antidepressant overdose rescued by percutaneous cardiopulmonary support: report of two cases. *Chudoku Kenkyu: Chudoku Kenkyukai jun Kikanshi= The Japanese Journal of Toxicology*, 24(1), 46-50.

70. Kolsal, E., Tekin, I. Ö., Piskin, E., Aydemir, C., Akyüz, M., Cabuk, H., ... & Numanoglu, V. (2009). Treatment of severe amitriptyline intoxication with plasmapheresis. *Journal of Clinical Apheresis: The Official Journal of the American Society for Apheresis*, 24(1), 21-24.

71. Mutlu, M., Karagüzel, G., Bahat, E., Aksoy, A., Güven, B., Dilber, B., & Dilber, E. (2011). Charcoal hemoperfusion in an infant with supraventricular tachycardia and seizures secondary to amitriptyline intoxication. *Human & experimental toxicology*, 30(3), 254-256.

72. Sari, I., Turkcuer, I., Erurker, T., Serinken, M., Seyit, M., & Keskin, A. (2011). Therapeutic plasma exchange in amitriptyline intoxication: case report and review of the literature. *Transfusion and Apheresis Science*, 45(2), 183-185.

73. Yates, C., Galvao, T., Sowinski, K. M., Mardini, K., Botnaru, T., Gosselin, S., ... & EXTRIP workgroup. (2014, July). Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *In Seminars in dialysis*, 27, 4, 381-389.

74. <https://litfl.com/wp-content/uploads/2018/08/ECG-TCA-overdose-Sodium-Channel-Blocking-Agent-Toxicity.jpg>

BÖLÜM-5

Selektif Serotonin Reseptör İnhibitörleri (SSRI) ve Serotonin-Noradrenalin Reseptör İnhibitörleri (SNRI) Zehirlenmelerine Genel Yaklaşım

Dr. Kerem Sami KEYF¹

¹ Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, krmsmkyf@hotmail.com
ORCID:0009-0002-6212-3586

I.Giriş

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), depresyon tedavisi için 1980'lerin sonlarında tanıtıldı. Genellikle aşırı dozda trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) ve monoamin oksidaz inhibitörlerinden (MAOI'ler) çok daha güvenlidirler. Yaygın olarak kullanılan SSRI'lar arasında fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, sitalopram ve essitalopram bulunur. 2017'de, Amerika Birleşik Devletleri zehir merkezlerine bildirilen 57.254 tek maddeli toksik maruziyette, 167 önemli sonuçta ve yalnızca beş ölümden bir SSRI'dan bahsedilmiştir (1). SSRI kullanma insidansı istikrarlı bir şekilde artmıştır ve SSRI reçetelerindeki artışı yansıtmaktadır (2). SSRI zehirlenmesi nadiren serotonin sendromu, nöbetler, merkezi sinir sistemi (CNS) depresyonu veya çeşitli kardiyak anormallikler üretebilmesine rağmen, izole edilmiş SSRI yutulmaları genellikle hafif semptomlar üretir. Sitalopram ve essitalopram yapısal olarak diğer SSRI'lardan farklıdır ve aşırı dozda potansiyel olarak daha toksiktir.

II. Doz aşımının klinik özellikleri

Öykü: Klinisyenler aşağıdaki soruların yanıtlarını aramalıdır:

- Hangi ilaçlar yutuldu (ilaç formülasyonları, örneğin sürekli salım dahil)?
- Ne kadar yutuldu?
- Uyuşturucular ne zaman alındı?

Bu bilgiyi elde etmek için her türlü çaba gösterilmelidir, özellikle hasta mental durumdaki değişiklikler nedeniyle bir öykü sağlayamıyorsa.

Kasıtlı olarak ilacı yutan hastalar genellikle kazara maruz kalanlara göre daha fazla toksisite geliştirir, bu nedenle hastaya doğrudan niyetini sormak önemlidir. Doz aşımı hastasından elde edilen bilgiler güvenilir olmayabilir ve varsa doğrulama aranmalıdır. Hastadan, aile üyelerinden, arkadaşlardan, acil tıbbi hizmetler (EMS) personelinden ve polisten komorbid durumlar ve belirti ve semptomlar dahil olmak üzere ek öykü alınmalıdır.

III. Fizik Muayene

Hava yolu, solunum ve dolaşımın değerlendirilmesi ve stabilizasyonu ile başlar. Daha sonra, klinisyen olası herhangi bir toksidromu belirlemeye çalışmalıdır. Fizik muayenenin temel unsurları arasında yaşamsal belirtiler, zihinsel durum, gözbebeği boyutu, cilt kuruluğu ve rengi ve bağırsak sesleri yer alır.

Klinisyenler özellikle ajite, deliryum, hipertermi, terleme, hipertoni, hiperrefleksi, tremor, ayak bileği klonusu ve yavaş, sürekli, yatay göz hareketleri (oküler klonus olarak anılır) dahil olmak üzere serotonin toksisitesinin kanıtlarını aramalıdır. Nöromusküler bulgular genellikle alt ekstremitelerde daha belirgindir (3).

IV. SSRI Toksisitesine Genel Bakış

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) alımını diğer antidepresanlarla karşılaştıran birçok çalışma, SSRI'ların nadiren ölümlere veya ciddi sekillere neden olduğunu bulmuştur (4-8). SSRI'lar, trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) ve monoamin oksidaz inhibitörlerinden (MAOI'ler) önemli ölçüde daha az toksiktir. Örnek olarak, TCA alımlarının yüzde 31 ila 32'si, SSRI alımlarının yüzde 4 ila 6'sına kıyasla entübasyon gerektirir. Benzer şekilde, TCA alımlarının yüzde 31 ila 35'i, SSRI alımlarının yüzde 0 ila 6'sına kıyasla yoğun bakım ünitesine kabulü gerektirir (4,6,9). Bir çalışma, TCA'lar için 34.8 ve MAOI'ler için 20 ile karşılaştırıldığında, milyon SSRI reçetesi başına 1.6 ölüm insidansı bulmuştur (8).

SSRI'lar ile serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) arasındaki toksisitedeki potansiyel eşitsizliği not etmek de önemlidir. Venlafaksin gibi SNRI'ler, aşırı dozda daha büyük önemli toksisite ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. SSRI'lar (sitalopram ve essitalopram hariç) geniş bir terapötik pencereye sahiptir: günlük dozun 30 katına kadar yutulması tipik olarak hafif semptomlara neden olur veya hiç semptom göstermezken, günlük dozun 50 ila 75 katı kadar yutulması kusmaya, hafif merkezi sinir sistemine (CNS) depresyonuna veya tremorlara neden olabilir. Ölümün çoğu ya çok yüksek dozlarda (günlük dozun 150 katından fazla) veya etanol ya da benzodiazepinler gibi konjestanların varlığında rapor edilmiştir (10). Serotonin sendromu, izole SSRI alımlarından sonra nadiren ortaya çıkar, ancak karışık serotonerjik alım veya terapötik SSRI dozlamasında yapılan değişiklikler sonrasında ciddi epizotlar meydana gelebilir. İzole SSRI alımının neden olduğu serotonin sendromu şiddetli olma eğilimindedir. SSRI yutmalarının nöbetlere veya ciddi CNS depresyonuna neden olma olasılığı düşüktür (4,9). SSRI doz aşımalarının yüzde 1 ila 2'sinde nöbetlerin meydana geldiği kaydedilmiştir, ancak bunlar tipik olarak kısa sürelidir ve kendi kendini sınırlar (9). Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri zehir merkezi verilerine göre nöbet, izole sitalopram doz aşımının nispeten yaygın bir sonucudur (11). SSRI'ların önemli kardiyotoksisitesi yoktur. TCA'lardan farklı olarak, tipik olarak QRS uzaması veya ventriküler aritmilerle ilişkili değildirler. 469 izole SSRI alımının gözden geçirilmesinde, vakaların yüzde 8'inde bradikardi ve yüzde 15'inde taşikardi meydana gelmiştir

(9). Yapısal olarak diğer SSRI'lardan farklı olan sitalopram en kardiyotoksik olanıdır; yutulması düzeltilmiş QT (QTc) aralığının uzamasıyla ilişkilidir ve bu da hastayı torsade de pointes'e yatkın hale getirebilir (Essitalopram alımı da benzer kardiyotoksisiteye neden olabilir.

SSRI'ların muskarinik, histaminik veya adrenerjik reseptör antagonizması çok az olduğundan veya hiç olmadığından, tipik olarak antikolinergik semptomlara, belirgin sedasyona veya hipotansiyona neden olmazlar.

Terapötik dozlamada, SSRI'lar (özellikle paroksetin), büyük olasılıkla uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) yoluyla hiponatremiye neden olabilir (12-14). Yaşlı yetişkinler bu komplikasyon için en büyük risk altında görünmektedir.

V. Serotonin Sendromu

Serotonin sendromu veya toksisitesi, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin aşırı uyarılmasının neden olduğu otonomik dengesizlik, zihinsel durum değişikliği ve artmış nöromusküler tonusun klinik bir takım yıldızıdır. "Serotonin toksisitesi" terimi, kendisini bir serotonin toksidromu olarak gösteren aşırı serotonin aktivasyonunu ifade eder. "Serotonin sendromu" terimi ayrıca orta ila şiddetli serotonin toksisitesini tanımlamak için kullanılır. Tipik olarak iki veya daha fazla serotonerjik ilacın kombinasyonundan kaynaklanır. Tarihsel olarak, MAO inhibitörleri çoğu vakaya neden olmuştur, ancak SSRI etkileşimleri çok daha yaygın hale gelmiştir. Serotonin sendromu sıklıkla yeni bir serotonerjik ajanın eklenmesinden birkaç gün ila bir hafta sonra veya bir serotonerjik ajanın dozu artırıldıktan sonra ortaya çıkar (2,15). SSRI doz aşımı olan hastalarda yüzde 10 ila 14 oranında serotonin sendromu insidansı vardır, ancak bunların çoğu hafif belirtilerdir (4,9). 469 izole edilmiş SSRI alımının incelendiği bir çalışmada, sertralin, paroksetin ve fluvoksamin, büyük olasılıkla bir serotonin sendromuna neden olmuştur (9). Serotonin toksisitesini teşhis etmek için klinik bulguların spektrumu, spontan veya indüklenebilir kas klonusu, oküler klonus, ajitasyon, terleme, titreme, hiperrefleksi, kas sertliği ve hipertermiyi içerir. Sendrom, geniş bir toksisite yelpazesi gösterebilir ve prognoz, klinik bulgularla ilişkilidir. Şiddetli hastalığı olan hastalarda akut hipertermi (merkezi sıcaklık >41.1°C), hipertansiyon, taşikardi, ajite deliryum ve kas sertliği gelişebilir. Agresif müdahale derhal başlatılmazsa, bu hastalarda rabdomiyoliz, metabolik asidoz, böbrek yetmezliği, nöbetler, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve şok gelişebilir. Aşırı serotonin aktivasyonunun belirti ve semptomlarının çoğu, başka koşullarda veya yutmalarda da mevcuttur ve birkaçı, serotonin toksisitesi için yeterince spesifiktir (örneğin, bacak hiperrefleksi ve klonus).

VI. Tanı

Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) zehirlenmesinin tanısı, anamnez ve klinik tablo temelinde klinik olarak konur. Serum ilaç konsantrasyonları genellikle SSRI zehirlenmesini değerlendirmede yardımcı değildir ve çoğu hastane klinik laboratuvarında rutin olarak bulunmaz. SSRI zehirlenmesi seyrek olarak serotonin sendromu, nöbetler, merkezi sinir sistemi (CNS) depresyonu veya kardiyak iletim anormalliklerine neden olabilir de, izole edilmiş SSRI yutulması genellikle yalnızca hafif semptomlar üretir.

VII. Ayırıcı Tanı

İzole bir seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) alımında önemli toksisite olası değildir. Bir hasta, hasta veya komada görünüyorsa, konjestan veya altta yatan toksik olmayan bir durumla zehirlenmenin sorumlu olması daha olasıdır. Zehirli hasta ve komadaki hastanın teşhisi ayrı ayrı incelenir.

VIII. Laboratuvar Değerlendirmesi

Spesifik serum ilaç konsantrasyonları, seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) alımlarının değerlendirilmesinde veya yönetilmesinde genellikle yardımcı olmaz. Örnek olarak, antidepresan doz aşımı ile ilgili bir çalışma, fluoksetin seviyeleri ile mental durum arasında bir ilişki bulmazken, fluvoksamin doz aşımı ile ilgili bir çalışma, ilaç seviyeleri ile semptom şiddeti arasında bir ilişki bulamamıştır (16,17).

SSRI yutulması durumunda, rutin laboratuvar değerlendirmesi olası konjestanları hedeflemeli ve aşağıdakileri içermelidir:

-Akıl durumundaki herhangi bir değişikliğin nedeni olarak hipoglisemiye ekarte etmek için parmak ucu glikozu bakılmalıdır.

-Asetaminofen ve salisilat konsantrasyonları bu yaygın birlikte alımları ortadan kaldırır.

-Etanol konsantrasyonu; etanol birlikte alımı daha şiddetli toksisite ile ilişkilidir.

-Elektrokardiyogram (EKG), QRS'yi veya düzeltilmiş QT (QTc) aralıklarını etkileyen ilaçlarla iletim sistemi zehirlenmesini ortadan kaldırmak için gereklidir.

-Metabolik asidozu taramak için serum bikarbonat seviyesi

-Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi

Artan kas tonusu veya hipertermi ile serotonin sendromu gelişen hastalarda aşağıdaki laboratuvar bilgileri alınmalıdır:

-Rabdomiyolizi değerlendirmek için kreatin kinaz ve idrar miyoglobini

-Böbrek hasarını değerlendirmek için serum kreatinin

-Karaciğer hasarını değerlendirmek için serum aminotransferaz konsantrasyonları

-Yaygın intravasküler pıhtılaşmayı (DIC) değerlendirmek için pıhtılaşma çalışmaları (yani, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), trombosit sayısı, D-dimer

-Metabolik asidozu değerlendirmek için venöz veya arteriyel kan gazı

IX. Yönetim

Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) zehirlenmesinin acil durum yönetimini kolaylaştırmak için bir özet tablo sağlanmıştır. Çoğu SSRI alımı minimum düzeyde toksisite geliştirdiğinden veya hiç toksisite oluşturmadiğinden, yönetimin geniş amacı destekleyici bakım sağlamak ve potansiyel olarak gereksiz ve zararlı müdahaleleri en aza indirmek olmalıdır. Meperidin gibi serotonin agonistlerinden, daha kötü toksisiteyi hızlandırmamak için SSRI kullanan hastalarda veya serotonin sendromu olanlarda kaçınılmalıdır. SSRI alımı olan çoğu hasta, yalnızca destekleyici bakımla iyi sonuçlara sahiptir. Aseptomatik olan küçük, kazara maruz kalma kurbanları evde gözlemlenebilir.

Hava yolu, solunum ve dolaşım: Tıkanmış ve hava yolunu koruyamayan hastalarda hava yolu endotrakeal entübasyon ile güvence altına alınmalıdır. Hipoventilasyon, hipoperfüzyon ve kararsız aritmiler, standart ileri kardiyak yaşam desteği (ACLS) protokollerine göre erken ele alınmalıdır.

Nöbetler: Nöbetler tipik olarak lorazepam veya diazepam gibi benzodiazepinlerle tedaviye yanıt verir.

Dekontaminasyon: Hasta yuttuktan hemen sonra başvurursa ve mental durum değişikliği veya kusma gibi kontrendikasyonları yoksa, gastrointestinal dekontaminasyon için tek doz aktif kömür uygulanmalıdır. Tipik doz yetişkinlerde 50 g ve çocuklarda 1 g/kg'dır. Kömür dekontaminasyonundan en büyük fayda, yutulduktan sonraki bir ila iki saat içinde verilirse ortaya çıkar (18). Sertralin doz aşımı ile ilgili bir farmakokinetik çalışmada, tek doz aktif kömürün, alımdan dört saat sonrasına kadar klirensi artırdığı bulunmuştur (19). SSRI alımlarının tipik iyi huylu seyri göz önüne alındığında, aktif kömür, içmeyi reddeden bir hastaya zorla (nazogastrik tüp yoluyla) verilmemelidir.

Retrospektif gözlemsel çalışmalarda, sitalopram ve essitalopram doz aşımında tek doz aktif kömür, daha düşük oranda düzeltilmiş QT (QTc) aralığı uzaması ile ilişkilendirilmiştir (20,21).

SSRI'ların hızlı absorpsiyonu nedeniyle, çok dozlu kömür veya magnezyum sitrat veya sorbitol gibi kömür katkı maddelerinin rolü yoktur. Önce endotrakeal entübasyon yapılmadıkça, sedasyon uygulanan ve hava yolunu koruyamayan hastalarda kömür verilmemelidir. Ancak endotrakeal entübasyon sadece kömür vermek amacıyla yapılmamalıdır. Hemodiyaliz gibi ekstrakorporeal uzaklaştırma tekniklerinin rolü yoktur çünkü SSRI'lar yüksek oranda serum proteinlerine bağlanır.

Serotonin sendromu: Serotonin sendromu geliştiren hastalar, destekleyici bakım, rahatsız edici ajanın kesilmesi ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak siproheptadin gibi bir serotonin antagonisti ile tedavi edilir. Kas sertliği ve 41°C'nin üzerinde bir merkezi sıcaklığı geliştiren şiddetli serotonin sendromu vakaları, komplikasyonları önlemek için nöromusküler paralizi, endotrakeal entübasyon ve harici soğutma ile agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Serotonin sendromunun tam bir tartışması başka bir yerde bulunur.

QTc aralığı uzaması: SSRI alımı ve uzamış QTc aralığı olan tüm hastalar bir kardiyak monitöre yerleştirilmeli ve aralığın uzamaya devam etmediğinden emin olmak için seri elektrokardiyogramları (EKG'ler) çekilmelidir. Makul bir yaklaşım, alınan ajan QRS uzamasına neden olabileceksen bir saat sonra ve QTc uzaması endişesi devam ediyorsa dört ila altı saat sonra tekrar EKG çekmektir. EKG'ler yalnızca bir ritim bozukluğuna yatkınlığın belirlenmesine yardımcı olduğundan, bu süre boyunca hasta, ritim bozukluğu gelişimini dışlamak için bir kardiyak monitörde kalmalıdır.

Uzamış bir QTc aralığı, nadiren de olsa potansiyel olarak yaşamı tehdit eden monomorfik ventriküler taşikardi veya fibrilasyona dönüşebilen aralıklı bir ventriküler ritim bozukluğu olan torsades de pointes'e yatkınlık sağlar. Sonraki herhangi bir EKG'de QTc öncekinden daha uzunsa, hasta kardiyak monitörde kalmalı ve dört ila altı saat içinde başka bir EKG çekilmelidir. Bu özellikle sitalopram gibi kardiyotoksik metabolitleri olan ajanlar için önemlidir.

QTc aralığı önemli ölçüde uzarsa (560 msn'den fazla) ve diğer ilgili belirtiler mevcutsa (örn. sık erken ventriküler kasılmalar) veya magnezyum tedavisi başlanırsa, seri EKG'lere devam edilmelidir. QTc aralığı daraldıkça, aralık normale dönene kadar (440 msn'den az) her dört ila sekiz saatte bir EKG'ler alınabilir. Hastaneye kabul edilmeyecek olan hastaların taburcu edilmeden önce normal aralıklar gösteren son bir EKG'si olmalıdır. Torsades de pointes (torsades)

riskinin arttığını gösteren uyarı işaretleri şunları içerir; 560 ms'n'den büyük bir QTc aralığı, önceki torsades öyküsü, bradikardi, prematüre ventriküler komplekslerin/kasılmaların (PVC'ler; ayrıca prematüre ventriküler atımlar olarak da adlandırılır) sıklığında ve karmaşıklığında artış veya erken ventriküler depolarizasyonlar veya T dalgası üzerine düşen bir PVC (22). Bu bulgulardan herhangi biri olan hastalara torsades önlemek için magnezyum tedavisi verilmelidir. Erişkinlerde magnezyum sülfat dozu iki dakikada 2 g'dır ve ritm kesilmezse 10-15 dakika sonra tekrar edilebilir. Klinik etki varsa, QTc aralığı 500 milisaniyenin altına düşene kadar dakikada 2-10 mg magnezyum infüzyonu yardımcı olabilir.

Gözlem: Hastalar, asemptomatik iseler ve özellikle QTc'de uzama olmak üzere herhangi bir EKG değişikliği geliştirmemişlerse, dört ila altı saatlik bir gözlem süresinden sonra psikiyatriye sevk edilebilirler. Şiddetli toksisite açısından en yüksek riske sahip olduklarından, yoğun alımlar (yani, SSRI'nin günlük dozunun 150 katından fazla olanlar) 24 saatlik kardiyak izlem için kabul edilmelidir. Sitalopram ve essitalopram potansiyel olarak kardiyotoksik bir metabolite sahip olduğundan, bu tür alımları olan hastalara alımlarından en az altı saat sonra bir EKG çekilmelidir. Bu hastalarda herhangi bir QTc veya QRS uzaması belirtisi varsa, ilk EKG'ye göre artan bir QTc aralığı varsa veya bir aritmi yaşadıysa, EKG aralıkları normale dönene kadar kardiyak izlem ve gözlem için yatırılmalıdır.

SNRI ZEHİRLENMELERİNE YAKLAŞIM

I.Giriş

SNRI'ler veya seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, esas olarak venlafaksin ve desvenlafaksin formundadır. Aşırı dozda venlafaksin potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilir, nöbetlere ve kardiyotoksisiteye neden olabilir. Desvenlafaksin ile daha az deneyim vardır ve bu nedenle bu ilacın yönetimi ve risk değerlendirmesi şu anda venlafaksin'den tahmin edilmektedir, ancak daha az toksik etkiye sahip olması muhtemeldir. Toksik Mekanizma; hıza bağlı sodyum kanalı bloke etme aktivitesine sahip güçlü serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleridir.

II. Toksikokinetik (venlafaksin)

-%50'lik bir biyoyararlanım ile sonuçlanan, iyi absorbe edilmiş ancak kapsamlı ilk geçiş metabolizması

-Doruk plazma seviyeleri 6 – 8 saat

-Büyük Dağılım Hacmi 5 – 7 L/kg

-Suda çözünür ve daha az aktif metabolitlere hepatik metabolizma

-Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 15 saattir.

III. Resüsitasyon

Nöbetler: IV benzodiazepinler etki etmesi için her 5 dakikada bir kademeli olarak dozlanır (hafif bir sedasyon ve kalp atış hızının dakikada 100 atıma düşmesi hedeflenir).

Hastanın aritmi içinde olup olmadığını kontrol edin.

Lorazepam 0.1mg/kg maks. 4mg

Diazepam 0.15mg/kg maks 10mg

Midazolam 0.2mg/kg maks 10mg

Hipertermi (>39,5 santigrat derece): Bu, şiddetli serotonin toksisitesinin bir özelliğidir ve çoklu organ yetmezliğini önlemek için acil kontrol gerektirir. Tedavi paralizi, entübasyon, ventilasyon ve soğutmadır.

Venlafaksin doza bağlı risk değerlendirmesi:

<1,5 gram Nöbet riski < %5

<3 gram Nöbet riski %10

>3 gram Nöbet riski >%30

>4,5 gram Nöbet riski %100'e yaklaşır, hipotansiyon, minör QRS ve QT uzaması (23)

>7 gram Nöbet riski %100, hipotansiyon, sol ventrikül disfonksiyonu

Nöbetler: 16 saate kadar gecikebilir

Serotonin toksisitesi: Venlafaksin dozundan bağımsız olarak diğer serotinerjik ajanların yutulması durumunda yüksek serotonin toksisitesi riski.

Çocuklar: Kazara 12,5 mg/kg'ın altında yutulması önemli semptomlarla ilişkili değildir.

IV. Klinik özellikler

İlacın yan etkileri yutulduktan 12 – 16 saat sonrasına kadar gecikebilir (hipotansiyon ve sol ventrikül disfonksiyonu dahil). Bunlardan en çok görülenleri;

-Disfori

- Endişe
- Midriyazis
- Terlemek
- Titreme
- Klonus
- Dakikada 160 atıma kadar taşikardi
- Hipertansiyon

Nöbetler genellikle kısa sürelidir ve kendi kendini sınırlar. Koma, venlafaksin toksisitesinin bir özelliği değildir, bu nedenle mevcutsa başka nedenler aranmalıdır. Büyük doz aşımında rabdomiyoliz ve hipoglisemi bildirilmiştir. Toksikite genellikle 24 saat içinde düzelir.

V. Destekleyici Bakım

Ajitasyon ve Taşikardi: Artan anksiyete, terleme, titreme, taşikardi ve midriyazis, nöbet başlangıcının habercisi olabilir. Titre edilmiş benzodiazepin dozları etkilidir; diazepam 2,5 – 5 mg, her 5 dakikada bir IV, hafif bir sedasyon sağlanana ve kalp hızı dakikada 100 atıma düşene kadar güvenli kabul edilir.

VI. Gözlem

Toksikolojik Testler: 12 uçlu EKG, Biyogüvenlik Testleri, Parasetamol düzeyi

SNRI Spesifik olarak: <4,5 gramlık alımlar için, QRS ve QT'nin normal veya başlangıçta olması kaydıyla ilk 6 saatten sonra kardiyak izlem gerekli değildir. >4,5 gram için kardiyak izlem en az 12 saat kalmalıdır (24,26).

Rabdomiyolizi saptamak ve izlemek için CK düzeyleri bakılmalıdır. Dekontaminasyon: 4.5 gramdan fazla venlafaksin veya desvenlafaksin almış koopere hastalara, alımdan sonraki 2 saat içinde 50 gram aktif kömür verilebilir (25).

Aktif kömür, nöbet riski nedeniyle daha geç ortaya çıkan veya semptomları olan uyanık hastalarda kontrendikedir.

Gelişmiş Eliminasyon: Klinik olarak yararlı değildir.

Antidot: Kendi başına SNRI'ler için hiçbirisi mevcut değildir.

Serotonin toksisitesi: Benzodiazepinlere dirençli hafif ila orta şiddette serotonin toksisitesinde serotonin antagonistlerinin bir rolü olabilir. Hastanın şiddetli toksisitesi varsa, soğutma, entübasyon, ventilasyon ve nöromusküler

paralizi dahil olmak üzere agresif destekleyici bakım gerekli olacaktır. Bu durumda aşağıdaki spesifik serotonin antagonistlerini kullanmayın (27);

Sipoheptadin: Anti-seratonerjik etkili antihistaminik, ağızdan veya nazogastrik tüp yoluyla verilebilir. İlk dozdan sonra olumlu bir yanıt varsa 8 mg idame dozu verilebilir. 24 saat sonra durdurulmalıdır.

Olanzapin: 5 – 10 mg dil altı verilir.

Klorpromazin: 25 – 100 mg, 100 ml %0,9 salin içinde 60 dakikada verilir. Bununla birlikte, artan sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve antikolinerjik yan etkiler gibi yan etkiler yaygındır.

VII. Taburculuk ve Yatış

Tüm hastalar IV damar yolu ile en az 16 saat gözlenmelidir. Semptom olmadığında hastalar tıbbi olarak temiz sayılırlar. Bazı hastaların 24 saat sonrasına kadar gecikmiş nöbetleri olabileceğine dikkat edin.

Şiddetli venlafaksin zehirlenmesi veya serotonin toksisitesi, yoğun bakım ünitesi bakımı gerektirir.

VIII. Kaynaklar

1. Gummin, DD., Mowry, JB., Spyker, DA., et al. (2018). Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*, 56, 1213.
2. Townsend, E., Hawton, K., Harriss, L., Bale, E., & Bond, A. (2001). Substances used in deliberate self-poisoning 1985–1997: trends and associations with age, gender, repetition and suicide intent. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 36, 228-234.
3. Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112-1120.
4. Gaudins, A., Dowsett, R. P., & Liddle, C. (2002). The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. *Emergency Medicine*, 14(4), 440-446.
5. Mason, J., Freemantle, N., & Eccles, M. (2000). Fatal toxicity associated with antidepressant use in primary care. *British Journal of General Practice*, 50(454), 366-370.
6. Stoner, S. C., Marken, P. A., Watson, W. A., & Switzer, J. L. (1997). Antidepressant overdoses and resultant emergency department services: the impact of SSRIs. *Psychopharmacology bulletin*, 33(4), 667.
7. Henry, J. A., Alexander, C. A., & Sener, E. K. (1995). Relative mortality from overdose of antidepressants. *Bmj*, 310(6974), 221-224.
8. Buckley, N. A., & McManus, P. R. (2002). Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *Bmj*, 325(7376), 1332-1333.
9. Isbister, G. K., Bowe, S. J., Dawson, A., & Whyte, I. M. (2004). Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42(3), 277-285.
10. Barbey, J. T., & Roose, S. P. (1998). SSRI safety in overdose. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(15), 42.
11. Reichert, C., Reichert, P., Monnet-Tschudi, F., Kupferschmidt, H., Ceschi, A., & Rauber-Lüthy, C. (2014). Seizures after single-agent overdose with pharmaceutical drugs: analysis of cases reported to a poison center. *Clinical toxicology*, 52(6), 629-634.

12. Fabian, T. J., Amico, J. A., Kroboth, P. D., Mulsant, B. H., Reynolds Iii, C. F., & Pollock, B. G. (2003). Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 16(3), 160-164.

13. Movig, K. L., Leufkens, H. G., Lenderink, A. W., Van Den Akker, V. G., Hodiament, P. P., Goldschmidt, H. M., & Egberts, A. C. (2002). Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *British journal of clinical pharmacology*, 53(4), 363-369.

14. Nahshoni, E., Weizman, A., Shefet, D., & Pik, N. (2004). A case of hyponatremia associated with escitalopram. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(12), 2334.

15. Ganetsky, M., & Brush, D. E. (2005). Serotonin syndrome—what have we learned? *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 6(2), 103-108.

16. Phillips, S., Brent, J., Kulig, K., Heiligenstein, J., Birkett, M., & Antidepressant Study Group. (1997). Fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. *The Journal of emergency medicine*, 15(4), 439-445.

17. Garnier, R., Azoyan, P., Chataigner, D., Taroulet, P., Dellattre, D., & Efthymiou, M. L. (1993). Acute fluvoxamine poisoning. *Journal of international medical research*, 21(4), 197-208.

18. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, et al. American Academy of Clinical Toxicology, & European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. (2005). Position paper: single-dose activated charcoal. *Clinical Toxicology*, 43:61

19. Cooper, J. M., Duffull, S. B., Saiao, A. S., & Isbister, G. K. (2015). The pharmacokinetics of sertraline in overdose and the effect of activated charcoal. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(2), 307-315.

20. Isbister, G. K., Friberg, L. E., Stokes, B., Buckley, N. A., Lee, C., Gunja, N., ... & Duffull, S. B. (2007). Activated charcoal decreases the risk of QT prolongation after citalopram overdose. *Annals of emergency medicine*, 50(5), 593-600.

21. Van Gorp, F., Duffull, S., Hackett, L. P., & Isbister, G. K. (2012). Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of escitalopram in overdose and the effect of activated charcoal. *British journal of clinical pharmacology*, 73(3), 402-410.

22. Keren, A., & Tzivoni, D. (1991). Torsades de pointes: prevention and therapy. *Cardiovascular drugs and therapy*, 5, 509-513.

23. Howell, C., Wilson, A. D., & Waring, W. S. (2007). Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *British journal of clinical pharmacology*, 64(2), 192-197.

24. Isbister, G. K. (2009). Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *British journal of clinical pharmacology*, 67(5), 572-576.

25. Kumar, V. V. P., Oscarsson, S., Friberg, L. E., Isbister, G. K., Hackett, L. P., & Duffull, S. B. (2009). The effect of decontamination procedures on the pharmacokinetics of venlafaxine in overdose. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 86(4), 403-410.

26. Rotella, J. A., Taylor, D. M., Wong, A., & Greene, S. L. (2016). Accuracy of QT interval measurement on electrocardiographs displayed on electronic 'smart' devices. *Emergency Medicine Australasia*, 28(2), 187-192.

27. Whyte, I. M., Dawson, A. H., & Buckley, N. A. (2003). Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *Qjm*, 96(5), 369-374.

BÖLÜM-6

Salisilat Zehirlenmelerine Yaklaşım

Uz. Dr. Merve İkbal GÖNCÜ¹

¹ İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Ana Bilim Dalı, mikbalalakus@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-8279-7874

I. Tarih ve Epidemiyoloji

Eski Mısırlılar mersin ve söğüt yapraklarından yapılan karışımların ağrı kesici etkilerini fark ettiler. Hipokrat, ateşi azaltmak için söğüt yaprakları kullandığı bildirilen ilk kişilerdendi. 1829 yılında söğüt kabuğundan salisin glikozidi çıkarıldı ve ateş düşürücü olarak kullanıldı. Birkaç yıl sonra salisilik asit izole edildi ve gut, romatizmal ateş ve yüksek vücut ısısını tedavi etmek için kullanıldı. 1800'lerin sonlarında asetilsalisilik asit, aspirin olarak tanıtıldı. Bununla birlikte, modern aspirin tedavisi ve salisilat toksisitesi çağı başladı.

Hem aspirin hem de asetaminofen içeren analjezikler, insan maruziyetinde en sık rapor edilen farmasötikler arasında birinci sırada yer almaktadır. Klinisyenler için salisilat doz aşımı olan hastaların erken tanınması ve hızla yönetilmesi hâlâ bir zorunluluktur. 1970'lerde dönüm noktası niteliğindeki denemeler, trombosit fonksiyonunun aspirin tarafından inhibe edildiğini gösterdiğinden beri, aspirin kullanımı kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için standart haline geldi. Sonraki araştırmalar, aspirinin miyokard enfarktüsünün, kolon kanserinin ve geçici iskemik atağın birincil ve ikincil önlenmesinde potansiyel faydalarını gösterdi. Antiinflamatuvar özellikleri, onu kanser için araştırma aşamasında olan aktif bir ksenobiyotik yapmaya devam etmektedir (1). Bu nedenle, salisilatlar kolaylıkla elde edilebilir olmaya ve aşırı dozda önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaya devam edecektir.

II. Farmakoloji

Aspirin ve diğer salisilatlar, tüm NSAII(non steroidal antiinflamatuvar ilaç)'ler tarafından paylaşılan özelliklerin bir kombinasyonu olan analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özelliklere sahiptir. NSAII'lerin faydalı etkilerinin çoğu, siklooksijenazı (COX) inhibe etmelerinden kaynaklanır. Bu enzim, inflamasyon ve ateşe aracılık eden prostaglandinlerinin sentezini sağlar (2,3). Antiinflamatuvar etkilere katkıda bulunma ve prostaglandinler üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak, salisilatlar ve diğer NSAII'ler nötrofilleri doğrudan inhibe eder (4).

Salisilatların ve NSAII'lerin, enflamasyon ve doku yaralanmasına eşlik eden ağrının tedavisinde en etkili ilaç oldukları iddia edilmektedir. İnflamatuvar mediatörler, hipotalamusun vücut sıcaklığı ayar noktasını yükseltmesini tetikleyen siklik adenosin mono fosfatı (cAMP) arttırır, bu da ısı oluşumunun artmasına ve ısı kaybının azalmasına neden olur (5). Trombositler COX-1'i yeniden üretemediğinden, 30 mg gibi düşük bir günlük dozda aspirin, trombositin 8 ila 12 günlük ömrü boyunca COX-1'i inhibe eder (5). Bu nedenle aspirinin

gastrointestinal (GI) ülserasyonlar ve kanama, trombosit agregasyonunu engelleme gibi yan etkileri oluşur (6).

III. Farmakokinetik

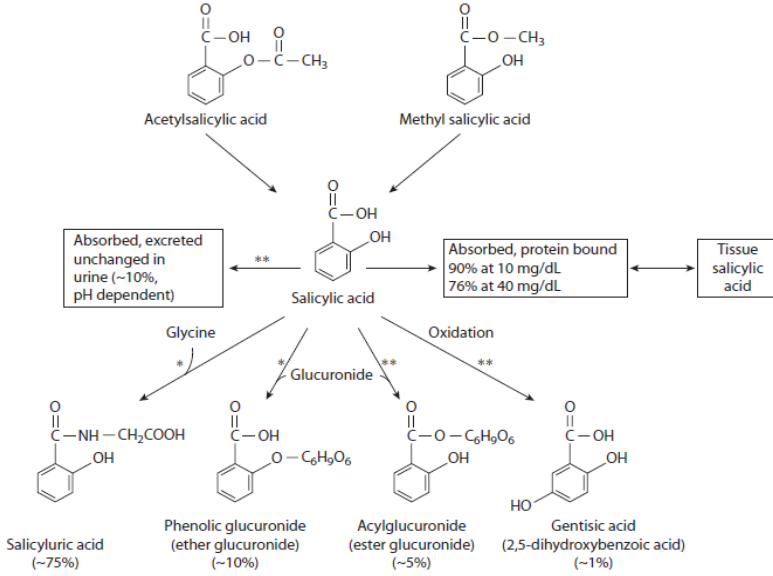
Aspirin mideden hızla emilir. Aspirinin pKa'sı 3,5'tir ve çoğunluğu kuvvetli asidik midede (pH 1-2) noniyonizedir (asetilsalisilik asit) (7). Asetilsalisilatın emilimi, daha yüksek pH değeri nedeniyle ince bağırsakta daha az etkili olsa da, ince bağırsağın geniş yüzey alanı nedeniyle asetil salisilat çözünürlüğü arttığı için önemli ve hızlıdır (8). Aspirin karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve ardından böbrekler tarafından elimine edilir. Görünür dağılım hacmi (Vd), düşük konsantrasyonlarda 0,2 L/kg'dan; daha yüksek konsantrasyonlarda 0,3 ila 0,5 L/kg'a çıkar (9).

IV. Toksikokinetikler

Doz, toksisitenin büyüklüğüne etkilidir ancak diğer önemli faktörler arasında alınan ilacın formülasyonu, gastrik boşalma hızı, gastrik pH'daki değişiklikler, hepatik ve renal fonksiyon ve hem serum hem de idrar pH'ı da yer alır. Protein (albümin) bağlanmasında, terapötik konsantrasyonlarda %90'dan, protein bağlanma bölgelerinin doyunluğundan kaynaklanan toksik konsantrasyonlarda %75'e gibi bir azalma vardır. (10)

Salisilatların, toksik konsantrasyonlarda terapötik konsantrasyonlara göre önemli ölçüde daha uzun yarı ömürleri vardır, terapötik konsantrasyonlarda 2 ila 4 saat iken toksik konsantrasyonlarda 20 saate kadar değişir (11). Salisilatların dozaj formu emilim oranını etkiler. Terapötik dozlarda alınan enterik kaplı tabletlerin %50'si, alımdan 4 ila 6 saat sonra pik serum konsantrasyonlara ulaşır fakat aşırı dozda, rapor edilen pik, alımdan 24 saat sonraya kadar gecikir (12).

Salisilatlar karaciğerde glisin ve glukuronidlerle konjuge edilir ve böbrekler tarafından elimine edilir. Yaklaşık %10'u idrarla serbest salisilik asit, %75'i salisilürik asit, %10'u salisilik fenolik glukuronidler, %5'i açılglukuronidler ve %1'i gentisik asit olarak atılır (Şekil 1).



Şekil 1 Salisilik asit metabolizması. Aşırı dozlarda, salisilik asit metabolizmasının dört mekanizması aşırı yüklenerek doku bağlanmasında artışa, protein bağlanmasında azalmaya ve konjuge olmayan salisilik asit atılımında artışa neden olur. Yıldız işareti (C*), Michaelis-Menten kinetiğini gösterir; çift yıldız () birinci dereceden kinetiği gösterir.**

Salisilatların konsantrasyonu arttıkça, beş eliminasyon yolundan ikisi - salisilürik asit ve salisilik fenolik glukuronid için olanlar - doymuş hale gelir ve sıfır dereceli farmakokinetiğe uğrar. Bu doymuşluğun bir sonucu olarak, genel salisilat eliminasyonu birinci derece kinetikten sıfır derece kinetiklere değişir (13). Sağlıklı bir yetişkinde, bu değişen doymuşluk kinetiği tipik olarak 1 ile 2 g kadar kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Serbest salisilik asit glomerülden süzülür ve proksimal tübüllerden hem pasif olarak geri emilir hem de aktif olarak salgılanır. Alınan bir salisilat dozunun %30'dan fazlası alkali idrarda ve %2 kadar azı asidik idrarda elimine edilir (14). Protein bağlama anormallikleri, idrar ve plazma pH varyasyonları ve gecikmiş emilim, hem maksimum salisilat konsantrasyonunu hem de düşüş oranını etkiler (8,15).

V. Salisilatın Diğer Formları

Metil Salisilat (winter green-keklik üzümü yağı) ve keratolitik (Salisilik Asit) olarak kullanılan topikal salisilatlar, nadiren salisilat zehirlenmesinden sorumludur. Fakat özellikle çocuklarda, metil salisilat içeren topikal preparatların geniş uygulaması zehirlenmeye neden olabilir (16). Isı, sıkı pansumanlar, genç

yaş, emilimin arttığı belirli vücut bölgeleri ve sedef hastalığı, topikal salisilat emilimini artırabilir (17,18).

Metil salisilatın yutulması potansiyel olarak felakettir çünkü 1 mL %98 keklik üzümü yağı, 1,4 g eşdeğer miktarda salisilat içerir. Yaklaşık 150 mg/kg vücut ağırlığı olan minimum toksik salisilat dozu, 10 kg'lık bir çocuk için 140 mg/kg salisilat içeren 1 mL keklik üzümü yağı ile neredeyse elde edilebilir. Metil salisilat, gastrointestinal sisteminden hızla emilir ve esterin tamamı olmasa da çoğu, hızla hidrolize edilerek serbest hale getirilir. Kusma, karın rahatsızlığı ile birlikte yaygındır. Semptomların başlangıcı genellikle alımdan sonraki 2 saat içinde ortaya çıkar (18).

VI. Patofizyoloji

Aspirinin pKa'sı 3.5'tir, ancak daha önce bahsedildiği gibi, pKa'sı 2.97 olan salisilik aside hızla hidrolize olur. Fizyolojik pH'da salisilik asit ağırlıklı olarak yüklü (iyonize) bir durumda bulunur. Ancak aşırı dozda, serum pH'ı düştükçe, daha fazla salisilat, lipit çift katmanları ve hücre zarları boyunca kolayca nüfuz eden iyonize olmayan (yüksüz) bir salisilik asit formuna doğru kayar. Bu, salisilik asidin çeşitli hücrelere girmesi ve toksik etkilerinin birçok organda görülmesi açısından önemlidir.

Asit-Baz ve Metabolik Etkiler: Salisilat, adenozin trifosfat (ATP) üretimini sınırlayan sitrik asit döngüsüne müdahale eder (19). Ayrıca oksidatif fosforilasyonu bozarak pirüvik ve laktik asitlerin birikmesine ve ısı olarak enerji açığa çıkmasına neden olur. Yağ asidi metabolizmasında salisilat kaynaklı artışlar, β -hidroksibütirik asit, asetoasetik asit ve aseton dahil olmak üzere keton cisimcikleri üretir. Toksik salisilat konsantrasyonları renal hemodinamiği bozarak inorganik asitlerin birikmesine yol açar. Tüm bu metabolik süreçlerin net sonucu, ölçülemeyen anyonların salisilat ve metabolitlerini, laktatı, ketoasitleri ve inorganik asitleri içerdiği bir anyon açıklı metabolik asidozudur. Artan enerji talepleri, glikojen depolarının tükenmesi ve azalmış glukoneogenezin etkisiyle hipoglisemi gelişir (20).

Nörolojik Etkiler: Merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri, salisilatla zehirlenmiş hastalarda en görünür ve en önemli klinik etkilerdir. Artan salisilat konsantrasyonları ile, salisilat nöronal ve glial oksidatif fosforilasyonu azalttığı için nöronal enerji tükenmesi gelişir (21). Şiddetli hücresel apoptoza (22) ek olarak asidoz da nöronal disfonksiyona ve nihayetinde beyin ödemine yol açar.

Hepatik Etkiler: Salisilatın akut veya kronik doz aşımından kaynaklanan karaciğer hasarı nadirdir. Aminotransferazlarda veya bilirübin

konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı bir artış veya akut karaciğer yetmezliği belirtileri varsa; eş zamanlı başka madde alımı veya nedenler değerlendirilmelidir (23). Reye sendromunda hepatik ensefalopati ile aspirin arasında kaçınılmaz bir tarihsel bağlantı vardır. Hepatositte mikroveziküler steatozla sonuçlanan yağ asitlerinin birikmesi Reye sendromunun karakteristik bulgusudur (24).

Kulak Burun Boğaz Etkileri: Salisilat ototoksitesinin moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak çok faktörlü görünmektedir. Koklear COX'un salisilat tarafından inhibisyonu, araşidonatı artırarak, kalsiyum akışını ve N-metil-d-aspartik asidin (NMDA) koklear spinal ganglion nöronları üzerindeki nöral uyarıcı etkilerini oluşturur (25). Ayrıca, prostaglandin sentezinin önlenmesi, $\text{Na}^+ \text{K}^+$ adenosin trifosfataz ile, etkileşime girme (ATPase) stria vasküleriste pompalanma ve vazokonstriksiyonla kan akışında azalma meydana gelir (26).

Pulmoner Etkiler: Salisilatlar, çeşitli mekanizmalar yoluyla solunum dürtüsü üzerinde çok güçlü uyarıcı etkilere sahiptir. Medüller solunum nöronlarının doğrudan uyarılması, terapötik konsantrasyonlarda bile hiperpne ve taşipne üretir. PCO_2 ve pH'a karşı artan hassasiyet ventilasyonu daha da artırır. Karotid cisim ve periferik arteriyel kemoreseptör stimülasyonu da salisilat kaynaklı hiperventilasyona katkıda bulunur (27). Akut veya kronik salisilizmi olan bazı hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişir. Genellikle ciddi ve ilerlemiş toksisitenin bir işaretidir ve ölümcül olabilir. Salisilat zehirlenmesinde ARDS gelişimi, sigara içme öyküsü, kronik doz aşımı, metabolik asidoz ve geliş anında nörolojik semptomlarla ilişkilidir (28). Salisilatla indüklenen ARDS'nin kesin etiyojisi net olmamakla birlikte, diğer nedenlerle olduğu gibi ARDS, artmış pulmoner kapiller geçirgenlik ve ardından yüksek proteinli ödem sıvısının interstisyel veya alveolar boşluklara sızmasından kaynaklanır (29).

Gastrointestinal Etkiler: Salisilat, mideyi aşırı asidik içeriğinden koruyan mukozal bariyeri bozar. Ülser veya kanamaya yol açan gastrointestinal yaralanmalar, aspirinin terapötik kullanımının en yaygın yan etkileri arasındadır, ancak akut doz aşımında en yaygın belirtiler, mide bulantısı ve kusma ile ortaya çıkan lokal mide tahrişinden kaynaklanır. Kusma, hem lokal mukozal tahriş hem de kemoreseptör trigger zone'un uyarımı ile tetiklenir (30). Hemorajik gastrit, azalmış mide motilitesi ve pilorospazm, salisilatların doğrudan mideyi tahriş edici etkilerinden kaynaklanır.

Böbrek Etkileri: Böbrekler, salisilat ve metabolitlerinin atılımında önemli bir rol oynar. Hiperventilasyon ve hipertermiye bağlı olarak gelişen salisilat

toksisitesi olan hastalardaki hacim kayıpları da prerenal akut böbrek hasarına (AKH) neden olur.

Hematolojik Etkiler: Salisilat zehirlenmesinin hematolojik etkileri arasında hipoprotrombinemi ve trombosit disfonksiyonu yer alır. COX-1 ve COX-2'nin geri dönüşümsüz asetilasyonundan kaynaklanan trombosit disfonksiyonu, normalde trombosit agregasyonundan sorumlu olan tromboksan A2 oluşumunu engeller. Supraterapötik dozlarda salisilat K vitamini için mikrozomal substratların birikimini azaltır (31). K vitamini döngüsünün bu şekilde kesintiye uğramasının sonucu varfarininkine benzer faktör II, VII, IX ve X'da düşüşe yol açar.

VII. Salisilat Zehirlenmesinin Klinik Belirtileri

Akut doz aşımının doğal seyri, spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar, erken taşipne, anyon açıklı metabolik asidoz gelişimi ve birkaç küçük nörolojik sekel ile başlar. Asidoz kötüleştikçe, klinik etkiler ilerler ve her zaman şiddetli santral sinir sistemi toksisitesine dönüşür. Hipertermi, serebral ödem, pıhtılaşma bozukluğu, ARDS ve şiddetli asidemi en ağır klinik sonuçlardır ve sıklıkla preterminal olaylardır. Serebral ödem, salisilat toksisitesine yenik düşenlerde otopside sıklıkla görülür. Mide bulantısı, kusma, terleme ve kulak çınlaması gibi salisilat toksisitesinin en erken belirti ve semptomları tipik olarak akut alımdan sonraki 1 ila 2 saat içinde gelişir.

VIII. Akut Salisilat Zehirlenmesi

Salisilat zehirlenmesinden şüphelenilen bir hastanın ilk değerlendirmesi, solunum hızı ve derinliğinin kapsamlı bir değerlendirmesiyle başlamalıdır. Hafif taşipne veya hiperpne gözden kaçırılmamalıdır. Solunum merkezinin doğrudan merkezi stimülasyonu, solunum hızı ve tidal hacmin çarpımı ile belirlenen ventilasyonun dakika hacmini artırır. Salisilat toksisitesi sırasında erken dönemde bir anyon açıklı metabolik asidoz gelişmeye başlasa da, başlangıçta birincil respiratuar alkaloz hakimdir.

Salisilat doz aşımından sonra semptomatik yetişkin bir hasta hastaneye başvurduğunda, genellikle mikst asit-baz bozukluğu; respiratuar alkalozu ve metabolik asidozu belirgindir. Başvuru anında solunumsal asidozla gelen hastalar klinisyeni sistemik toksisitenin şiddetli olduğu konusunda uyarıcı olmalıdır. Bu hasta muhtemelen zehirlenmenin klinik seyrinde geç kalacak ve salisilat kaynaklı ARDS, uzun süre hiperventilasyondan kaynaklanan yorgunluk veya MSS depresyonu (salisilatın kendisinden veya kojestanlardan) olacaktır. Bu geniş

linik toksisite varyasyonları, hızla elde edilebilen laboratuvar testlerine dayalı olarak üç genel zaman çerçevesine ayrılabilir;

-Erken Dönem: Solunumsal alkaloz, alkalemi ve alkaüri

-Ara Dönem: Solunumsal alkaloz, metabolik asidoz, alkalemi ve asidüri

-Geç Dönem: Respiratuvar alkaloz veya respiratuvar asidoz, asidemi ve asidüri ile birlikte metabolik asidoz

Hastalarda konfüzyon, ajitasyon, uyuşukluk ve nihayetinde nöbetler ve koma içeren bir santral sinir sistemi(SSS) anormallikleri spektrumu gelişebilir. En şiddetli nörolojik klinik bulgular muhtemelen serebral ödem gelişimi ile ilişkilidir ve kötü prognoza işaret eder. Yüksek dozda salisilatlarla maruz kalmanın sonucu tinnitus, işitme kaybıyla birlikte veya tek başına subjektif bir çınlama/tıslama hissi, mutlak akustik hassasiyet kaybı ve algılanan seslerde değişiklikler oluşabilir (32). Akut toksisite ilerledikçe, diğer SSS etkileri arasında vertigo, hiperaktivite, ajitasyon, deliryum, halüsinasyonlar, uyuşukluk, nöbetler ve sersemlik yer alır.

Azalmış ATP üretimi, bozulmuş glikoliz, artmış laktat ve aşırı nöromusküler aktivite rabdomiyolize, akut tübüler nekroza ve en önemlisi, tipik olarak preterminal bir durum olan hipertermiye yol açar (33).

IX. Kronik Salisilat Zehirlenmesi

Kronik salisilat zehirlenmesi en tipik olarak yaşlı erişkinlerde analjezi ve antipiretik olarak kullanılan salisilatların kasıtsız olarak aşırı dozda alınmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar (34). Kronik salisilat zehirlenmesinin belirti ve semptomları akut toksisiteye benzer olabilir ve mide bulantısı kusma, işitme kaybı ve kulak çınlaması, nefes darlığı ve hiperventilasyon, taşikardi, hipertermi ve nörolojik belirtileri (örn. konfüzyon, deliryum, ajitasyon, hiperaktivite, halüsinasyonlar, nöbetler, koma) içerir. Akut salisilat zehirlenmesiyle önemli ölçüde örtüşmesine rağmen, yaşlı erişkinlerde kronik zehirlenmenin yavaş, sinsi başlangıcı sıklıkla hastanın sunumunun gerçek nedeninin geç tanınmasına neden olur. Nadiren, kronik salisilat zehirlenmesi olan hastalara deliryum, demans veya nedeni belirlenemeyen ensefalopati, sepsis (nedeni bilinmeyen ateş), alkolik keto asidoz, solunum yetmezliği veya kardiyopulmoner hastalık gibi yanlış teşhisler konur (35).

X. Değerlendirme ve Tanı Testleri

En yaygın olarak bildirilen maruz kalma yolu, daha önce bahsedildiği gibi, yaklaşık 15 dakikalık çok kısa bir serum yarı ömrüne sahip olan ve bu süre

zarfında hızla salisilata dönüşen aspirinin akut alımıdır. Toksisite semptomları ana bileşikten değil, salisilatın sistemik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Aşağıdaki maruziyetlerden sonra sistemik toksisite söz konusudur:

-150 mg/kg veya 6,5 g aspirin alımı

-6 yaşından küçük çocuklar tarafından keklik üzümü yağının bir yalamasından veya fazlasının yutulması (%98 metil salisilat)

-6 yaş ve üzerindeki hastalarda 4 mL'den fazla keklik üzümü yağı kullanımı (36).

Salisilat toksisitesinden şüphelenilen bir hastaya ilk yaklaşım serum salisilat konsantrasyonunu değerlendirmektir. Arter veya venöz kan gazı, anyon açığını belirlemek için elektrolitler, serum veya idrar ketonlarının varlığı ve laktat konsantrasyonu gibi diğer laboratuvar testlerinin genellikle tanınmayan bir salisilat zehirlenmesini ortaya çıkarmak için yeterli olduğunu bilmek çok önemlidir. Salisilat zehirlenmesinde renal tübüler asidoz meydana gelebilir ve bu da normal anyon açıklı metabolik asidozla sonuçlanır. Birkaç vaka raporu, belirgin salisilat toksisitesi olan hastalarda düşük veya normal anyon boşlukları olduğunu göstermektedir; bu nedenle, normal bir anyon açığı salisilat zehirlenmesini ekarte etmemelidir (37).

XI. Salisilat Analizi

Serum salisilat konsantrasyonlarını bugün çoğu hastane laboratuvarında elde etmek nispeten kolaydır. Serum salisilat konsantrasyonları yaygın olarak 'mg/dl' cinsinden bildirilir. Birkaç klinik senaryonun ve ksenobiyotik maruziyetinin, yanlış pozitif veya yanlış şekilde yükselmiş gerçek salisilat konsantrasyonlarına neden olduğunun kabul edildiğine dikkat edilmelidir. Hiperbilirübinemi, ilginç bir şekilde, hiperlipidemi, parazitler serum salisilat konsantrasyonlarında yanlış yükselmelere neden olabilir.

XII. Serum Salisilat Konsantrasyonlarının Yorumlanması ve Toksisite ile Korelasyon

Önerilen salisilat terapötik konsantrasyonu 10 ila 30 mg/dl'dir, ancak bu endikasyona göre değişir. Antiinflamatuar dozun genellikle bu spektrumun daha yüksek ucunda olması tavsiye edilir, ancak analjezik etkiler 5 ila 10 mg/dl kadar düşük olarak ortaya çıkar. 30 mg/dl'nin üzerindeki serum konsantrasyonları, supratherapötik, akut veya kronik toksik maruziyet olmadıkça genellikle bulunmaz. Asidemi varlığında daha fazla salisilik asit kandan ayrılır ve BOS'a ve diğer dokulara girer. Kronik toksisitesi olan hastalar, doku bölümlerine ve

özellikle SSS'ye zamanla artan dağılım göz önüne alındığında, akut toksisiteye kıyasla daha düşük konsantrasyonlarda daha önemli klinik etkiler gösterir.

XIII. Tedavi

Salisilat zehirlenmesi olan hastaların yönetimi, hayati belirtileri ve organ fonksiyonunu desteklemeyi, bağırsak veya deriden devam eden maruziyeti önlemeyi veya sınırlamayı ve halihazırda sistemik dolaşıma girmiş olan salisilatın eliminasyonunu artırmayı amaçlar.

Gastrointestinal Dekontaminasyon ve Aktif Kömür Kullanımı:

İnsanlarda aktif kömür (AC) terapötik aspirin dozlarının emilimini %50 ila %80 oranında azaltarak, enterik kaplı ve sürekli olarak salınan aspirini etkili bir şekilde absorbe eder (38). Çoklu doz aktif kömür (MDAC) emilimi önler emilmeyen salisilatların oranı, tek doz AC ile elde edilenden fazladır (39). Bu nedenle, kontrendikasyonlar dışında, özellikle bir farmakobezoar veya uzatılmış salımlı preparattan şüpheleniliyorsa, salisilatların gastrointestinal emilimini azaltmak için MDAC kullanılması önerilir. AC veya MDAC uygulaması, özellikle mental durumu bozuk ve güvensiz hava yolları olan hastalarda kusma ve aspirasyon risklerine karşı dikkatli uygulanmalıdır.

Sıvı Replasmanı: Salisilat zehirlenmesi olan hastalarda, özellikle çocuklarda sıvı kayıpları belirgindir ve hiperventilasyon, kusma, ateş, hipermetabolik durum, poliüri, katartik uygulama ve terleme olabilir. Diğer vakalarda olduğu gibi, zehirlenmiş hastalarda hacim durumunun doğru yönetimi, özellikle kalp hastalığı, ARDS'si olan hastalarda, merkezi venöz basınçların invaziv veya noninvazif olarak izlenmesini gerektirebilir. Zorlu diürez teorik olarak renal tübüler akışı artırsa ve yeniden emilim için idrar tübüler hücre difüzyon gradyanını azaltsa da, salisilatın renal atılımı akış hızından çok idrar pH'ına bağlıdır.

Serum ve İdrar Alkalinizasyonu: Salisilat toksisitesi olan hastaların yönetiminin temel taşı, salisilatın beyin ve dokulardan seruma kaydırılmasıdır ve burada böbrekler yoluyla eliminasyon gerçekleşebilir. Dokulara göre serumun alkalinizasyonu ve seruma göre idrarın alkalinizasyonu, salisilatın serum ve idrar içine hareketini ve "iyon yakalamasını" kolaylaştırır. Serumun, intravenöz olarak uygulanan sodyum bikarbonat gibi kan-beyin bariyerini kolayca geçmeyen bir madde ile alkalileştirilmesi, iyonize olmayan formdaki salisilat fraksiyonunu azaltır ve BOS ile pH gradyanını artırır. Bu hem girişi engeller hem de salisilatın SSS'den atılmasına yardımcı olur.

Alkalinizasyon tipik olarak 1 ila 2 mEq/kg sodyum bikarbonat IV bolusu ve ardından idame sıvısı; bolus dozun 1,5 ila 2,0 katında uygulanan 1 L %5 dekstroz içinde 3 ampul sodyum bikarbonat (132 mEq) infüzyonu ile sağlanır. İdrar pH'ı 7,5 ila 8,0 arasında tutulmalı ve maksimum idrar alkalinizasyonu elde etmek için hipokalemi düzeltilmelidir. Oral bikarbonat uygulaması, çözünmeyi artırarak gastrointestinal kanaldan salisilat emilimini potansiyel olarak artırabilir.

İdrar Alkalinizasyonu: Salisilik asit zayıf bir asit olduğu için (pKa 2,97), alkali ortamda iyonize olur ve teorik olarak orada “hapsolabilir”. Bunun nedeni, böbrekte salisilat iyonu için spesifik bir alım mekanizması olmaması ve yüklü bir molekülün pasif yeniden emiliminin çok sınırlı olmasıdır. Bu nedenle, idrarın sodyum bikarbonat ile alkalileştirilmesi (pH 7.5 veya daha yüksek olarak tanımlanır), iyonize salisilat iyonunun atılımının artmasıyla sonuçlanır (40). Serum pH'ındaki değişikliğin nedeni ne olursa olsun, salisilatın renal atılımı, idrar pH'ına çok bağlıdır (14). Alkalinizasyon, proksimal tübülden serbest salisilat sekresyonunu artırır ancak salisilat konjugatlarının renal eliminasyonunu etkilemez.

Hipokalemi, salisilat zehirlenmesi ve sodyum bikarbonat tedavisinin sık görülen bir komplikasyonudur ve düzeltilmediği takdirde idrar alkalinizasyonunu önleyebilir. Hipokalemi varlığında, renal tübüller hidrojen iyonları karşılığında potasyum iyonlarını yeniden emerek idrarın alkalileşmesini önler. İdrar alkalinizasyonu kolayca sağlanamıyorsa, hipokalemi, organik asitlerin atılımı, tuz ve su eksikliği olası başarısızlık nedenleridir. Kalsiyum konsantrasyonları izlenmelidir çünkü hem iyonize hem de toplam serum kalsiyumundaki düşüşler de bikarbonat tedavisinin komplikasyonlarıdır.

Glikoz Takviyesi: Salisilat zehirlenmesi glikoz metabolizmasını, taşınmasını ve ilgili gereksinimleri önemli ölçüde değiştirir. Tek başına dekstroz uygulaması, salisilat toksisitesi ile ilişkili akut deliryumu tersine çevirmiştir. Bu nedenle, salisilat toksisitesinde mental durumu değişmiş tüm hastalara, serum glukoz konsantrasyonlarına bakılmaksızın serbest olarak dekstroz verilmesi önerilir. Şiddetli salisilat toksisitesi için tedavi edilen hastalar için ek dozlarla birlikte 0,5 ila 1 g/kg dekstrozun bolusu hatta sürekli infüzyonu önerilir (42).

Ekstrakorporeal Uzaklaştırma: Şiddetli salisilat zehirlenmesi, değişen mental durum, ek oksijen gerektiren ARDS, 100 mg/dL'nin üzerindeki salisilat konsantrasyonları ve salisilat konsantrasyonlarına bakılmaksızın standart tedavide başarısız olunan durumlarda böbrek fonksiyonunun bozulmuş olduğu kabul edilir; HD (hemodiyaliz) için endikasyon vardır. Hastanın şiddetli salisilat toksisitesi ile uyumlu başlangıç semptomları varsa veya konjestif kalp yetmezliği

veya kronik böbrek hastalığı öyküsü varsa; gerekli olan alkalileştirme veya büyük hacimli infüzyonlardan kaynaklanan artan yükü tolere edemeyeceği beklenir. HD olmadığında hemoperfüzyon (HP) ve sürekli renal replasman tedavileri uygundur. Hemodiyaliz sadece salisilatı temizlemekle kalmayacak, aynı zamanda tek başına HP ile düzeltilemeyecek olan sıvı, elektrolit ve asit-baz bozukluklarını da hızla düzelterek. Önlenebilir morbidite ve mortaliteyi önceden tahmin etmek ve önlemek için nefroloji konsültasyonu erkenden istenmelidir.

XIV. Sedasyon, Entübasyon ve Mekanik Ventilasyon Riskleri

Salisilatla zehirlenmiş hastalarda, hem takipne hem de hiperpnönin neden olduğu, genellikle 20 ila 30 L/dk'yı aşan, önemli ölçüde artmış bir dakika ventilasyon hızı vardır. Dakika ventilasyonundaki herhangi bir azalma PCO₂'yi artırır ve pH'ı düşürür. Bu, salisilatın SSS'ye kaymasına neden olarak toksisiteyi şiddetlendirir. Bu nedenle; sedasyon, entübasyon ve mekanik ventilasyonun başlatılması sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Sedasyon gerekiyorsa, tercih edilen sedatifin net bir seçimi olmamasına rağmen, amaç solunum depresyonunu en aza indirmek ve istenen sedasyon için gereken minimum miktarı kullanmaktır. Amaç, entübasyondan önce mevcut olan dakika ventilasyon hızlarını sürdürmek veya aşmak olmalıdır. Entübasyondan önce, 2 mEq/kg bolus sodyum bikarbonat uygulanarak serum alkalinizasyonu optimize edilmeye çalışılmalıdır. Uyanık entübasyon düşünülerek hastanın apne veya azalmış ventilasyon ile geçireceği süreyi en aza indirecek hazırlıklar yapılmalıdır. Entübasyon en deneyimli kişi tarafından yapılmalı ve yardımcı materyaller mevcut olmalıdır. Mekanik ventilasyon başladıktan sonra, sık sık kan gazı izlemi yapılmalı ve ventilatör ayarları gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

XV. Serum Salisilat Konsantrasyonu ve pH İzleme

Hastanın dikkatli bir şekilde gözlemlenmesi, serum salisilat konsantrasyonlarının kan pH'ı ile korelasyonu ve hasta klinik olarak iyileşene ve serum salisilat konsantrasyonu düşük olana kadar her 2 ile 4 saatte bir serum salisilat konsantrasyonlarının tekrar belirlenmesi önemlidir.

XVI. Pediatrik Hususlar

Erişkinlerde başlangıçta salisilat zehirlenmesini karakterize eden baskın birincil respiratuar alkaloz, küçük çocuklarda ya oluşmaz ya da genellikle geçicidir (43). Bu muhtemelen küçük çocukların, yetişkinlerde olduğu gibi sürekli hiperpnöni aynı derecede önleyen sınırlı solunum rezervinden kaynaklanmaktadır.

Önemli miktarda salisilat maruziyetinden sonra, bazı çocuklar karışık asit-baz bozukluğu ve normal veya yüksek pH ile başvursalar da, çoğunda asidemi mevcuttur, bu da alkaleminin, salisilatın SSS penetrasyonu üzerindeki koruyucu etkisi halihazırda mevcut olduğundan daha acil müdahale ihtiyacını düşündürür (43). Rutin olarak tavsiye edilmemesine rağmen, kan değişimi acil HD'ye geçemeyecek kadar küçük bebeklerde büyük gecikmeler olmadan büyük miktarda salisilatı etkili şekilde ortada kaldırır. Nadir görülen bir olay olarak kabul edilen gebelik sırasında salisilat zehirlenmesi, fetüslerin asit-baz ve hematolojik özellikleri ve plasenta dolaşımı nedeniyle fetüsler için özel bir tehlike oluşturur. Salisilatlar plasentayı geçer ve fetüste anneden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Toksik maruziyetten sonra annede meydana gelen solunum uyarımı, asidi tamponlama kapasitesi azalmış olan fetüste meydana gelmez. Bir fetüsün salisilatları metabolize etme ve salgılama yeteneği de anneden daha azdır. Pıhtılaşma anormallikleri, asit-baz bozuklukları, taşipne ve hipoglisemi gibi anne üzerindeki toksik etkilerine ek olarak, gebeliğin sonlarında salisilatlarla tekrar tekrar maruz kalmak, bilirübini fetüsteki protein bağlama bölgelerinden uzaklaştırarak kernikterusa neden olur.

XVII. Özet

Salisilat doz aşımı olan bir hastanın kliniği; erken başlayan bulantı, kusma, karın ağrısı, kulak çınlaması ve uyuşukluk ile karakterize edilir.

Respiratuar alkaloz ve metabolik asidoz ile net alkalemi kombinasyonu, erişkinlerde salisilat zehirlenmesinin klasik erken asit-baz anormalliğini oluşturur.

Salisilat zehirlenmesi olan hastaların tedavisindeki hedefler, intravasküler hacmin restorasyonunu, dekstroza sağlanmasını, emilimi sınırlamak için aktif kömür kullanımını ve salisilatın renal eliminasyonunu artırmak için idrarı alkalileştirmeyi içerir.

Hemodiyaliz, belirgin salisilat toksisitesi (örn: mental durum değişikliği, ARDS, AKI veya sodyum bikarbonat uygulamama) ve önemli ölçüde yüksek salisilat konsantrasyonları olan hastalarda endikedir.

Salisitin geç SSS penetrasyonunu önlemek için alkaleminin sürdürülmesi esastır. Bu nedenle, sedasyon ve mekanik ventilasyon, dakika ventilasyonunu bozarak PCO₂'de artışa ve pH'ta düşüşe neden olursa hızla öldürücü olabilir.

XIII. Kaynaklar

1. Algra, A. M., & Rothwell, P. M. (2012). Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *The lancet oncology*, 13(5), 518-527.
2. Rao, P., & Knaus, E. E. (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*, 11(2), 81s-110s.
3. Vane, J. R., & Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis research*, 110(5-6), 255-258.
4. Bertolini, A., Ottani, A., & Sandrini, M. (2001). Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacological Research*, 44(6), 437-450.
5. Roberts, L. I. (2001). Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*.
6. Roberts, M. S., Cossum, P. A., & Kilpatrick, D. (1985). Implications of hepatic and extrahepatic metabolism of aspirin in selective inhibition of platelet cyclooxygenase. *The New England Journal of Medicine*, 312(21), 1388-1389.
7. Davison, C. (1971). Salicylate metabolism in man. *Annals of the new York Academy of Sciences*, 179(1), 249-268.
8. Montgomery, P. R., Berger, L. G., Mitenko, P. A., & Sitar, D. S. (1986). Salicylate metabolism: effects of age and sex in adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 39(5), 571-576.
9. Swintosky, J. V. (1956). Illustrations and Pharmaceutical Interpretations of First Order Drug Elimination Rate from the Bloodstreams. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)*, 45(6), 395-400
10. Alvan, G., Bergman, U., & Gustafsson, L. L. (1981). High unbound fraction of salicylate in plasma during intoxication. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 11(6), 625.
11. Done, A. K. (1960). Salicylate intoxication: significance of measurements of salicylate in blood in cases of acute ingestion. *Pediatrics*, 26(5), 800-807.

12. Wortzman, D. J., & Grunfeld, A. (1987). Delayed absorption following enteric-coated aspirin overdose. *Annals of emergency medicine*, 16(4), 434-436.
13. Levy, G. (1978). Clinical pharmacokinetics of aspirin. *Pediatrics*, 62(5s), 867-872.
14. Vree, T. B., EW, V. E. B. K., Verwey-Van Wissen, C. P., & Hekster, Y. A. (1994). Effect of urinary pH on the pharmacokinetics of salicylic acid, with its glycine and glucuronide conjugates in human. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 32(10), 550-558.
15. Rivera, W., Kleinschmidt, K. C., Velez, L. I., Shepherd, G., & Keyes, D. C. (2004). Delayed salicylate toxicity at 35 hours without early manifestations following a single salicylate ingestion. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(7-8), 1186-1188.
16. Brubacher, J. R., & Hoffman, R. S. (1996). Salicylism from topical salicylates: review of the literature. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 34(4), 431-436.
17. Thompson, T. M., Toerne, T., & Erickson, T. B. (2016). Salicylate toxicity from genital exposure to a methylsalicylate-containing rubefacient. *Western Journal of Emergency Medicine*, 17(2), 181.
18. Chan, T. Y. (1996). Potential dangers from topical preparations containing methyl salicylate. *Human & experimental toxicology*, 15(9), 747-750.
19. Kaplan, E. H., Kennedy, J., & Davis, J. (1954). Effects of salicylate and other benzoates on oxidative enzymes of the tricarboxylic acid cycle in rat tissue homogenates. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 51(1), 47-61.
20. Raschke, R., Arnold-Capell, P. A., Richeson, R., & Curry, S. C. (1991). Refractory hypoglycemia secondary to topical salicylate intoxication. *Archives of internal medicine*, 151(3), 591-593.
21. Miyahara, J. T., & Karler, R. (1965). Effect of salicylate on oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments. *Biochemical Journal*, 97(1), 194-198.
22. Rauschka, H., Aboul-Enein, F., Bauer, J., Nobis, H., Lassmann, H., & Schmidbauer, M. (2007). Acute cerebral white matter damage in lethal salicylate intoxication. *Neurotoxicology*, 28(1), 33-37.
23. Zimmerman, H. J. (1981). Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Archives of Internal Medicine*, 141(3), 333-342.

24. Glasgow, J. F. (2006). Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. *Drug Safety*, 29, 1111-1121.
25. Puel, J. L. (2007). Cochlear NMDA receptor blockade prevents salicylate-induced tinnitus. *B ENT*, 2, 19-22.
26. Brien, J. A. (1993). Ototoxicity associated with salicylates: a brief review. *Drug safety*, 9(2), 143-
27. McQueen, D. S., Ritchie, I. M., & Birrell, G. J. (1989). Arterial chemoreceptor involvement in salicylate-induced hyperventilation in rats. *British journal of pharmacology*, 98(2), 413.
28. Niehoff, J. M., & Baltatzis, P. A. (1985). Adult respiratory distress syndrome induced by salicylate toxicity. *Postgraduate Medicine*, 78(1), 117-123.
29. Hormaechea, E., Carlson, R. W., Rogove, H., Uphold, J., Henning, R. J., & Weil, M. H. (1979). Hypovolemia, pulmonary edema and protein changes in severe salicylate poisoning. *The American journal of medicine*, 66(6), 1046-1050..
30. Bhargava, K. P., Chandra, O. M., & Verma, D. R. (1963). The mechanism of the emetic action of sodium salicylate. *British journal of pharmacology and chemotherapy*, 21(1), 45-50.
31. Roncaglioni, M. C., Ulrich, M. M. W., Muller, A. D., Soute, B. A. M., De Boer-Van Den Berg, M. A. G., & Vermeer, C. (1986). The vitamin K-antagonism of salicylate and warfarin. *Thrombosis research*, 42(6), 727-736.
32. Cazals, Y. (2000). Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Progress in neurobiology*, 62(6), 583-631.
33. Montgomery, H., Porter, J. C., & Bradley, R. D. (1994). Salicylate intoxication causing a severe systemic inflammatory response and rhabdomyolysis. *The American journal of emergency medicine*, 12(5), 531-532.
34. Done, A. K., & Temple, A. R. (1971). Treatment of salicylate poisoning. *Modern treatment*, 8(3), 528-551.
35. ANDERSON, R. J., POTTS, D. E., GABOW, P. A., RUMACK, B. H., & SCHRIER, R. W. (1976). Unrecognized adult salicylate intoxication. *Annals of Internal Medicine*, 85(6), 745-748.
36. Chyka, P. A., Erdman, A. R., Christianson, G., Wax, P. M., Booze, L. L., Manoguerra, A. S., ... & Troutman, W. G. (2007). Salicylate poisoning: an

evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical toxicology*, 45(2), 95-131.

37. Bauer, S., & Darracq, M. A. (2015). Salicylate toxicity in the absence of anion gap metabolic acidosis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 34(7), 1328-e1.

38. Levy, G., & Tsuchiya, T. (1972). Effect of activated charcoal on aspirin absorption in man Part I. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 13(3), 317-322.

39. Barone, J. A., Raia, J. J., & Huang, Y. C. (1988). Evaluation of the effects of multiple-dose activated charcoal on the absorption of orally administered salicylate in a simulated toxic ingestion model. *Annals of emergency medicine*, 17(1), 34-37.

40. Proudfoot, A. T., Krenzelok, E. P., & Vale, J. A. (2004). Position paper on urine alkalization. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42(1), 1-26.

41. Kallen, R. J., Zaltzman, S., Coe, F. L., Metcuff, J. (1966). Hemodialysis in children: technique, kinetic aspects related to varying body size, and application to salicylate intoxication, acute renal failure and some other disorders. *Medicine*, 45(1), 1-50.

42. Kuzak, N., Brubacher, J. R., & Kennedy, J. R. (2007). Reversal of salicylate-induced euglycemic delirium with dextrose. *Clinical Toxicology*, 45(5), 526-529.

43. Gaudreault, P., Temple, A. R., & Lovejoy Jr, F. H. (1982). The relative severity of acute versus chronic salicylate poisoning in children: a clinical comparison. *Pediatrics*, 70(4), 566-569.

BÖLÜM-7

Sempatomimetik İlaçlarla Zehirlenme

Uz. Dr. Hilal AKÇA ¹

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
drhlbs@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4875-9166

I.Giriş

Sempatomimetik ajanlar, terapötik fayda için sempatik sinir sisteminin endojen katekolaminlerini arttırmak için kullanılır. Vücut, birçok organ sisteminde geniş bir farklı adrenerjik reseptör dağılımına sahiptir. Sempatomimetiklerin suistimali dünya çapında problem oluşturmaktadır. Gizli ve yasal olmayan laboratuvarlarda metamfetamin kolaylıkla üretilmektedir. Metamfetamin efedrin veya psödoefedrinin kolayca dehidroksillenmesi ile üretilmesi nedeniyle efedrin ve psödoefedrin satışı giderek sınırlandırılmıştır (1). Bitkisel ürünlerde kafein, kationin, efedrin ve psödoefedrin gibi sempatomimetik ajanlar bulunabilir (2). Sokakta satılan ilaçların bir çoğuna kafein, kokain, efedrin, kurşun, benzokain, lidokain, tetrakain, prokain, fenilprolamin, fensiklidin, sitrikinin, kinin ve psödoefedrin katılmaktadır (3,4). İlacın içeriğindeki katkı maddesinin miktarına bağlı olarak kullanım esnasında sempatomimetik zehirlenmesi görülebilir. Reçete edilen ve önerilen dozlarda sempatomimetik kullanımında zehirlenme çok nadir görülür. Hayatı tehdit edecek ciddiyetteki zehirlenme genellikle ilaç bağımlılarında veya intihar amaçlı alımlarda çok daha sıktır.

II. Farmakoloji

Sempatomimetik ajanlar direkt ve indirekt olarak sınıflandırılabilir. Doğrudan sempatomimetikler, bir veya daha fazla adrenerjik reseptör üzerinde agonist olarak işlev görür. Direkt sempatomimetiklerin farmakolojik profilinin birincil temeli, adrenerjik reseptörlerin alt tipine dayanmaktadır. Adrenerjik reseptör aktivitesi büyük ölçüde reseptörün moleküler yapısına, sinyal yolağına, anatomik dağılımına ve dozlama konsantrasyonuna bağlıdır. Adrenerjik reseptörler, alfa ve beta ailelerini içerir. Doğrudan sempatomimetikler, alfa ve beta-adrenerjik reseptörlerde seçici veya karışık agonistler olarak hareket edebilir. Alfa-adrenerjik reseptörler, alfa-1 ve alfa-2 olarak alt bölümlere ayrılır (5).

Beta-adrenerjik reseptörler, beta-1, beta-2 ve beta-3 olarak alt bölümlere ayrılır. Adrenerjik reseptörler, kofaktör olarak guanozin trifosfat kullanan G-protein-bağlı metabotropik reseptörlerdir (6,7). Birleştirilmiş G-proteininin kesin doğası, kimliğini ve bu incelemenin kapsamı dışında olan aşağı akış ikincil sinyalleme kaskadının karşılık gelen etkisini belirler. Dolaylı sempatomimetik ajanlar, sinaptik yarı içindeki endojen katekolaminlerin konsantrasyonunu artırarak benzer bir etki sağlar. Bu artış, depolanmış norepinefrin veya epinefrinin presinaptik veziküllerden yer değiştirmesi, geri alım inhibisyonu veya monoamin oksidaz veya katekol-o-metiltransferaz tarafından metabolizmalarının inhibisyonu yoluyla meydana gelebilir (8).

III. Uygulama yolları

Sempatomimetiklerin uygulanışı, oral, rektal, topikal, intraosseoz (IO), intravenöz (IV), intramüsküler (IM), intrauterin, endotrakeal ve inhalasyon dahil olmak üzere hemen hemen mevcut herhangi bir yolla olabilir. Sempatomimetik ajan uygulama yolları, istenen farklı farmasötik etkilere göre farklılık gösterebilir. Epinefrin IV, IM, IO, endotrakeal uygulanabilen, acil şartlarda kullanılan ilaçlardır. Hava yolu ödemi inhale epinefrin gerektirir. Epinefrin ve izoproterenol uygulaması kas içi yoldan olabilir (9,10). Dobutamin, norepinefrin, terbutalin ve ritodrin intravenöz olarak uygulanabilir (11-13). Midodrin, ritodrin ve klonidin oral olarak uygulanabilir (14-16).

Oral uygulama, geçici özelliklere dayalı olarak daha da alt bölümlere ayrılabilir. Psödoefedrin uzatılmış salımlı kapsüller, ilaçlarını yavaş yavaş salmak üzere tasarlanmıştır. Kapsül çözüldükten sonra ilaç granülleri farklı oranlarda çözünür. Kapsül ile etkileşim, kapsülün çözünme hızını değiştirebilir, böylece farmakolojik başlangıç, süre ve etkiyi değiştirebilir. Bu nedenle uzatılmış salımlı kapsüller ezilmemeli veya kırılmamalıdır (17). Albuterol ve salmeterol inhalasyon yoluyla verilir (18). Terbutalin subkutan olarak uygulanabilir ve lokal vazokonstriksiyona yol açar (19). Brimonidin ve psödoefedrin topikal olarak uygulanabilir (20,21). Fenilefrin rektal olarak da uygulanabilir (22). Rejyonal anestezi için epidural fenilefrin veya efedrin verildiği bildirilen olgular vardır (23).

IV. Yan etkiler

Fenilefrin veya norepinefrin gibi alfa-1 adrenerjik reseptör aktivitesi baskın sempatomimetikler, hipertansiyon (hipertansif acil durum olasılığı ile birlikte), refleks bradikardi, piloereksiyon ve idrar retansiyonu ile ilişkilidir. Vazokonstriksiyon, distal uzantıların parmaklarında iskemi ve nekroza yol açabilir (24,25). Klonidin gibi alfa-2 adrenerjik reseptör aktivitesi baskın sempatomimetikler, sedasyon, solunum depresyonu, bradikardi ve hipotansiyon, miyozis, rebound hipertansiyon ve ağız kuruluğu ile ilişkilidir (26).

Dobutamin gibi beta-1 adrenerjik reseptör aktivitesi baskın sempatomimetikler, taşikardi ve aritmiler ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda beta-2 adrenerjik reseptör aktivitesi baskın sempatomimetiklerin bu yan etkileri akut koroner sendroma yol açabilir (27). Albuterol veya salmeterol gibi beta-2 adrenerjik reseptör aktivitesi baskın sempatomimetikler en yaygın olarak tremor ile ilişkilidir (28). Ek yan etkiler ajitasyon, uykusuzluk ve terlemeyi içerir. Koroner arter ve iskelet kası vazodilatasyonu hipotansiyona ve refleks

taşikardiye neden olabilir. Hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipokalemi endokrin ilişkili yan etkilere (29,30).

Amfetaminler, kokain veya efedrin gibi dolaylı sempatomimetikler anoreksiya, kilo kaybı, uykusuzluk, mide bulantısı, kusma, karın krampları, mezenterik iskemi, motor tikler ve nöbetlerle ilişkilidir. İndirekt sempatomimetiklerin direkt ajanlara benzer kardiyovasküler komplikasyonları arasında refleks bradikardi, aort diseksiyonu, taşikardi, miyokard enfarktüsü ve inme ile hipertansiyon da olabilir (31). Klasik olarak, karşı konulmamış alfa aktivitesinden kaynaklanan ciddi hipertansiyon ve uç organ hasarı riski nedeniyle kokaini kötüye kullanan hastalara beta-blokörler verilmemelidir (32). Dolaylı sempatomimetik ilişkili rabdomiyoliz, akut böbrek hasarına ve nihayetinde çoklu organ yetmezliğine yol açabilir (31).

V. Kontraendikasyonlar

Tüm sempatomimetikler için genel bir kontrendikasyon seti yoktur, ancak bir hastanın mevcut durumu göreceli kontrendikasyonlar ve dikkatli titrasyon veya daha uygun bir sempatomimetik seçimi ihtiyacını ortaya çıkarabilir. Son derece nadir olmasına rağmen, gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları, belirli ajanlara karşı bir kontrendikasyon olarak kabul edilir.

Yüksek doz fenilefrin ayrıca aşırı refleks bradikardi veya asistoli ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle fenilefrin, aşırı bradikardi öyküsü olan hastalarda göreceli bir kontrendikasyondur (33). İdiyopatik hipertrofik subaortik stenoz olarak da bilinen hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, dobutamin için göreceli bir kontrendikasyondur. Bu hastalarda dobutamin uygulaması, fonksiyonel sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna sekonder bir hipotansiyon atağını hızlandırabilir (34).

Kalp yetmezliği izoproterenol için göreceli bir kontrendikasyondur. İzoproterenol uygulaması, miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırırken aynı zamanda miyokardiyal oksijen arzını azaltan inotropik etkiler nedeniyle dekompanse kalp yetmezliği atağını şiddetlendirebilir (35). Astım veya aşırı duyarlılık reaksiyonları, alerjik epizotları hızlandırma eğiliminden dolayı lokal bir anestetik olan kokain için göreceli kontrendikasyonlardır (36,37). Hipertansiyon veya ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalık, amfetamin kadar kokain için de başka bir kontrendikasyondur (38-40).

VI. İntoksikasyon

Sempatomimetik toksisitesinin başlangıç ve süresi alınan ilaç, doz ve alım yoluna göre değişiklik gösterir. Parenteral yoldan alınan ilaçtan kısa bir süre

sonra semptomlar ortaya çıkarken oral alımdan sonra, özellikle de yavaş salınımlı tablet alımından sonra belirtilerin ortaya çıkması saatler sürebilir. Hastaların çoğunda semptomimetik ajanların alımından 24-48 saat sonra semptomimetik etkinin geçmesi beklenir (41). Semptomimetik zehirlenmesi semptomimetik sendromu veya toksidrom denilen bir takım bulgu ve belirtilerle görülür. Bu semptomlara baktığımızda; taşikardi, hipertansiyon, takipne, terleme, hipertermi, midriyazis, ajitasyon, anksiyete, toksik psikoz, hiperaktif bağırsak sesleri sayılabilir. Semptom ve bulgular dinamiktir, değişir. Bir hasta ilaç alımından hemen sonra başvurusunda minör semptomlarla gelebilir fakat takibinde hayatı tehdit eden bir tabloya ilerleyebilir.

Semptomimetikler bütün vital bulguları etkileyebilmekle birlikte sıklıkla sinüs taşikardisi ve hipertansiyona neden olur (41,42). Ciddi artmiler nadiren görülebilir (43,44). Refleks bradikili hipertansiyon fenilpropanolamin ve ergot alkaloidleri ile görülür. Hipotansiyon sık gözlenmez, ama aritmi veya miyokard iskemisine sekonder ortaya çıkan miyokardiyal depresyon, intestinal iske mi, sepsis veya dehidratasyona bağlı ortaya çıkabilir. Hipertermi özellikle kimyasal yolla değil fiziksel olarak bastırılmış kontrollü olmayan psikomotor ajitasyonlu hastalarda sık görülür (42). Metabolik asidoz veya ajitasyona bağlı olarak takipne sıklıkla görülür. Hipoventilasyon nadir görülmekle beraber intrakraniyal patoloji veya terminal dönem multiorgan yetmezliğine bağlı görülebilir.

Gözlerde midriyazis sıklıkla görülür, vertikal nistagmus fensiklidini düşündürür (45). Metamfetamin sonrası kornea defekti, yüz tüylerinde azalma, yüzde yanma olanlarda keratopati oluşabilir (46). Kokain ve diğer semptomimetik ajanların burundan inhale edilmesi sonrası septum perforasyonu görülebilir. Metamfetamin gibi insuflasyon veya sigara dumanı şeklinde inhale edildiğinde bronkospazm, pnömoni, pnömo-mediastinum, pnömotoraks ve non-kardiyojenik akciğer ödemi ortaya çıkabilir (42,47,48). Göğüs ağrısı sık şikayetlerden biridir. Koroner vazospazm görülebilir (49). Kronik ve akut amfetamin bağımlılarında kardiyomiyopati bildirilmiştir (44,50-52). Burundan insuflasyon sonrası göğüs ağrısıyla semptom veren termal özefagus hasarı görülebilir (53). Santral sinir sisteminde baş ağrısı, hiperaktivite, ajitasyon, mental değişiklikler, toksik psikoz ve nöbetler görülebilir (54-56). Semptomimetik istismarı sonrasında tremor, miyoklonus, korea, distoni ve fasikülasyonlar bildirilmiştir (57,58). Kronik kötüye kullanıcılarda kognitif fonksiyonlarda bozukluklar görülebilir (59,60).

İmmobilizasyonun uzaması ile psikomotor ajitasyon ve nöbetler sonrası rabdomiyoliz ortaya çıkabilir (47,59). Hipovolemi, hipertansiyon, hipertermi ve

rabdomiyoliz sonrası akut tübüler nekroz görülebilir. Hipertermi ve multi organ yetmezliği sonucunda DIC (yaygın damar içi pıhtılaşma) görülebilir (61).

VII. Sempatomimetik İlaç Zehirlenmelerinde Ayırıcı Tanı

Toksikolojik: Siyanür, malign hipertermi, monoamin oksidaz inhibitörleri, nöroleptik malign sendrom, akrep sokması, seratonin sendromu, baklofen, barbitürat, benzodiazepin, kloroform, kloral hidrat, etanol ve propofol gibi sedatif hipnotiklerin geri çekilmesi

Non-toksikolojik: Endokardit, ensefalit ve menenjit, ısı şoku, intrakraniyal kanama veya kitle lezyonu, feokromositoma, sepsis ve tirotoksikoz sayılabilir (12).

VIII. Tedavi

Hayatı tehdit eden belirtileri olan sempatomimetik intoksikasyonlu hastalar ileri monitörizasyon ve gerekli vital destek ile yoğun bakımda takip edilmelidir. Yoğun bakıma yatırma endikasyonları; akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü, aort diseksiyonu, multi organ yetmezliği, serebral iskemi veya enfarkt, psikomotor ajitasyon, nöbet, intrakraniyal kanama, aritmi-disritmi, rabdomiyoliz, hipertermi olarak özetlenebilir (12).

Sempatomimetiklerin hemodinamik etkileri genel olarak spesifik tedavi gerektirmez. Kişiye özel tedaviler uygulanmalıdır. Psikomotor ajitasyon tedavisi uygulandığında sinüs taşikardisi ve hipertansiyon genellikle düzelir. Hıza bağlı kardiyak iskemi görülen hastalarda tercihen esmolol gibi kısa etkili ve titre edilebilen bir beta blokör veya kalsiyum kanal blokeri tercih edilebilir. Hipertansif krizde olan hastalara nitroprusid veya nitroglicerine tedavide düşünülmelidir. Hipotansif hastalara sıvı yüklemesi yapılırken bir yandan da altta yatan hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyon olup olmadığı araştırılmalıdır (örneğin pnömotoraks, aort diseksiyonu, gastrointestinal kanamalar, sepsis gibi). Gerekli durumlarda vazopressör ajanlar tedaviye eklenmelidir. Hipertermik olanlarda (40derece) kıyafetler tamamen çıkarılmalı, soğuk uygulamaya hemen başlanılmalıdır. Vücut ısısı yakın takip edilmelidir. Hastanın iç ısısı 38 dereceye yaklaştığında aktif soğutma durdurulmalıdır. Hayatı tehdit eden ciddi hipertermi olgularında antipiretikler (parasetamol, aspirin, non steroidal anti inflamatuvarlar gibi) etkisiz olup dantrolen, bromokriptin, amantadin gibi ilaçların da vücut ısını düşürmede etkinliğini gösteren net veri yoktur. Ciddi solunum yolu hasarı veya hiperaktivite olan hastalarda endotrakeal entübasyon gerekebilir. Bronkospazm tespit edildiğinde albuterol gibi bir beta2 agonist ve ipratropium bromid gibi antikolinergik ilaçlar kullanılabilir. Kardiyojenik olmayan pulmoner

ödem veya akciğerle ilgili görülen semptomlar kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Anjinası olan hastalarda ayırıcı tanı yapılmalı, komplikasyona yönelik tedavi planlanmalıdır (49).

Masif veya akut semptomimetik intoksikasyonunda 1-2g/kg aktif kömür dekontaminasyon amaçlı uygulanmalıdır. Çoklu aktif kömür uygulamasının faydası kanıtlanmamıştır. Vücut taşıyıcısı veya doldurucusu şüphesi olanlarda dekontaminasyon amaçlı izotonik polietilen glikol ile bağırsak irrigasyonu önerilir. Rabdomiyoliz tedavisinde diürezin 2-3 ml/kg olacak şekilde intravenöz kristaloitlerle sağlanması akut tübüler nekroz riskini minimuma indirebilir. Kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi normal aralığa düşene kadar CPK ve potasyum düzeyleri yakın takip edilmelidir. İdrar asidifikasyonu bazı semptomimetik ilaçların atılımını artırır fakat riskleri yararlarından ağır basar (62).

Mental durum değişikliği olan hastalarda ilk olarak kolayca tedavi edilebilen nedenler hızlıca gözden geçirilmelidir. Sempatomimetik intoksikasyonuna bağlı ajitasyon, nöbet gibi durumlar varsa tedavide benzodiazepinler kullanılabilir. Nöbetler kontrol altına alınamadığında intravenöz uygulanan propofol veya fenobarbital verilmelidir. Sedatif hipnotiklere dirençli nöbetler genel anestezi ve kas gevşeticiler tedavide kullanılmalıdır. İntrakraniyal hadiselerde nöroşirurji ve nöroloji önerileri alınmalıdır. Lokalize periferik damarlarda iskemisi olan hastalarda fentolamin gibi alfa adrenerjik reseptör antagonistleri anjiyografi ile arter içine uygulanarak kullanılabilir (12).

Özetle; tüm sempatomimetik ajanlar için evrensel bir antidot veya tedavi yoktur. Spesifik adrenerjik antagonistler, belirli adrenerjik toksisitelerde faydalı olabilse de, sıklıkla, rahatsız edici ajanın kesilmesi ve destekleyici bakım yeterlidir. Mevcut olduğunda, adrenerjik antagonistlerin doğru dengesi yararlı olabilir, ancak yanlış ajanların seçilmesi ve/veya bunların yanlış dozlanması toksik etkilerin şiddetlenmesini mümkün kılar. Bunun klasik örneği, beta-blokörlerin akut kokain zehirlenmesinde kullanılmasıdır ve potansiyel olarak karşı konulmamış alfa-1 vazokonstriksiyonu yoluyla hipertansif krize neden olur (63,64). Başka bir örnek olarak fentolamin, alfa-1 reseptörlerini antagonize ederek feokromositoma veya norepinefrin aşırı dozu için etkili bir tedavidir (65). İntravenöz metoprolol veya esmolol, beta-1 reseptörlerini bloke ederek dobutamin için etkili antidotlardır (66). Seçici olmayan beta reseptör antagonistleri, albuterol gibi beta-2 adrenerjik reseptör baskın sempatomimetik ajanlarda dirençli hipotansiyonu, aritmileri veya taşikardiye etkili bir şekilde tedavi eder (67). Bununla birlikte, doğrudan antagonistler mevcut olmasına rağmen, gereken tek şey genellikle destekleyici bakımdır ve tedavi çeşitli ilaç sınıflarını içerir: nöbetler veya sedasyon için benzodiazepinler, kan basıncı

kontrolü ve/veya kalp hızı kontrolü için kalsiyum kanal blokörleri, vazodilatasyon için nitrogliserin veya nitroprussid mevcut seçenekler arasındadır (29).

IX. Kaynaklar

1. Kuffner,EK., (2014), “Sempatomimetik Zehirlenmesi”, Irwin ve Rippe’nin Yoğun Bakım Tıbbı, içinde (1694-1698), *Ayrıntı Basımevi*, Ostim/ANKARA
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (1996). Adverse events associated with ephedrine-containing products--Texas, December 1993-September 1995. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 45(32), 689-693.
3. Allcott, J. V., Barnhart, R. A., & Mooney, L. A. (1987). Acute lead poisoning in two users of illicit methamphetamine. *Jama*, 258(4), 510-511.
4. Klatt, E. C., Namiki, T., & Noguchi, T. T. (1986). Misrepresentation of stimulant street drugs: a decade of experience in an analysis program. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 24(5), 441-450.
5. Civantos, C. B. (2001). Aleixandre de Artinano A. *Pharmacol. Res.*, 44(3), 195.
6. Johnson, M. (2006). Molecular mechanisms of β 2-adrenergic receptor function, response, and regulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(1), 18-24.
7. Wallukat G. (2002). The beta-adrenergic receptors. *Herz*, 27(7), 683–690.
8. Berry, M. D. (2004). Mammalian central nervous system trace amines. Pharmacologic amphetamines, physiologic neuromodulators. *Journal of neurochemistry*, 90(2), 257-271.
9. Sicherer, S. H., Simons, F., Mahr, T. A., Abramson, S. L., Dinakar, C., Fleisher, T. A., ... & Matsui, E. C. (2017). Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*, 139(3).
10. Kimura, I., Ushiyama, K., Kikuchi, H., & Mabuchi, G. (1968). Diagnosis of angina pectoris by intravenous infusion of isoproterenol. *Nihon Naika Gakkai zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, 57(6), 644-655.
11. Ghimire, R., & Dhungana, S. P. (2019). Evaluation of drugs used in chronic heart failure at tertiary care centre: a hospital based study. *Journal of cardiovascular and thoracic research*, 11(2), 79.
12. Singhi, S., Grover, S., Bansal, A., & Chopra, K. (2014). Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. *Acta Paediatrica*, 103(12), 1301-1306.

13. Yoneda, S., Yoneda, N., Fukuta, K., Shima, T., Nakashima, A., Shiozaki, A., ... & Saito, S. (2018). In which preterm labor-patients is intravenous maintenance tocolysis effective?. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(3), 397-407.

14. Anstey, M. H., Wibrow, B., Thevathasan, T., Roberts, B., Chhangani, K., Ng, P. Y., ... & Eikermann, M. (2017). Midodrine as adjunctive support for treatment of refractory hypotension in the intensive care unit: a multicenter, randomized, placebo controlled trial (the MIDAS trial). *BMC anesthesiology*, 17, 1-7.

15. Onishi, H., Yumoto, K., & Sakata, O. (2014). Preparation and evaluation of ritodrine buccal tablets for rational therapeutic use. *International Journal of Pharmaceutics*, 468(1-2), 207-213.

16. Vasseur, B., Dufour, A., Houdas, L., Goodwin, H., Harries, K., Emul, N. Y., & Hutchings, S. (2017). Comparison of the systemic and local pharmacokinetics of clonidine mucoadhesive buccal tablets with reference clonidine oral tablets in healthy volunteers: an open-label randomised cross-over trial. *Advances in Therapy*, 34, 2022-2032.

17. Ishida, M., Abe, K., Hashizume, M., & Kawamura, M. (2008). A novel approach to sustained pseudoephedrine release: differentially coated mini-tablets in HPMC capsules. *International journal of pharmaceutics*, 359(1-2), 46-52..

18. Virk, M. K., Hotz, J., Khemani, R. G., Newth, C. J., & Ross, P. A. (2017). Change in oxygen consumption following inhalation of albuterol in comparison with levalbuterol in healthy adult volunteers. *Lung*, 195, 233-239.

19. Hon, L. E., & Leung, A. K. (2017). Medications and recent patents for status asthmaticus in children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 11(1), 12-21.

20. Anderson, M. S., Nadkarni, A., Cardwell, L. A., Alinia, H., & Feldman, S. R. (2017). Spotlight on brimonidine topical gel 0.33% for facial erythema of rosacea: safety, efficacy, and patient acceptability. *Patient preference and adherence*, 1143-1150.

21. Erickson, C. H., McLeod, R. L., Mingo, G. G., Egan, R. W., Pedersen, O. F., & Hey, J. A. (2001). Comparative oral and topical decongestant effects of phenylpropanolamine and d-pseudoephedrine. *American journal of rhinology*, 15(2), 83-90.

22. Hernández-Bernal, F., Castellanos-Sierra, G., Valenzuela-Silva, C. M., Catasús-Álvarez, K. M., Valle-Cabrera, R., Aguilera-Barreto, A., ... & THERESA-3 Group of Investigators. (2014). Recombinant streptokinase vs phenylephrine-based suppositories in acute hemorrhoids, randomized, controlled trial (THERESA-3). *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(6), 1594.
23. Martyr, J. W., & Orlikowski, C. E. P. (1996). Epidural anaesthesia, ephedrine and phenylephrine in a patient taking moclobemide, a new monoamine oxidase inhibitor. *Anaesthesia*, 51(12), 1150-1152.
24. Macmillan, M., & Barker, K. (2008). Phenylephrine toxicity. *European journal of anaesthesiology*, 25(5), 426-427.
25. Aydın, A., & Tugcu, G. (2018). Toxicological assessment of epinephrine and norepinephrine by analog approach. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 726-732.
26. Manzon, L., Nappe, T. M., DelMaestro, C., & Maguire, N. J. (2022). Clonidine toxicity. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
27. Paulman, P. M., Cantral, K., Meade, J. G., Vettel, K., Loperena, R., & Odrezin, M. (1990). Dobutamine overdose. *JAMA*, 264(18), 2386-2387.
28. Lötvall, J., Lunde, H., & Svedmyr, N. (1998). Onset of bronchodilation and finger tremor induced by salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. *Canadian Respiratory Journal*, 5(3), 191-194.
29. Glatstein, M. M., Rimón, A., Koren, L., Marom, R., Danino, D., & Scolnik, D. (2013). Unintentional oral beta agonist overdose: case report and review of the literature. *American journal of therapeutics*, 20(3), 311-314.
30. Ozdemir, D., Yilmaz, E., Duman, M., Unal, N., & Tuncok, Y. (2004). Hypoglycemia after albuterol overdose in a pediatric patient. *Pediatric emergency care*, 20(7), 464-465.
31. Zimmerman J. L. (2012). Cocaine intoxication. *Critical care clinics*, 28(4), 517-526.
32. Richards, J. R., Hollander, J. E., Ramoska, E. A., Fareed, F. N., Sand, I. C., Izquierdo Gómez, M. M., & Lange, R. A. (2017). β -blockers, cocaine, and the unopposed α -stimulation phenomenon. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(3), 239-249.
33. Swenson, K., Rankin, S., Daconti, L., Villarreal, T., Langsjoen, J., & Braude, D. (2018). Safety of bolus-dose phenylephrine for hypotensive

emergency department patients. *The American journal of emergency medicine*, 36(10), 1802-1806.

34. Shao, C. L., Duan, F. J., Qiao, S. B., You, S. J., Hu, F. H., Yuan, J. S., & Yang, W. X. (2012). Comparison of dobutamine stress echocardiography and exercise echocardiography in evaluating left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 40(3), 214-218.

35. Hong, H. Q., Lu, J., Fang, X. L., Zhang, Y. H., Cai, Y., Yuan, J., ... & Ye, J. T. (2018). G3BP2 is involved in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through activating the NF- κ B signaling pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(2), 184-194.

36. Armentia, A., Martín-Armentia, B., Martín-Armentia, S., Ruiz-Muñoz, P., Quesada, J. M., Postigo, I., ... & Tejedor, J. (2018). Cocaine allergy in drug-dependent patients and allergic people. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(1), 201-207.

37. Self, T. H., Shah, S. P., March, K. L., & Sands, C. W. (2017). Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: A review of the evidence. *Journal of Asthma*, 54(7), 714-722.

38. Santurtún, A., García Blanco, A., Fdez-Arroyabe, P., Santurtún, M., & Zarrabeitia, M. T. (2020). Cocaine in hospital admissions for diseases of the circulatory system and as the underlying cause of death: analysis and discussion. *Cardiovascular Toxicology*, 20, 20-27.

39. Stankowski, R. V., Kloner, R. A., & Rezkalla, S. H. (2015). Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends in cardiovascular medicine*, 25(6), 517-526.

40. Havakuk, O., Rezkalla, S. H., & Kloner, R. A. (2017). The cardiovascular effects of cocaine. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 101-113.

41. Derlet, R. W., Rice, P., Horowitz, B. Z., & Lord, R. V. (1989). Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. *The Journal of emergency medicine*, 7(2), 157-161.

42. Chan, P., Chen, J. H., Lee, M. H., & Deng, J. F. (1994). Fatal and nonfatal methamphetamine intoxication in the intensive care unit. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 32(2), 147-155.

43. Dowling, G. P., McDonough, E. T., & Bost, R. O. (1987). 'Eve'and'ecstasy': A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *Jama*, 257(12), 1615-1617.
44. Hong, R., Matsuyama, E., & Nur, K. (1991). Cardiomyopathy associated with the smoking of crystal methamphetamine. *Jama*, 265(9), 1152-1154.
45. McCarron, M. M., Schulze, B. W., Thompson, G. A., Conder, M. C., & Goetz, W. A. (1981). Acute phencyclidine intoxication: incidence of clinical findings in 1,000 cases. *Annals of emergency medicine*, 10(5), 237-242.
46. Mack, R. B. (1990). The iceman cometh and killeth: smokable methamphetamine. *North Carolina medical journal*, 51(6), 276-278.
47. Kendrick, W. C., Hull, A. R., & Knochel, J. P. (1977). Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration. *Annals of internal medicine*, 86(4), 381-387.
48. Gatof, D., & Albert, R. K. (2002). Bilateral thumb burns leading to the diagnosis of crack lung. *Chest*, 121(1), 289-291.
49. Manini, A. F., Kabrhel, C., & Thomsen, T. W. (2005). Acute myocardial infarction after over-the-counter use of pseudoephedrine. *Annals of emergency medicine*, 45(2), 213-216.
50. Abenhaim, L., Moride, Y., Brenot, F., Rich, S., Benichou, J., Kurz, X., Higenbottam, T., Oakley, C., Wouters, E., Aubier, M., Simonneau, G., & Bégaud, B. (1996). Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *The New England journal of medicine*, 335(9), 609-616.
51. Brenot, F., Herve, P., Petitpretz, P., Parent, F., Duroux, P., & Simonneau, G. (1993). Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Heart*, 70(6), 537-541.
52. O'Neill, M. E., Arnold, L. F., Coles, D. M., & Nikolic, G. (1983). Acute amphetamine cardiomyopathy in a drug addict. *Clinical cardiology*, 6(4), 189-191.
53. Cohen, M. E., & Kegel, J. G. (2002). Candy cocaine esophagus. *Chest*, 121(5), 1701-1703.
54. Davis, G. G., & Swalwell, C. I. (1994). Acute aortic dissections and ruptured berry aneurysms associated with methamphetamine abuse. *Journal of Forensic Sciences*, 39(6), 1481-1485.

55. Delaney, P., & Estes, M. (1980). Intracranial hemorrhage with amphetamine abuse. *Neurology*, 30(10), 1125-1125.
56. Kase, C. S., Foster, T. E., Reed, J. E., Spatz, E. L., & Girgis, G. N. (1987). Intracerebral hemorrhage and phenylpropanolamine use. *Neurology*, 37(3), 399-399.
57. Lundh, H., & Tunving, K. (1981). An extrapyramidal choreiform syndrome caused by amphetamine addiction. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 44(8), 728-730.
58. Rhee, K. J., Albertson, T. E., & Douglas, J. C. (1988). Choreoathetoid disorder associated with amphetamine-like drugs. *The American journal of emergency medicine*, 6(2), 131-133.
59. McKetin, R., & Mattick, R. P. (1997). Attention and memory in illicit amphetamine users. *Drug and alcohol dependence*, 48(3), 235-242.
60. Aharonovich, E., Hasin, D. S., Brooks, A. C., Liu, X., Bisaga, A., & Nunes, E. V. (2006). Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug and alcohol dependence*, 81(3), 313-322.
61. Ginsberg, M. D., Hertzman, M., & Schmidt-nowara, W. W. (1970). Amphetamine intoxication with coagulopathy, hyperthermia, and reversible renal failure: a syndrome resembling heatstroke. *Annals of Internal Medicine*, 73(1), 81-85.
62. Beckett, A. H., Rowland, M., Turner, P. (1965). Influence of urinary pH on excretion of amphetamine. *The Lancet*, 285(7380), 303.
63. Schurr, J. W., Gitman, B., & Belchikov, Y. (2014). Controversial therapeutics: the β -adrenergic antagonist and cocaine-associated cardiovascular complications dilemma. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 34(12), 1269-1281.
64. Fareed, F. N., Chan, G. M., & Hoffman, R. S. (2007). Death temporally related to the use of a Beta adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction. *Journal of Medical Toxicology*, 3, 169-172.
65. Beis, D., von Känel, R., Heimgartner, N., Zuccarella-Hackl, C., Bürkle, A., Ehlert, U., Wirtz, P. H. (2018). The role of norepinephrine and α -adrenergic receptors in acute stress-induced changes in granulocytes and monocytes. *Psychosomatic medicine*, 80(7), 649-658.

66. Murthy, D. R., White, C. M., Katten, D., Ahlberg, A. W., Salloum, A., & Heller, G. V. (2000). Effect of intravenous metoprolol or intravenous metoprolol plus glucagon on dobutamine-induced myocardial ischemia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 20(11), 1303-1309.

67. Ramoska, E. A., Henretig, F., Joffe, M., & Spiller, H. A. (1993). Propranolol treatment of albuterol poisoning in two asthmatic patients. *Annals of emergency medicine*, 22(9), 1474-1476.

BÖLÜM-8

Beta Bloker, Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Dijital İntoksikasyonları

Doç. Dr. Ekrem Taha SERT¹

¹Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı
tahaekrem@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7208-2186

BETA BLOKER ZEHİRLENMELERİ

I. Giriş

Beta blokörler hücre içine kalsiyum girişini azaltarak miyosit aktivitesini ve vasküler düz kas kontraksiyonunu ayarlar. Terapötik olarak yaptığı blokaj, hastalıklı veya hasarlı miyokardın yaptığı işi azaltır. Üç tip beta reseptör subtipi belirlenmiştir. $\beta 1$ reseptörleri miyokard, böbrek ve gözlerde, $\beta 2$ reseptörleri yağ dokusu, pankreas, karaciğer ve kaslarda, $\beta 3$ reseptörleri de adipoz dokuda bulunur. Aşırı beta reseptör blokajının negatif inotropik, negatif kronotropik etkileri vardır (1). Beta blokerler, beta adrenerjik reseptörleri antagonize eder ve esas olarak hipertansiyon, kalp yetmezliği, taşidisritmiler ve anjina pectorisin tedavisinde kullanılırlar. Kardiyovasküler bozukluklara ek olarak, beta blokerler anksiyete, migren, tremor, hipertiroidizm, glokom ve diğer çeşitli bozuklukların tedavisinde de kullanılır (1). Güçlü terapötik etkileri ve hızlı etki başlangıçları nedeniyle, beta blokerler reçete edildiği şekilde kullanılmadıkları takdirde potansiyel olarak ölümcül zehirlenmelere neden olma konusunda yüksek risk taşırlar. Beta bloker zehirlenmeleri suisid amacıyla aşırı alım sonucu ortaya çıkabileceği gibi yaşlı hastaların günlük dozu tekrarlayan alımlarla kullanılması sonucu da ortaya çıkabilir. Zamanında tanınıp tedavi edilmedikleri takdirde ölümcül seyredebilen bir zehirlenme tablosuna yol açabilir. Klinik karakteristik özellikleri, ilaç formülasyonuna bağlıdır. Normal salınımlı beta blokerlerin absorpsiyonu hızlıdır. 1-4 saatte etkileri pik yapar. Bu nedenle etkileri alındıktan sonra kısa zaman içinde ortaya çıkar. Bu grup ilaçlar proteinlere yüksek oranda bağlanırlar, dağılım hacimleri geniştir. Beta blokerler karaciğer ve böbrekte metabolize olurlar. Sadece yarı ömrü çok kısa olan esmolol kanda metabolize olur (2). Beta blokörler kalbi, renin anjiyotensin sistemini ve santral sinir sistemini etkileyerek, çeşitli mekanizmalar ile kan basıncını düşürür. $\beta 1$ blokajı ile kalbin kasılma gücü ve kalp hızı azalır. $\beta 2$ blokajı ise periferik vazokonstriksiyona ve bronkokonstrüksiyona neden olur. $\beta 2$ reseptör blokajına bağlı bu istenmeyen yan etkiler $\beta 1$ reseptörüne seçici ilaçların kullanılmasıyla hafifletilebilir. Fakat hiçbir beta bloker tümüyle selektif değildir.

II. Klinik

Beta bloker zehirlenmelerinin basit semptomlardan, ciddi bradikardi hipotansiyon ve kardiyojenik şoka kadar uzanan geniş bir klinik yelpazesi vardır. Hipotansiyonla ilişkili bradikardi, beta bloker doz aşımını teşhis etmek için ilk ipucu olabilir. Major belirtiler kardiyovasküler ve santral sinir sistemi ile ilgilidir (3). Solunumsal, periferik vasküler ve metabolik etkiler (hipoglisemi ve hiperkalemi) nadiren rapor edilmiştir. Ciddi vakaların çoğundan propranolol

alımını sorumludur. Semptomlar tipik olarak alımdan 1-3 saat içinde gelişir, fakat semptomların ortaya çıkma zamanı 15 dk'dan 10 saate kadar uzayabilir. Yavaş salınımlı preparatların semptomlarının ise ortaya çıkması daha da gecikebilir. Beta bloker içeriği olan göz damlalarının kullanımını takiben de sistemik semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Elektrokardiyografik değişiklikleri intraventriküler ileti gecikmesi, uzamış PR mesafesi, ilerleyici atriyoventriküler kalp bloğu, erken repolarizasyon, nonspesifik ST segment ve T dalgası değişiklikleri, uzamış QTc intervali ve asistoldür (4). Direkt nöronal toksisite ve kötü perfüzyon sonucu bilinç bozukluğu, psikoz ve konvülsiyon ortaya çıkabilir. Lipofilik özelliği olan ajanlarla olan zehirlenmelerde çoğunlukla konvülsiyon ve koma tablosu görülür. Konvülsiyonlar genellikle generalizedir. Status tablosu nadirdir, konvülsiyonlar tedaviye dirençli olabilir. Kardiyoselektif olmayan beta blokerlerin β_2 antagonizması ile, bronkospazm, wheezing, metabolik değişiklik (hipoglisemi) görülebilir. Bronkospazm beta bloker zehirlenmesinde göreceli olarak nadir görülen bir sonuçtur ve genellikle öncesinde reaktif havayolu hastalığı olan hastalarda daha sık görülür (4).

III. Tanı

Beta blokör zehirlenmeleri hastaların öyküsünde suisid amaçlı veya kazara aşırı alım olarak karşımıza gelmektedir. Tanı öykü, fizik muayene ve tüm zehirlenmelerde olduğu gibi şüphe ile başlar (5). Beta bloker zehirlenme tanısı, klinik, öyküye ve bradikardi, hipotansiyon gibi bulgulara dayanarak konulur. Yüksek doz ilaç alımından şüphelenilen hipotansiyon, elektrokardiyografide ileti bozukluğu (sinüs bradikardisi, atriyoventriküler iletim defekti veya ventriküler kaçış ritmi), bilinç bozukluğu, aniden ortaya çıkan nöbet, konvülsiyon, şok bulguları olan veya uygun dozda kronotropiklere rezistans görülen bir hastada mutlaka beta bloker zehirlenme olasılığı akla getirilmelidir (6). İlaç düzeyleri klinikle korele değildir, ancak düzeyler toksisiteyi doğrular. Beta bloker toksisitesinde tek ve en önemli kardiyovasküler morbiditeyi belirleyici faktör, başka bir kardiyolojik ilacın (kalsiyum kanal blokeri) ve trisiklik antidepresanın alınmış olmasıdır. Eğer başka ilaç alımı yoksa en önemli faktör membran stabilize edici aktiviteye varlığıdır. Bu etkiye sahip olanlara örnek aseptolol, propranolol, pindolol olabilir. Ayırıcı tanıda hipotansiyon ve bradikardi yapan ilaçlar, doğal toksinler, kimyasallar düşünülmelidir. Bu duruma neden olan yaygın ilaçlar santral etkili alfa blokerler, morfin türevleri kalsiyum kanal blokerleri ve digoksidir. Kardiyak glikozid içeren bazı bitkiler de bu tabloya neden olabilirler (7). Organofosfatlı insektisitler, siyanid veya hidrojen sülfidler bu tabloya neden olabilen kimyasallardandır.

IV. Tedavi

Gerekliyse temel ve ileri yaşam desteği verilmelidir. Hava yolu açık tutulmalı ve oksijenizasyon sağlanarak tedaviye başlanmalıdır (8). Beta bloker zehirlenmesi tanısını alan bir hasta monitörize edilmeli, oksijen takılmalı, çift taraflı geniş lümenli bir damar yolu açılmalı ve vital bulgularına bakılmalı bu esnada tam kan, biyokimyasal parametreler, serum elektrolitleri, kan gazı için örnek alınmalı ve elektrokardiyografi çekilmelidir. Beta bloker zehirlenmelerinde tedavide tüm ilaç zehirlenmelerinde olduğu gibi 3 temel amaç vardır. Destekleyici tedavi ile hastanın vital bulgularını stabilize etmek, ilaç emilimini azaltmak ve şok tablosunda olan ciddi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kardiyotonik ajanlarla şoku tedavi etmektir. Belirti ve bulgusu olmayan hastalar, beta bloker alındıktan sonra en az 6 saat boyunca izlenmeli, uzamış salınımlı tabletlerde gözlem süresi 12 saate uzatılmalıdır (9). Standart toksikoloji yaklaşımları geçerlidir. Amaç, kalp kasılmasını düzeltmek ve reperfüzyonu sağlamaktır. Aktif kömür ve gastrik lavaj gastrointestinal kontaminasyonu azaltmak için tercih edilen yöntemlerdir. Bilinç bozukluğu olan bir hastada beta bloker ile zehirlenme düşünülse de narkotik analjezik zehirlenme durumu dışlanamadığından hastaya naloksan verilmeli ve aynı zamanda hipoglisemi açısından mutlaka parmak ucu kan şekere bakılmalıdır. Hastanın naloksan verildikten sonra hala bilinç bozukluğu devam ediyorsa ve sözlü yanıtlara uymuyorsa hemodinamik duruma bakılmaksızın entübasyon düşünülmelidir. Glisemik kontrol (glukoz 100 mg/dL ila 200 mg/dL) için başlangıçta ilk dört saate her 30 dakikada bir kan şekeri izlenmelidir. Hipoglisemi ve hiperpotasemi varsa tedavi edilir. Semptomatik bradikardide atropin denenebilir. Bradikardi atropine yanıt vermiyorsa kalp pili takılmalıdır. Hipotansiyon öncelikle intravenöz kristalloid sıvı ile tedavi edilmelidir. Sıvı verilen hastalar akciğer ödemi bulguları yönünden izlenmelidir. Hipotansiyon nadiren sadece sıvı tedavisine cevap verdiği ve yüksek intravenöz sıvı (2 L'den fazla) verilmesi pulmoner ödem gelişme riski oluşturduğu için genellikle dopamin, dobutamin, epinefrin ve norepinefrin gibi inotropik ilaçların acil kullanımına ihtiyaç duyulur. Vazopresör seçimi esas olarak klinik bulgulara bağlıdır. QRS genişlemesi için sodyum bikarbonat ve QTc uzaması için magnezyum sülfat uygulanabilir (10). Glukagon'un aşırı dozda beta bloker zehirlenmesinde etkinliğini kanıtlayan hiçbir kontrollü çalışma olmamasına rağmen, glukagon, tercih edilen yararlı bir tedavi olarak kabul edilir. Glukagonun yarılanma ömrü 20 dakikadır, yetişkinlerde 3-10 mg başlangıç bolus dozun ardından, saatlik 1- 10 mg sürekli intravenöz infüzyon önerilir. Glukagon tedavisi kusmaya neden olabileceğinden, antiemetik ile premedikasyon düşünülebilir. Son zamanlarda standart tedaviye

yanıtsız beta bloker zehirlenmelerinde intralipid infüzyonu tedavisi gündeme gelmiştir. Doz halen tartışmalı olsa da önerilen doz %20 lipid emülsiyonundan 1.5 ml/kg bolus şeklindedir. Hiperinsülinemi-öglisemi tedavisinin mekanizma tam olarak anlaşılamamasına rağmen insülin için teori şu şekildedir; yüksek doz alınan beta bloker ve kalsiyum kanal bloker ilaçlar, miyosit metabolizmasını engelleyerek, hatta beta blokerler pankreatik insülin salınımını daha da azaltarak mevcut glikozu ve kardiyak output'u da azaltıyorken; insülin, miyosit içindeki aerobik metabolizma için substrat sağlayıp, inotropik etkiye destek olmaktadır. Bu teoriyi destekleyen çalışmalar mevcut. Fakat beta bloker zehirlenmelerinde ilk tedavi seçeneği olarak insülini öneremiyor. Hemodiyaliz, bu ilaçların lipofilik olması ve proteine bağlanma özellikleri nedeniyle etkisizdir, ancak atenolol, nadolol ve sotalol daha az proteine bağlandığı ve daha az dağılım hacmi olduğu için etkin olabilir. Bilinç değişiklikleri, bradikardi, ileti bozuklukları ve hipotansiyonu olan hastaların yoğun bakım ünitesinde izlemi uygundur. Önemsiz miktarda ilaç alan normal kap hızı normal kan basıncı olan hastalar 24 saat gözlemlendikten sonra taburcu edilebilirler. Beta bloker zehirlenmesi ile yatırılan hastalar zehirlenme bulguları (bradikardi, hipotansiyon, bilinç bozukluğu vb. semptomlar) tamamen kaybolana kadar aktif monitörizasyonla takip edilmelidir.

KALSIYUM KANAL BLOKERİ ZEHİRLENMELERİ

I.Giriş

Kalsiyum kanal blokerleri yetişkin popülasyonda en sık kullanılan kardiyovasküler ilaçlar arasındadır. Hipertansiyon, supraventriküler taşikardi, vazospazm ve migren baş ağrıları dahil olmak üzere çok çeşitli klinik durumları tedavi etmek için kullanılırlar (11). Günümüzde kullanılan kalsiyum kanal blokerleri kalpte, damar düz kaslarında ve pankreas β adacık hücrelerinde bulunan spesifik bir kalsiyum kanal tipi olan L-tipi voltaj bağımlı kanallardan kalsiyumun hücre içine geçişini antagonize ederler. Kalsiyum kanal blokerlerinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri, kalp kasında elektromekanik kasılmada azalma, “pace-maker” aktivitesinde yavaşlama, atriyoventriküler iletide azalma ve damar düz kaslarında genişleme olarak sıralanabilir. Ayrıca, Kalsiyum kanal blokerleri pankreasın beta hücrelerinin işlevini bozarak, hiperglisemi ve göreceli hipoinsülinizm yapabilir. Kalsiyum kanal blokerleri periferik damarlara, kalp kasına ve kardiyak ileti sistemine olan etkilerindeki farklılıklar nedeniyle dihidropiridin ve nondihidropiridin olmak üzere temel olarak 2 gruba ayrılırlar (12). Dihidropiridinler örneğin amlodipin ve lerkanidipin periferik damarlar üzerindeki L tipi kalsiyum kanallarına daha etkilidir. Bu nedenle dihidropiridin grubu KKB’ler periferik vasküler dilatasyona bağlı kan basıncının azalmasına ve refleks taşikardiye neden olur. Verapamil ve diltiazem

ise nondihidropridin grubu olup, miyokarttaki L tipi kalsiyum kanallarına ve kardiyak ileti sistemine daha fazla etki ederek sinoatrial ve atrioventriküler nod iletimini inhibe eder, miyokardiyal kontraktileti ve periferik vasküler rezistansı azaltır. Miyokard üzerine etkileri sonucunda negatif inotropik, kronotropik, dromotropik etkileri vardır. Sinoatrial ve atrioventriküler nodu deprese ettiğinden kalp hızını yavaşlatır. Kalsiyum kanallarını bloke edip düz kaslarda gevşemeye neden olduğundan sistemik kan basıncını da azaltır. Kan basıncını etkin bir şekilde düşürmesi, toplumda sık görülen supraventriküler aritmilerin profilaksisinde kullanılması, yan etki profilinin az olması klinikte sık kullanımın nedenleridir. Bu nedenlerden dolayı da son yıllarda kalsiyum kanal blokerleriyle olan zehirlenmelerle oldukça sık karşılaşmaktadır. Toksik dozun tam bir tanımı yoktur, hastalar benzer dozlarda çok farklı etkiler göstermiştir. Kalsiyum kanal blokeri ilaçların aşırı alımı, istemli olabileceği gibi kaza yoluyla yaşlı hipertansif hastaların ilaç alımını gün içinde unutup tekrar tekrar almalarına bağlı olarak da ortaya çıkabilir (13). Özellikle verapamil ve diltiazem gibi ilaçların bradikardik etkileri küçük doz aşımalarında bile görülebildiğinden kazara alımlar da sıklıkla acil servislerde görülmektedir.

II. Klinik

Kalsiyum kanal blokerlerinin emilimi hızlıdır böylece etkileri 30-60 dk içinde görülür ama uzun salınımlı olan kalsiyum kanal blokerleri 12 saatte pik yapar böylece etkileri gecikebilir. Kalsiyum kanal blokerleri sistemik vasküler direnci düşürdüğü için, bu ilaç zehirlenmelerinde esas bulgu çoğunlukla kan basıncı düşüklüğüdür. Ciddi hipotansiyon olmadan mental durum değişikliklerinde kalsiyum kanal bloker alımı düşünülmemelidir. Çok düşük dozlarla zehirlenmelerde veya alımdan hemen sonra gelen hastalarda zehirlenme bulguları görülmeyebilir. Kardiyak ileti sistemine etki eden kalsiyum kanal blokerlerinde bradikardi de eklenir (14). Bradikardi dışında sinüs arresti, AV dissosiasyon, tüm derecelerde AV blok, kavşak ritmi ve asistol de görülebilir. Yetersiz serebral perfüzyona bağlı olarak ajitasyon, letarji, konfüzyon, konvülsiyon, koma gibi bulgular ortaya çıkabilir. Yüksek dozlarda hipoperfüzyona yanıt olarak kompensatuvar taşipne gelişebilir. Diltiazem, verapamil gibi ilaçlarla hafif zehirlenmelerde sinüs bradikardisi görülebilir. Bu ilaçların yüksek dozlarında değişen dereceler de iletim bloğu ortaya çıkar (15). Kalsiyum kanal blokerleri pankreasın beta hücrelerinde insülin salınımını bloke ettiği için hiperglisemiye neden olurlar. Böbrek, karaciğer perfüzyonunun azalmasına bağlı çoklu organ yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir.

III. Tanı

Ön planda başka bir tanısı olmayan hipotansiyonu, elektrokardiyografide ileti bozuklukları, değişken mental durumu, refrakter şok bulguları olan bir hastada özellikle nondihidropidin (verapamil, diltiazem) grubu kalsiyum kanal bloker zehirlenme olasılığı akla getirilmelidir (16). Elektrokardiyografide PR uzaması (verapamil ile tedavi dozunda bile), QT uzaması ile birlikte ventrikül aritmileri (“Torsade de Pointes”, özellikle biperidil ile) olabilir. Hastada hipotansiyon ile beraber refleks taşikardi varsa dihidropidin (Amlodipin, nicardipine vb.) grubu kalsiyum kanal bloker zehirlenmesi daha olasıdır. Serum ya da kan düzeyleri ölçümünün tedavinin düzenlenmesinde yararı yoktur. Diğer laboratuvar incelemeleri ileti bozukluklarının tanısı için elektrokardiyografi izlemi yapılır, asidoz tanısı için kan gazı, hiperglisemi saptamak için kan şekeri ölçülür. Hiperglisemi verapamil ve diltiazem zehirlenmesindeki kötü sonlanımın göstergesidir (17). Hipotansiyon ve perfüzyondaki azalmaya bağlı laktik asidoz gelişebilir. Hastanın yapılan tetkiklerinde hiperkalemi, hipokalemi, hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları tanıda yardımcı olabilir. Kan gazında geniş anyon açıklı metabolik asidoz sistemik hipoperfüzyonun bir göstergesi olduğundan bu tür bir bulgunun saptandığı hastada kalsiyum kanal bloker zehirlenmesini düşündürmelidir. Hiperkalemi ve asidoz genelde ciddi kalsiyum kanal bloker zehirlenmelerinde ortaya çıkan bulgulardır. Narkotik analjezik intoksikasyonları da bu tür bir tabloya yol açabileceğinden özellikle naloksan tedavisine yanıt alınmıyorsa kalsiyum kanal blokerleri ile zehirlenmeler akla getirilmelidir.

IV. Tedavi

Tedavi, öncelikle destek tedavisidir. Gerekliyse temel ve ileri yaşam desteği verilmelidir. Kalsiyum kanal bloker zehirlenmesi tanısı alan bir hasta monitörize edilmeli, vital bulguları saptanmalı oksijen takılmalı, hemen geniş lümenli bir damar yolu açılmalı ve tam kan, biyokimyasal parametreler, serum elektrolitleri, kan gazı için örnek alınmalı ve elektrokardiyografi çekilmelidir. Zehirlenme tedavisinde temel amacımız; destekleyici tedavi, ilaç emilimini azaltmak ve kardiyotonik ajanlarla kardiyak fonksiyonları iyileştirmektir (18). Narkotik analjezik zehirlenme durumu dışlanamadığından hastaya naloksan verilmeli ve aynı zamanda hipoglisemi açısından mutlaka parmak ucu kan şekere bakılmalıdır. Hastanın naloksan verildikten sonra hala bilinç bozukluğu devam ediyorsa ve sözlü yanıtlara uymuyorsa hemodinamik duruma bakılmaksızın entübasyon düşünülmelidir. Endotrakeal entübasyon hastayı olası bir aspirasyon riskinden koruyacaktır.

Aktif kömürün iki saat içinde uygulanması özellikle yavaş salınlı ilaçlara bağlı zehirlenmelerde belirgin olmak üzere faydalıdır. Yüksek doz ilaç alımlarında, yavaş salınlı kalsiyum kanal bloker tabletleri barsak içeriğinde günlerce kalabilir. Bu hastalara çoklu doz aktif kömür uygulaması da önerilmektedir. Aynı zamanda yavaş salınlı tablet (özellikle verapamil ya da diltiazem) aşırı alımlarında, polietilenle tüm barsak irrigasyonu önerilmektedir (19). Geliş anında kalp yetersizliği bulguları olmayan beta bloker ve kalsiyum kanal bloker zehirlenmesi hastalarına sıvı tedavisi ve bradikardik ise atropin tedavisine başlanmalıdır. Atropin çoğunlukla şiddetli kalsiyum kanal bloker toksisitesinde etkisizdir. Gelişinde hemodinamisi unstabil, bradidisritmik hastalarda kardiyak arrest gelişme ihtimaline karşılık acil semptomatik bradikardi tedavisine yanıtız ise gecikmeden hemen transkütanöz, sonrasında transvenöz pacemaker takılmalıdır. Hipotansiyon öncelikle intravenöz kristalloid sıvı ile tedavi edilmelidir. Sıvı verilen hastalar akciğer ödemi bulguları yönünden izlenmelidir. Hipotansiyon nadiren sadece sıvı tedavisine cevap verdiği ve yüksek intravenöz sıvı (2 L' den fazla) verilmesi pulmoner ödem gelişme riski oluşturduğu için genellikle dobutamin, dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi inotropik ilaçların acil kullanımına ihtiyaç duyulur.

Kalsiyum tuzları birçok toksikolog tarafından kalsiyum kanal blokerlerin aşırı alımı tedavisinde ilk basamakta antidot olarak tavsiye edilmiştir. Kalsiyum klorür kalsiyum glukonata tercih edilmelidir çünkü daha fazla iyonize kalsiyum konsantrasyonu sağlar. Kalsiyum klorür, kalsiyum glukonata göre ağırlık bazında elemental kalsiyum miktarının üç katını içerir. Kalsiyum kanal blokeri zehirlenmelerinde kullanılan tedavi yöntemleri arasında: IV hiperinsülinemik-öglisemi tedavisi, IV glukagon, IV lipid emülsiyon tedavisi, ekstrakorporeal tedavi yöntemleri (total plazma değişimi ve ECMO) hastanın kliniğine göre gerek görüldüğü zaman tedaviye eklenmelidir. Önemsiz miktarda ilaç alan normal kap hızı normal kan basıncı olan hastalar 12 saat gözlemlendikten sonra taburcu edilebilirler. Yavaş salınlı preparatlarla zehirlenenler ya da yarı ömrü 12 saatten fazla olan dihidropiridinlerle zehirlenenler en az 12-24 saat monitorize edilmelidir. Kalsiyum kanal bloker zehirlenmesi ile yatırılan hastalar zehirlenme bulguları (bradikardi, hipotansiyon, bilinç bozukluğu vb. semptomlar) tamamen kaybolana kadar aktif monitörizasyonla takip edilmelidir.

DİJİTAL GLİKOZİD ZEHİRLENMELERİ

I.Giriş

Dijital glikozidler tıbbi faydalarının yanı sıra potansiyel tehlikeleri olan pozitif inotrop etkili bir kardiyak ilaç grubudur. Pozitif inotropik etkisi ile kalp kasının

kasılma kapasitesini arttırırken, negatif kronotropik etkisi ile sinoatriyal düğüm üzerinde vagal tonus artışına sebep olarak kalp hızını düşürür. Atriyoventriküler düğümde ileti hızını yavaşlatır. Digoksin günümüzde tıbbi amaçlarla kullanılabilen major kardiyak glikoziddir (20). En geniş kullanım alanı miyokardın kontraktilite gücünü ve otomatisitesini arttırmaları nedeniyle aritmi ve kalp yetmezliği tedavisidir. Pozitif inotropik etkisi ile kalp kasının kasılma kapasitesini attırırken negatif kronotropik etkisi ile kalp hızını düşürür. Kalp ritim kontrolünde kullanmalarına rağmen toksitelerine bağlı ritim bozukluğu oluştururlar. Dar terapötik aralığa sahip olmaları nedeniyle zehirlenmelerine sık rastlanır. Çoğu digoksin zehirlenmesi vakası, zaman içinde kademeli olarak digoksin birikmesi nedeniyle kronik ve kasıtsızdır (21). Kronik zehirlenme için tetikleyici faktörler aşağıdakileri içerebilir:

(a) Digoksin renal olarak atılır bu nedenle herhangi bir böbrek hasarı nedeni birikime neden olabilir.

(b) İlaç etkileşimleri digoksin metabolizmasını azaltabilir.

(c) Digoksine doku duyarlılığı hipomagnezemi, hipokalemi, hiperkalsemi, miyokardiyal iskemi ve hipoksemi ile artabilir. Bitkilerde çeşitli kardiyak glikozitler bulunur (örneğin, zakkum, banotu, yüksük otu, süt otu, vadi zambağı). Bu bitkilerin yutulması bazı yerlerde nadir değildir. Bufadienolid, Bufo kurbağalarının derisinde bulunan ve afrodizyak olarak kullanılan kardiyoaktif bir steroiddir.

Akut intoksikasyon genç erişkinlerde daha çok suisid amaçlı görülürken, çocuklarda sehven ilaç alımı veya hatalı doz hesaplaması sonucu iyatrojenik olarak görülebilir ve mortal seyredebilir. Yaşlılarda ise daha çok kronik intoksikasyon şeklinde görülür ve daha az mortal seyreder.

II. Klinik

İlaç zehirlenmelerinde tanı her zaman zehirlenmeden şüphelenmekle başlar. Hastanın özgeçmişi ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Dijitalerin güvenlik aralığı dar olduğu için zehirlenmeleri akut ve kronik toksisite olarak değerlendirilir. Akut zehirlenmenin baskın özellikleri arasında gastrointestinal semptomlar, hiperkalemi, genel halsizlik, uyuşukluk daha da önemlisi kardiyotoksisite (bradikardi ve kalp bloğu, aritmiler) yer alır (22). Bunlar akut zehirlenmeden birkaç saat sonra ortaya çıkabilir. Acil servise başvuran, bulantı kusma, güçsüzlük, bradiaritmi, atriyoventriküler bloklu supraventriküler aritmisi olan bir hastada, digoksin kullanımı sorgulanmalı ve eğer kullanıyorsa zehirlenme akla getirilmelidir. Akut zehirlenmelerde digoksin doz aşımına bağlı

olarak birçok belirti karşımıza çıkabilmektedir. Bunlar içerisinde en sık ve en erken gözlenen belirtiler görme duyusunda kendini gösterir. Bulanık görme, renkli görmede bozukluk (özellikle yeşil veya sarı görmede). Kronik atriyal fibrilasyonlu hastalarda dijital toksisitesi dar QRS kompleksiyle birlikte düzenli bir ritim ve 90- 120 atım/dk kalp hızıyla karakterize paroksizmal olmayan junctional taşikardiye neden olabilir. Atriyoventriküler bloklu supraventriküler taşikardiler, digoksin toksisitesi için klasiktir. Akut ciddi zehirlenmelerde toksisitenin erken dönemlerinden itibaren vagal tonusun artmasıyla bradikardiler, AV bloklu supraventriküler aritmiler, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler görülebilir (23). Akut toksisitede genelde hiperkalemi gözlenir. Akut zehirlenmede hiperkalemi varlığı kötü prognozla ilişkilidir ve tedavi edilmelidir. Kronik zehirlenme genelde digoksin ve diüretik alan kalp yetersizliği olan hastalarda sıklıkla görülür. Kronik dijital zehirlenmesinin semptom ve bulguları gastroenterit benzeri bir tablo ile başlar. Hastada bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı olur. Santral sinir sistemini etkileyerek konfüzyon, deliryum, komaya neden olur. Kronik toksisitelerde ventriküler aritmiler yaygındır ve hipopotasemi daha sık gözlenir

III. Tanı

Digoksin zehirlenmesi klinik bulgular, elektrokardiyografi değerlendirilmesi ve ilaç düzeyine bakılması ile tanı konabilen bir zehirlenmedir. Tanı ve tedavi algoritmaları net olarak belirlenmiş olmasına rağmen pratik hayatta bu zehirlenme vakalarına yaklaşım ve müdahale zordur. Serum digoksin seviyesi, elektrolitler, kan üre nitrojeni, kreatinin, kalsiyum, magnezyum ve elektrokardiyografi gerekli olan laboratuvar testleridir. Klinik olarak endikasyon varsa ilave testler yapılmalıdır (24). Serum digoksin seviyeleri tüm klinik bulgularla beraber değerlendirilmelidir ve tek başına toksisiteyi göstermez. Predispozan faktörlerin varlığında terapötik sınırlardaki serum digoksin seviyelerinde de toksisite olabilir; bu yüzden terapötik sınırlar zehirlenmeyi ekarte etmez. Aksine terapötik sınırların üzerindeki serum digoksin seviyeleri de her zaman toksisiteye neden olmaz. Digoksin genellikle iki kompartmanlı dağılım modelini takip eder; önce plazmaya göreceli olarak hızlı emilir daha sonra ise doku kompartmanlarına yavaş tekrar dağılıma (redistribüsyon) uğrar. Distribüsyonun tamamlanması oral veya intravenöz digoksin uygulanmasını takiben 6 saat veya daha uzun sürede oluşur, bu süreden sonra elde edilen serum digoksin seviyeleri, toksisite ile en güvenilir şekilde ilişkilidir. Elektrokardiyografide digoksine bağlı değişiklikler olması o hastanın klinik ciddiyetini ve toksite şiddetini direkt olarak göstermez. Elektrokardiyografide gözlenen değişiklikler hastada yalnızca ilaç kullanımının olduğunu teyit eder.

IV. Tedavi

Destekleyici tedaviye önem verme ve hipoventilasyon, hipovolemi, hipoglisemi ve elektrolit anormallikleri gibi kolaylıkla düzeltilebilecek durumların araştırılması en öncelikli konulardır (25). Bütün hastalara damar yolu açılmalı ve kardiyak monitörizasyon yapılmalıdır. Hastanın temel ve ileri yaşam desteğine ihtiyacı olup olmadığını değerlendirilmelidir. Akut alımlarda aktif kömür verilmelidir. Gastrik lavaj bradikardiyi derinleştirebileceği için (artan vagal uyarıya bağlı) önerilmemektedir. Vagal uyarı artışına bağlı olarak gelişen bradikardilerde atropin uygulaması etkilidir. Eğer atropin tedavisine yanıt alınamaz ise transkütanöz pacemaker uygulaması yapılabilir. Hiperkalemi için glukoz ile insülin içeren tampolu mayi ve bikarbonat verilebilir. Kontrol edilemeyen hiperkalemi için dializ gerekebilir (26). Aşırı ishal veya kusma veya diüretikler gibi ilaçlarla ilişkili olarak kardiyak glikozit zehirlenmesi olan hastalarda hipokalemi kaydedilebilir. Hipokalemi, terapötik dozlama ile dijitalden kaynaklanan kardiyotoksisiteyi arttırdığı için düzeltilmelidir (27). Eğer hipokalemi varsa potasyum yerine koyulur. Digoksin spesifik antikör fragmanları (Fab) günümüzde digoksin toksisitesine bağlı semptomatik bradikardisi olan hastalarda ilk tedavi yöntemi olarak kabul edilir. Digoksin spesifik Fab antikoru ayrıca hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin tedavisinde de bir tedavi seçeneği olabilir. Digoksin spesifik Fab tedavisi acil olarak mümkün değilse, artmış ventriküler otomasiteyi AV nodal iletimi yavaşlatmadan deprese eden fenitoin ve lidokain ilk tedavi olarak uygulanmalıdır (28). Dijital özgün fab fragmanlarının endikasyonları:

- Ventriküler ritim bozuklukları
- Standart tedaviye cevap vermeyen hemodinamiyi bozan bradiaritmiler
- Dijitalin toksik seviyeleri ile beraber hiperpotasemi varlığı ($> 5.5 \text{ mEq /L}$).

Sadece dijital kan düzeyinin yüksek olması dijital özgün fab fragmanlarının verilmesi için bir endikasyon değildir. Akut zehirlenme tablosu ile yatırılan bir hastada dijital zehirlenme bulguları tamamen kaybolana kadar, hasta monitörize bir şekilde izlenmelidir (29). Akut zehirlenmelerde digoksin kan düzeyi ile zehirlenme bulgularının şiddeti genelde ilişkilidir. Bu nedenle akut zehirlenme tablosu olan hastalarda kan digoksin düzeyi normale düşüp zehirlenme bulguları tamamen kaybolduktan sonra varsa geçici kalp pili sonlandırılır ve taburcusu planlanır.

V. Kaynaklar

1. Baxter, H., Bourke, E., Wong, A., Rotella, J. A., Greene, S. L., Koutsogiannis, Z., ... & Kuan, K. (2020). Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clinical Toxicology*.
2. Rotella, J. A., Greene, S. L., Koutsogiannis, Z., Graudins, A., Hung Leang, Y., Kuan, K., ... & Wong, A. (2020). Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clinical Toxicology*, 58(10), 943-983.
3. Krenz, J. R., & Kaakeh, Y. (2018). An overview of hyperinsulinemic-euglycemic therapy in calcium channel blocker and β -blocker overdose. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 38(11), 1130-1142.
4. Cruickshank, J. M. (2017). The role of beta-blockers in the treatment of hypertension. *Hypertension: from basic research to clinical practice*, 149-166.
5. Walter, E., McKinlay, J., Corbett, J., & Kirk-Bayley, J. (2018). Review of management in cardiotoxic overdose and efficacy of delayed intralipid use. *Journal of the Intensive Care Society*, 19(1), 50-55.
6. Lauterbach, M. (2019). Clinical toxicology of beta-blocker overdose in adults. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 125(2), 178-186.
7. Menke, N. B., Walsh, S. J., & King, A. M. (2015). Cardiotoxicodynamics: toxicity of cardiovascular Xenobiotics. *Emergency Medicine Clinics*, 33(3), 563-595.
8. Richards, J. R., Gould, J. B., Laurin, E. G., & Albertson, T. E. (2019). Metoprolol treatment of dual cocaine and bupropion cardiovascular and central nervous system toxicity. *Clinical and experimental emergency medicine*, 6(1), 84.
9. Maharaj, S., Seegobin, K., Perez-Downes, J., Bajric, B., Chang, S., & Reddy, P. (2017). Severe carvedilol toxicity without overdose—caution in cirrhosis. *Clinical Hypertension*, 23, 1-5.
10. Menke, N. B., Walsh, S. J., & King, A. M. (2015). Cardiotoxicodynamics: toxicity of cardiovascular Xenobiotics. *Emergency Medicine Clinics*, 33(3), 563-595.
11. Thanacoody, R., Caravati, E. M., Troutman, B., Höjer, J., Benson, B., Hoppu, K., ... & Mégarbane, B. (2015). Position paper update: whole bowel

irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clinical Toxicology*, 53(1), 5-12.

12. St-Onge, M., Dube, P. A., Gosselin, S., Guimont, C., Godwin, J., Archambault, P. M., ... & Blais, R. (2014). Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clinical Toxicology*, 52(9), 926-944.

13. Osman, A. F., Prasad, R. M., Marein, S., & O'Brien, C. (2022). Multi-organ dysfunction as a presentation of calcium channel blocker intoxication. *BMJ Case Reports CP*, 15(1), e245711.

14. Pall, M. L. (2013). Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects. *Journal of cellular and molecular medicine*, 17(8), 958-965.

15. Rietjens, S. J., De Lange, D. W., Donker, D. W., & Meulenbelt, J. (2016). Practical recommendations for calcium channel antagonist poisoning. *Netherlands Journal of Medicine*, 74(2), 60-67.

16. Chakraborty, R. K., & Hamilton, R. J. (2019). Calcium channel blocker toxicity.

17. Engebretsen, K. M., Kaczmarek, K. M., Morgan, J., & Holger, J. S. (2011). High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clinical toxicology*, 49(4), 277-283.

18. Olson, K. R., Erdman, A. R., Woolf, A. D., Scharman, E. J., Christianson, G., Caravati, E. M., ... & Troutman, W. G. (2005). Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology*, 43(7), 797-822.

19. DeWitt, C. R., & Waksman, J. C. (2004). Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and β -blocker toxicity. *Toxicological reviews*, 23, 223-238.

20. Eddleston, M., Ariaratnam, C. A., Sjöström, L., Jayalath, S., Rajakanthan, K., Rajapakse, S., ... & Warrell, D. A. (2000). Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. *Heart*, 83(3), 301-306.

21. Roberts, D. M., Gallapaththy, G., Dunuwille, A., & Chan, B. S. (2016). Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *British journal of clinical pharmacology*, 81(3), 488-495.

22. Levine, M., & O'Connor, A. (2012). Digitalis (cardiac glycoside) poisoning. UpToDate. *Waltham: UpToDate*, 1-11.

23. Cheung, K., Hinds, J. A., & Duffy, P. (1989). Detection of poisoning by plant-origin cardiac glycoside with the Abbott TDx analyzer. *Clinical chemistry*, 35(2), 295-297.

24. Anandhi, D., Pandit, V. R., Kadiravan, T., Soundaravally, R., & Raju, K. P. (2019). Cardiac arrhythmias, electrolyte abnormalities and serum cardiac glycoside concentrations in yellow oleander (*Cascabela thevetia*) poisoning—a prospective study. *Clin Toxicol*, 57(2), 104-11.

25. Janssen, R. M., Berg, M., & Ovakim, D. H. (2016). Two cases of cardiac glycoside poisoning from accidental foxglove ingestion. *CMAJ*, 188(10), 747-750.

26. Kanji, S., & MacLean, R. D. (2012). Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. *Critical care clinics*, 28(4), 527-535.

27. Botelho, A. F. M., Pierezan, F., Soto-Blanco, B., & Melo, M. M. (2019). A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon*, 158, 63-68.

28. Amend, N., Worek, F., Thiermann, H., & Wille, T. (2021). Investigation of cardiac glycosides from oleander in a human induced pluripotent stem cells derived cardiomyocyte model. *Toxicology Letters*, 350, 261-266.

29. Ghosh, S. (2019). Digoxin and other cardiac glycosides. *Principles and Practice of Critical Care Toxicology*; Jaypee Brothers Medical Pub: New Delhi, India, 194-199.

BÖLÜM-9

Antipsikotik Zehirlenmeleri

Doç. Dr. Hüseyin MUTLU¹

Dr. Çağrı TÜRKÜCÜ²

¹Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği, hmutlu70@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-1930-3293

² Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği, cgrturkucu@gmail.com ORCID: 0009-0001-5534-5781

I. Antipsikotiklerin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi

Antipsikotiklerin kullanılmaya başlanması psikiyatri ve tıp dünyası açısından büyük devrim olmuştur. 1950 yılında Klorpromazinin ortaya çıkmasından önce şizofreni hastalarında pozitif semptomların tedavisi için Barbitüratlar gibi nonspesifik sedatifler kullanılmaktaydı bunun yanında bazı invazif cerrahi girişimler yapılmaktaydı. Nöroleptikler olarak da adlandırılan antipsikotiklerin kullanılmaya başlanmasından sonra şizofreni hastalarının karakteristik halüsinasyon, delüzyon, paranoya gibi pozitif semptomlarında dramatik düzelmeler görülmüştür.

Antipsikotiklerin kullanımından kısa süre sonra yüksek dozda kullanımının bazı toksik etkilere neden olduğu görüldü. Hatta normal dozlarda kullanımında dahi endokrin sistem ve sinir sistemi üzerindeki bazı yan etkiler görülebilmekteydi.

Daha sonrasında klozapin 1959'da keşfedildi fakat 1970'lere kadar yaygın olarak kullanıma girmedi. 1974'de klozapin'in hayatı tehdit edici agranülositoz yan etkisi ilk defa bildirildi. Farmakolojik, terapötik özelliklerinden dolayı *atipik antipsikotik* olarak isimlendirilen klozapin günümüzdeki ikinci nesil antipsikotiklerin de öncüsü olmuştur (1,2).

Antipsikotik intoksikasyonları genelde iki farklı mekanizma ile gelişir. Antipsikotiklerin fazla alınımına bağlı ön görülebilir yan etkileri genellikle ilacın farmakolojik etkisine bağlı ortaya çıkar. Ön görülemeyen (idiyosenkrazik) yan etkileri dozdan bağımsız olarak bireysel duyarlılık ya da ilacı kullanan kişinin genetik yapısına bağlı olarak gelişebilir. Her iki yan etki mekanizmasında da basitten etkilerden hayatı tehdit edebilecek düzeye kadar geniş yelpazede yan etki profili görülebilir.

Antipsikotik yan etkileri ve overdozunun gerçek insidansı, tespit edilemeyen ve klinik başvurusu olmayan hastalardan dolayı tam olarak bilinmemektedir.

2015 yılında Amerikan zehirlenme kontrol merkezine 2.17 milyon maruziyet danışılmış bunlardan 151,433 (Tüm maruziyetlerin %5,84'ü) tanesi sedatif hipnotikler ve antipsikotiklere maruziyet olarak bildirilmiştir.

Yapılan araştırmalar sonucunda düşük potensli olan birinci jenerasyon tioridazin, klorpromazin ve mesoridazin gibi ilaçların yan etki profilinin daha kötü olduğu belirlenmiştir (3,4).

II. Antipsikotiklerin Farmakolojik Özellikleri

Antipsikotikler; kimyasal yapısı, reseptöre bağlanma durumu gibi özellikleri açısından farklı sınıflara ayrılmıştır. Bir diğer sınıflama biçimi ise tipik antipsikotikler veya atipik antipsikotikler olarak sınıflama biçimidir.

Tipik antipsikotikler (Diğer isimlendirmeleriyle geleneksel antipsikotikler, birinci kuşak antipsikotikler) antipsikotiklerin kullanıma başlanmasından sonra 40 yıl boyunca antipsikotiklere öncülük etmiştir. D2 reseptörüne olan afinitesine göre düşük potensli (Ör. thiorodazine) ve yüksek potensli (Ör. haloperidol) olarak sınıflandırılmıştır.

Yeni antipsikotiklerin keşfedilmesiyle birlikte klinik ve farmakolojik olarak farklılık gösteren atipik antipsikotik (ikinci kuşak antipsikotik) kavramı ortaya çıkmıştır. Klinik olarak atipik denilmesinin sebebi şizofreninin hem pozitif hem negatif semptomlarına olumlu etki etmesi sebep olmuştur. Bunun yanında klinik olarak terapötik dozlarda ekstrapiramidal yan etkileri daha az olarak görülmüş ve kan prolaktin seviyesini daha az yükselttiği tespit edilmiştir (3). Farmakolojik olarak atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklerden farklı olarak 5-HT_{2A} reseptörü üzerinden serotonin aktivitesini de inhibe etmektedir. Üçüncü kuşak antipsikotikler ise D2 reseptörüne parsiyel antagonizma gösterip 5HT_{1A} reseptörüne agonist etki göstermektedir.

III. Antipsikotiklerin Etki Mekanizması

Şizofrenide semptomların oluşmasında uzun zamandır kabul gören teori “dopaminerjik teori”dir. Bu teoriye göre şizofrenide pozitif semptomların oluşma sebebi mezolimbik ve mezokortikal bölgeden aşırı dopamin salınımıdır.

Dopaminin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ olmak üzere farklı reseptörleri vardır. Fakat şizofreni ile ilişkili olan D₂ reseptörünün aşırı uyarılmasıdır. Antipsikotik aktivite de bu D₂ reseptörünün antagonizmasıyla oluşur (4,5).

Antipsikotikler değişik derecelerde H₁ histamin reseptörlerini, α -adrenerjik reseptörleri ve muskarinik reseptörleri de etkileyebilir. Antipsikotiklerin bu reseptörleri engellemesinden yola çıkarak hangi yan etkilere yol açacağı tahmin edilebilmektedir. Örneğin klozapin, olanzapin, ketiyapin gibi alifatik ve piperidin fenotiyazinler antimuskarinik etkilerine bağlı olarak yan etkilere neden olabilir (6).

Bazı antipsikotikler voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloklar. Bu nedenle fazla alımı faz 0 depolarizasyona etki ederek miyokard fonksiyonlarını bozabilir. Geç potasyum kanallarının bloklanması sonrası QT uzamasına ve *torsades de pointese* neden olabilirler (7,8).

5HT_{2A} serotonin reseptörü üstüne etki ederek şizofreninin negatif semptomlarını düzeltmede etkili olan bazı antipsikotikler aynı mekanizma ile ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilmektedir. Loksapin, klozapin gibi bazı bazı antipsikotikler ise GABA-A reseptörüne olan afiniteleriyle fazla doz kullanımında nöbet aktivitelere neden olabilmektedir (9). Antipsikotik yan etkileri ve reseptörlere bağlanma potansiyelleri Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Antipsikotik Tipleri ve Yan Etkileri

	Adrenerjik Antagonizma	Muskarinik Antagonizma	Hızlı Na Kanal Bloğu	Geç K Kanal Blokajı
Klinik	Hipotansiyon	Antikolinerjik Etki	QRS Genişlemesi, Miyokard depresyonu	T Uzaması, Torsades de Pointes
TİPİK				
Klorpromazine	++	+	+	+
Flufenazin				
Haloperidol				+
Loxapine	++	+	+	
Mesoridazine	++	++	++	+
Perfenazine				+
Pimozid				+

Thioridazin	++	++	++	++
Thrifluoperazin				+
ATİPİK				
Amisülprid				+
Asenapin	+			
Aripiprazol	+			
Klozapin	++	++		
Iloperidon	++			+
Lurasidone				
Olanzapine	+	++		
Paliperidon	+			
Ketiyapin	++	++		/+
Remoxipride				
Risperidon	+			
Sertindol				+
Ziprasidon	+			++

IV. Antipsikotiklerin Farmakokinetik ve Toksikokinetiği

Antipsikotiklerin geneli benzer farmakokinetik özellik gösterirler. Lipofilik olduklarından dolayı dağılma hacimleri geniştir ve genellikle terapötik dozlarda 2-3 saat içinde plazma pik seviyesine ulaşırlar.

Antipsikotiklerin geniş bir kısmı karaciğerdeki CYP enzimi tarafından elimine edilir. Haloperidol, perfenazin, thioridazin, sertindol, ve risperidon gibi bazı antipsikotiklerin büyük kısmı CYP2D6 ile metabolize olur (16). Paroksetin, Fluoksetin, bupropion gibi bazı ilaçlar CYP2D6 enzimini inhibe ederek bu antipsikotiklerin plazma konsantrasyonunu artırır. Klozapin ve asenapin gibi bazı antipsikotikler ise CYP1A2 ile elimine olurlar. Fluvoksamin, florokinolon, makrolid gibi antibiyotikler ve içinde bulunan bazı hidrokarbonlar nedeniyle sigarayı bırakmak bu ilaçların plazma konsantrasyonunda yükselmeye neden olur (10). Böbrek antipsikotik eliminasyonunda çok az rol almaktadır. Bundan dolayı böbrek yetmezliğinde antipsikotik ilaç doz ayarlanmasına gerek yoktur.

V. Antipsikotik Yan Etkilerinin Patofizyolojisi ve Klinik Belirtiler

Terapötik Doz Kullanım Sonrası Oluşan Yan Etkiler

V.A. Ekstrapiramidal Yan Etkiler

Ekstrapiramidal yan etkiler bazı kas gruplarındaki anormal aktivitelerdir. Antipsikotikler içinde en çok ekstrapiramidal yan etkiye neden olan ilaçlar en potent ilaçlar olan Haloperidol ve Flupentiksoldür. Atipik antipsikotikler daha az ekstrapiramidal yan etki yapma eğilimindedir. Mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber birkaç hipotez öne sürülmüştür. 5HT_{2A} antagonizması, D₂ reseptöründen hızlı ayrışma, nigrostriatal alanda dopamin hipersensitivitesi yapması gibi nedenlerin sebep olabileceği düşünülmektedir (11,12).

V.B. Akut Distoni

Akut distoni, genellikle istemsiz sürekli kas hareketleri şeklinde meydana gelir. Genellikle baş boyun ve ekstraoküler kasları kapsar. Ara ara ekstremiteleri de tutabilir. Bütün antipsikotikler akut distoni yapabilme kapasitesine sahiptir (13). Laringeal distoni; kolaylıkla atlanabilen hayatı tehdit edici bir durum olarak ortaya çıkabilir. Stridor, boğaz ağrısı, nefes almakta güçlük, disfoni gibi semptomlar verip üst solunum yolu tıkanıklığına kadar ilerleyebilir (14). Tedavisinde antikolinergikler, difenhidramin, benzodiazepinler kullanılabilir (15).

V.C. Akatizi

Akatizi genelde rahatsızlık, huzursuz hissetme, sürekli hareket etme gibi semptomlarla ortaya çıkar. Mezokortikal yoldaki D2 reseptörlerinin antagonizması sonrası ortaya çıkar (26).

Tedavisinde antipsikotik dozu azaltma, propranolol gibi lipofilik B-adrenerjik antagonist ilaçlar kullanılabilir (17).

V.D. Parkinsonizm

Antipsikotikler bazen akinezi, bradikinezi, rijidite, postüral dengesizlik gibi Parkinson benzeri semptomlara yol açabilir. Genellikle yüksek potensli antipsikotiklere bağlı ilaç kullanımından birkaç ay sonra ortaya çıkar. Striatumdaki dopamin reseptörlerinin antagonizmasına bağlı gelişir (13).

V.E. Tardif Diskinezi

Tardif diskinezi antipsikotik kullanımından 6 ay sonra ortaya çıkan değişik istemsiz kas hareketleridir. En sık ağız çevresinde görülmekle birlikte el ayak baş boyun bölgesinde de görülebilir. Nigrostriatal yolaktaki dopamin reseptörlerinin blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Tardif diskinezi tedaviye daha dirençli bir yan etkidir. Doz azaltılması, antipsikotik ilaç değişimi, antikolinergik, B-Blokör tedavi için denenebilir (18).

V.F. Malign nöroleptik sendrom (MNS)

MNS 1960'larda haloperidol kullanımına bağlı olduğu tanımlanmış daha sonraki dönemlerde diğer antipsikotiklerle oluşabildiği ispatlanmıştır (19).

MNS antipsikotiklerin nigrostriatal yolakta ve hipotalamustaki dopaminerjik reseptörlere etki etmesi sonrası termoregülasyon bozulmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (20-22). Malign nöroleptik sendromda, dopamin antagonisti alımı veya dopamin agonisti ilacın kesilmesinden 72 saat sonra; ateş(>38°), mental durum değişikliği, kreatin kinaz yüksekliği, rijidite, kan basıncı yükselmesi (Normalin %25 üzerine çıkması), diaforez, üriner inkontinans gibi semptomlar görülebilir (20). MNS tedavisinde nedene yönelik semptomatik tedavi, ilacın kesilmesi, benzodiazepinler, dantrolen uygulanabilir (23).

VI. Yüksek Doz Alımlarda Görülen Etkiler

Antipsikotik akut fazla alımı çok fazla organ sistemini etkiler fakat en çok santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi vardır. Bilinç durumunda kötüleşme, antipsikotik overdozunda en çok görülen ve doza bağımlı olan yan etkidir. Hafif bilinç bozukluğundan komaya kadar uzanan bir

spektrumda meydana gelebilir. Bazı antipsikotiklerin antikolinerjik etkisi vardır ve overdozda antimuskarinik etkiler görülebilir (24). Bu etkiye bağlı taşikardi, vücut salgı üretiminde azalma, üriner retansiyon, midriyazis, barsak hareketlerinde azalma gibi yan etkiler görülebilir. Bu etkiler tek başına ya da ajitasyon, deliryum, psikoz, koma gibi psikiyatrik bozukluklarla beraber görülebilir.

Antipsikotik overdozunda çeşitli EKG değişiklikleri görülebilir (7). Sodyum kanal blokajına bağlı QRS uzaması, geç potasyum kanallarına yaptığı etkiye bağlı QT uzaması görülebilir. Bunların sonucunda torsades de pointes, ani kardiyak arrest gibi durumlar da izlenebilir (8).

VII. Akut Overdoz Yönetimi ve Tedavisi

Antipsikotik overdozunda en önemli yaklaşım destek tedavisidir. Hastanın durumuna göre monitörize takip, oksijen desteği, EKG takibi gerekebilir. Asemptomatik 6. Saatindeki hastalarda komplikasyon gelişme riski oldukça az olarak görülürken, semptomatik hastalar 24 saat boyunca monitörize ve EKG takibiyle izlenmelidir.

VII.A. Gastrointestinal Dekontaminasyon

Kontrendikasyonu yoksa fazla ilaç alımıyla gelen hastaya ilk 1-2 saatinde nazogastrik sonda ya da oral yoldan 1mg/kg dozunda aktif kömür uygulanabilir. Nazogastrik sonda ile mide lavajı da aşırı doz alımının ilk birkaç saati içinde uygulanabilir (25).

VII.B. Kardiyovasküler Komplikasyonların Yönetimi

Vital parametreler yakından gözlenmelidir. Alfa adrenerjik blokaja bağlı hipotansiyon görülebilir. Hipotansiyon yönetiminde % 0.9 NaCl gerekirse vasopressör desteği verilebilir (26). Sodyum kanallarının faz 1 de blokajına bağlı QRS uzaması görülebilir. Bunun progrese olması sonucunda kardiyak outputta düşme ve malign aritmiler gelişebilir. QRS kompleksi 0.12 saniyeden daha uzun olduğunda 1-2 mg/kg sodyum bikarbonat verilebilir. Tekrarlayan sodyum bikarbonat dozları sonrası pH 7.5 dan daha fazla yükselmemesi gerekir (27). 1-2 mg/kg lidokain antiaritmik olarak verilebilir. QT uzamasının spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte Torsades de pointes gelişmesi durumunda kardiyoversiyon yapılabilir veya magnezyum verilebilir. Antipsikotikler lipofilik ilaçlar olması dolayısı ile kardiyotoksiste engellenmesi için iv lipit emülsiyon tedavisi %20'lik lipit emülsiyonu 1.5 ml/kg dozunda verilebilir (28).

VII.C. Nöbetlerin Yönetimi

Antipsikotik kullanımına bağlı gelişen nöbetler genellikle kısa sürelidir ve ilaç tedavisi gerektirmez. Gerekli olduğu durumlarda lorazepam, diazepam, fenobarbital uygulanabilir. Nöbetin geçmemesi pH azalmasına neden olup kardiyotoksiste yapabilir bu yüzden EKG izlemi de yapılmalıdır (29).

VII.D. Santral Antimuskarinik Sendromun Yönetimi

Fizostigmin, sinaptik asetilkolin seviyelerini yükselterek antipsikotik alımına bağlı antimuskarinik sendromda faydalı olabilir. Fizostigmin antipsikotik overdozunda da kullanılabilir (30). 3-5 dakikada bir 0.5 mg yakın gözlemle verilebilir. Gözlemde bronkospazm, bradikardi, bronkore gelişme durumunda 0.2-0.4 mg glikopiroilat verilebilir. Fizostigminin etkisi 30-90 dakikada geçmektedir. Bu yüzden ilave dozlar gerektirebilir.

Edrofonyum, pridostigmin, neostigmin gibi diğer kolinesteraz inhibitörleri kan beyin bariyerini geçemedikleri için santral antimuskarinik sendromda faydasızdır.

VIII. Kaynaklar

1. Baldessarini, R. J., & Frankenburg, F. R. (1991). Clozapine: a novel antipsychotic agent. *New England Journal of Medicine*, 324(11), 746-754.
2. Iqbal, M. M., Rahman, A., Husain, Z., Mahmud, S. Z., Ryan, W. G., & Feldman, J. M. (2003). Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Annals of Clinical Psychiatry*, 15(1), 33-48.
3. Kapur, S., & Mamo, D. (2003). Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(7), 1081-1090.
4. Seeman P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 47(1), 27-38.
5. Seeman, P., & Kapur, S. (2000). Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(14), 7673-7675.
6. Burns M. J. (2001). The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 39(1), 1-14.
7. Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Hall, K., & Stein, C. M. (2009). Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *The New England journal of medicine*, 360(3), 225-235.
8. Ray, W. A., Meredith, S., Thapa, P. B., Meador, K. G., Hall, K., & Murray, K. T. (2001). Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Archives of general psychiatry*, 58(12), 1161-1167.
9. Pisani, F., Oteri, G., Costa, C., Di Raimondo, G., & Di Perri, R. (2002). Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug safety*, 25(2), 91-110.
10. Dresser, G. K., & Bailey, D. G. (2002). A basic conceptual and practical overview of interactions with highly prescribed drugs. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*, 9(4), 191-198.
11. Kapur, S., & Mamo, D. (2003). Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 27(7), 1081-1090.

12. Kapur, S., & Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *The American journal of psychiatry*, 158(3), 360–369.
13. Trosch R. M. (2004). Neuroleptic-induced movement disorders: deconstructing extrapyramidal symptoms. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(12 Suppl), S266–S271.
14. Fines, R. E., Brady, W. J., Jr, & Martin, M. L. (1999). Acute laryngeal dystonia related to neuroleptic agents. *The American journal of emergency medicine*, 17(3), 319–320.
15. Corre, K. A., Niemann, J. T., & Bessen, H. A. (1984). Extended therapy for acute dystonic reactions. *Annals of emergency medicine*, 13(3), 194–197.
16. Marsden, C. D., & Jenner, P. (1980). The pathophysiology of extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs. *Psychological medicine*, 10(1), 55–72.
17. Lima, A. R., Bacalchuk, J., Barnes, T. R., & Soares-Weiser, K. (2004). Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2004(4), CD001946.
18. Bergman, H., Walker, D. M., Nikolakopoulou, A., Soares-Weiser, K., & Adams, C. E. (2017). Systematic review of interventions for treating or preventing antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 21(43), 1–218.
19. Delay, J., Pichot, P., Lempériere, T., Elissalde, B., & Peigne, F. (1960). *Annales medico-psychologiques*, 118(1), 145–152.
20. Bhanushali, M. J., & Tuite, P. J. (2004). The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurologic clinics*, 22(2), 389–411.
21. Di Gregorio, G., Schwartz, D., Ripper, R., Kelly, K., Feinstein, D. L., Minshall, R. D., Massad, M., Ori, C., & Weinberg, G. L. (2009). Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Critical care medicine*, 37(3), 993–999.
22. Velamoor V. R. (1998). Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. *Drug safety*, 19(1), 73–82.

23. Katus, L. E., & Frucht, S. J. (2016). Management of Serotonin Syndrome and Neuroleptic Malignant Syndrome. *Current treatment options in neurology*, 18(9), 39.
24. Balit, C. R., Isbister, G. K., Hackett, L. P., & Whyte, I. M. (2003). Quetiapine poisoning: a case series. *Annals of emergency medicine*, 42(6), 751–758.
25. Juurlink D. N. (2016). Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. *British journal of clinical pharmacology*, 81(3), 482–487.
26. Minns, A. B., & Clark, R. F. (2012). Toxicology and overdose of atypical antipsychotics. *The Journal of emergency medicine*, 43(5), 906–913.
27. Lannemyr, L., & Knudsen, K. (2012). Severe overdose of quetiapine treated successfully with extracorporeal life support. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 50(4), 258–261.
28. Shah, A. S., & Eddleston, M. (2010). Should phenytoin or barbiturates be used as second-line anticonvulsant therapy for toxicological seizures? *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 48(8), 800–805.
29. Burns, M. J., Linden, C. H., Graudins, A., Brown, R. M., & Fletcher, K. E. (2000). A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Annals of emergency medicine*, 35(4), 374–381.
30. Isbister, G. K., Oakley, P., Dawson, A. H., & Whyte, I. M. (2003). Presumed Angel's trumpet (*Brugmansia*) poisoning: clinical effects and epidemiology. *Emergency medicine (Fremantle, W.A.)*, 15(4), 376–382.

BÖLÜM-10

Narkotik Analjezik Zehirlenmeleri ve Yoksunluk Sendromu

Uz. Dr. Hilal AKÇA¹

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
drhlbs@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4875-9166

I.Giriş

Narkotik analjezik doz aşımı, reçete yazma uygulamalarından, hastanın ilaç kötüye kullanımı risklerini yeterince anlamamasından, ilaç uygulama hatalarından ve farmasötik suistimalinden kaynaklanan önlenabilir ve potansiyel olarak ölümcül bir durumdur (1,2). Narkotik analjezik toksisitesinin anlaşılmasında üç özellik önemlidir. İlk olarak, Narkotik analjezik doz aşımı çoklu organ sistemlerinde yaşamı tehdit eden toksik etkilere sahip olabilir. İkincisi, normal farmakokinetik özellikler genellikle aşırı doz sırasında bozulur ve zehirlenmeyi önemli ölçüde uzatabilir (3). Üçüncüsü, etki süresi narkotik formülasyonları arasında değişir ve bu tür varyasyonların fark edilmemesi, bazen yanlış tedavi kararlarıyla ölümcül sonuçlara yol açabilir (2,4).

II. Narkotik Analjezik İlaçların Patofizyolojisi

Narkotikler, mu, delta ve kappa opioid reseptörleri olarak bilinen bir veya daha fazla transmembran G proteinine bağlı molekülün aktivitesini artırır; bu moleküller, ekleme varyantları, gen ürünlerinin translasyon sonrası modifikasyonu, iskelesi ve reseptör oluşumu heterodimerleri ve homodimerleri yoluyla operasyonel çeşitlilik geliştirir (5). Narkotik reseptörleri, endojen peptidler ve ekzojen ligandlar tarafından aktive edilir (6). Reseptörler, insan vücudunda geniş çapta dağılmıştır; anterior ve ventrolateral talamus, amigdala ve dorsal-kök ganglionlarındakiler nosisepsiyona aracılık eder (7). Dopaminerjik nöronların katkılarıyla, beyin sapı opioid reseptörleri hiperkarbi ve hipoksemiye solunum yanıtlarını ve Edinger-Westphal çekirdeğindeki reseptörleri modüle eder. Okülomotor sinir, pupiller daralmayı kontrol eder (8). Narkotik agonistleri, bağırsak motilitesini azaltmak için gastrointestinal sistemdeki reseptörlere bağlanır.

Mu opioid reseptörü, narkotiklerin neden olduğu klinik etkilerin baskınlığından sorumludur (9). Arzu edilen bir klinik etkiyi elde etmek için ilaç dozlarının artırılması gereken tolerans gelişimi, mu narkotik reseptörlerinin bir opioid bağlanması sonrası tolerans gelişiminde kritik bir olay olan reseptör desensitizasyonu, reseptörlerin G proteininden ayrılmasını ve ardından endositoz sırasında bir hücre içi bölmeye girmelerini içeren oldukça korunmuş bir süreçtir. Reseptörler daha sonra, hücreyi narkotik bağlanmasına yeniden duyarlı hale getiren bir süreçte zara geri döndürülebilir (10). Bu dinamik endositoz ve geri dönüşüm sürecinin, fazik sekresyona ve hızlı temizlenmeye maruz kaldıklarından, endojen opioid ligandları için mu narkotik reseptörlerinin toleransını sınırladığı varsayılmaktadır (10). Buna karşılık, uzun etkili formülasyonlarda tekrar tekrar uygulanan narkotik analjezikler, hücre dışı

matriste kalır ve uzun süreler boyunca mu opioid reseptörleri aracılığıyla sinyal verir (10). Endojen doğal ligandlar, dinamik reseptör döngüsünü teşvik ederken, narkotik analjezikler, reseptörlerin geri dönüşümünü körelttikleri için reseptörleri irreversibl bağlayarak ve duyarsızlaştırarak toleransı kolaylaştırır (10).

Bununla birlikte, narkotiklerin analjezik ve solunum depresif etkilerine toleransı, yalnızca mu opioid reseptörlerinin desensitizasyonu ile ilgili değildir. Hastalar, narkotiklerin güçlendirici etkisini, ilaç uygulamasını güvenilir bir şekilde tahmin eden çevresel sinyallerle ilişkilendirmeyi öğrendiğinde, şartlı tolerans gelişir (11). Bu sinyallerin varlığında narkotik kullanımının etkileri zayıflar; tersine, bu uyarıların yokluğunda veya yeni ortamlarda narkotik kullanımı, etkilerin artmasına neden olur (11). Solunum depresyonu toleransı, analjezik toleransından daha yavaş gelişir gibi görünmektedir; zamanla, bu gecikmiş tolerans terapötik pencereyi daraltır ve paradoksal olarak uzun bir narkotik kullanım öyküsü olan hastaları solunum depresyonu için yüksek risk altına sokar (12-14).

III. Narkotik Analjeziklerin Toksikokinetikleri

Belirli narkotik analjezik ajanların farmakokinetiği-emilimi, etki başlangıcı, klirensi ve biyolojik yarı ömrü genellikle aşırı dozda önemsizdir. Örneğin, çok sayıda hap alımından sonra oluşan bezoarlar, düzensiz ilaç emilim oranlarına neden olabilir ve opioidlerin neden olduğu gecikmiş mide boşalması ve azalmış gastrointestinal motilite, ilaç emilimini uzatabilir (15). Tersine, uyuşturucunun kötüye kullanılmasıyla ilişkili davranışlar (örn. narkotik analjezik tabletler, ısıtma fentanil yamaları veya cilde bir veya daha fazla yama uygulanması), öngörülemez bir şekilde olsa da genellikle emilim oranını artırır. Sıfır dereceli eliminasyonda iki olay meydana gelir. Birincisi, ilaç dozundaki küçük artışlar, plazma konsantrasyonlarında orantısız artışlara ve dolayısıyla zehirlenmeye yol açabilir (16). İkincisi, sabit bir miktarda ilaç (sabit bir oranın aksine) birim zamanda elimine edilir (16). Toplu olarak, bu toksikokinetik etkiler beklenen terapötik etkilerle karşılaştırıldığında şiddetli, başlangıcı gecikmiş ve uzun süreli olabilen narkotik toksisitesi oluşturmak üzere birleşir (17,18).

IV. Doz Aşımı Klinik Belirtileri

Narkotik analjezik doz aşımı, bir dizi klinik bulguyu kapsar. Apne, stupor ve miyozisin klasik toksidromu, narkotik toksisitesi tanısını akla getirirse de, bu bulguların tümü mevcut olmayabilir (19). Narkotik zehirlenmesinin olmazsa olmazı solunum depresyonudur. Narkotiklere toleransı olmayan kişilere terapötik narkotik dozlarının uygulanması, uygulanan doza bağlı olarak solunum aktivitesinin tüm fazlarında fark edilir bir düşüşe neden olur (20). Bununla

birlikte, en kolay fark edilen anormallik, narkotik doz aşımı, apne ile sonuçlanan solunum hızında bir düşüştür. Fizyolojik uykuda olmayan bir hastada dakikada 12 veya daha az solunum hızı, özellikle miyozis veya stupor eşlik ettiğinde, akut narkotik zehirlenmesini kuvvetle düşündürür (21). Miyozis tek başına narkotik zehirlenmesi tanısı için yeterli değildir.

Meperidin, propoksifen veya tramadol zehirlenmesinde olduğu gibi çoklu madde alımları normalde reaktif veya midriyatik göz bebekleri üretebilir (22,23). Tersine, antipsikotik ilaçlar, antikonvülsan maddeler, etanol ve diğer sedatif hipnotik maddelerden aşırı doz alınması miyozis ve komaya neden olabilir, ancak narkotik toksisitesini tanımlayan solunum depresyonu genellikle yoktur (24,25).

Hasta ortam havasını solurken ve normal arteriyel karbondioksit basıncını (kısmi karbondioksit basıncı) elde etmek için yeterli ventilasyonla birlikte oksijen doygunluğunun %90'dan az olması olarak tanımlanan oksijenasyon başarısızlığına genellikle daha sonra belirginleşen pulmoner ödem neden olur (26,27). Pulmoner ödemin birkaç potansiyel nedeni vardır. Muhtemel bir neden, kapalı bir glottise karşı inspirasyon girişiminin intratorasik basınçta bir azalmaya yol açarak sıvı ekstrasvazasyonuna neden olmasıdır. Alternatif olarak, akut akciğer hasarı, nörojenik pulmoner ödem için varsayılabilecek bir mekanizmadan kaynaklanabilir (28). Bu senaryoda, zehirlenmenin tersine dönmesinden sonra yeniden uyanan bir hastada strese karşı sempatik vazoaktif tepkiler, pulmoner kılcal damarlardan sızıntıyla sonuçlanır.

Hipotermi, serin bir ortamda ısrarla yanıt vermeme durumundan veya yardım eden kişilerin bir hastayı soğuk suya batırarak narkotik zehirlenmesini tersine çevirmeye yönelik yanlış girişimlerinden kaynaklanabilir (29). Ayrıca, narkotik kaynaklı bir uyuşukluk içinde hareketsiz yatan kişiler rabdomiyoliz, miyoglobülinürik böbrek yetmezliği ve kompartman sendromuna maruz kalabilir. Diğer laboratuvar anormallikleri, asetaminofen veya hipokseminin neden olduğu karaciğer hasarı ile bağlantılı olarak yüksek serum aminotransferaz konsantrasyonlarını içerir. Nöbetler aşırı dozda tramadol, propoksifen ve meperidin ile ilişkilendirilmiştir (30,31).

V. Doz Aşımı Teşhisi

Hipopne veya apne, miyozis ve stupor varlığı, klinisyeni, hastanın hayati belirtilerinden, öyküsünden ve fizik muayenesinden çıkarılabilecek şekilde narkotik analjezik doz aşımı tanısını düşünmeye yöneltmelidir. Şiddetli solunum depresyonu olan hastalarda, ventilasyonun ve oksijenasyonun yeniden sağlanması, mevcut hastalığın öyküsünün elde edilmesinden veya fizik muayene veya tanısal testlerin yapılmasından önce gelir. Hastanın durumu stabilize

olduktan sonra, klinisyen tüm narkotik analjeziklerin, asetaminofen (asetaminofen ile birlikte formüle edilmiş ürünler dahil) ve yasa dışı maddelerin kullanımı hakkında bilgi almalı ve hastanın kronik ağrı veya opioid bağımlılığı için farmakolojik tedavi gören herhangi biriyle teması olup olmadığını belirlemelidir (32,33). Fizik muayeneyi yaparken klinisyen, pupillerin büyüklüğünü ve reaktivitesini ve solunum çabasının derecesini değerlendirmeli ve pulmoner ödemi düşündüren oskültasyon bulgularına bakmalıdır. Fentanil yamalarının kapsamlı bir şekilde aranmasına izin vermek için hasta tamamen soyunmalıdır. Ek olarak, klinisyen kas gruplarını palpe etmelidir; kompartman sendromunu karakterize eden sertlik, şişme ve hassasiyet açısından değerlendirmelidir. Son olarak, asetaminofen içeren opioidlerin saptırılması ve kötüye kullanılması prevalansı nedeniyle tüm hastalarda asetaminofen konsantrasyonu ölçülmelidir. Klinisyenler genellikle asetaminofenin hepatotoksitesitesini gözden kaçıır (34).

Suistimal edilen ilaçlar için idrarın kalitatif analizleri (toksikoloji taramaları) hasta bakımıyla ilgili kararları nadiren etkiler ve birkaç nedenden ötürü narkotik zehirlenmesinin acil değerlendirilmesi ve yönetiminde çok az rolü vardır (35). Birincisi, apnesi olan bir hastadan nalokson asla kesilmemelidir çünkü kalitatif testlerin sonuçları mevcut değildir. İkinci olarak, narkotik aşırı dozunun yönetimi, neden olan maddeden bağımsız olarak çok az değişiklik gösterir. Son olarak, metadon, fentanil, hidromorfon ve diğer bileşikler nadiren tespit eden standart toksik taramalar, çok az yararlı klinik bilgi sağlar (36). Yüksek dozlarda narkotik analjezik reçete edilen hastaların terapötik serum konsantrasyonları laboratuvar referans aralıklarını büyük ölçüde aşabileceğinden, ilaç konsantrasyonlarının kantitatif ölçümleri aşırı doz vakalarında işe yaramaz.

VI. Doz Aşımı Yönetimi

Apneli hastaların nefes alabilmesi için farmakolojik veya mekanik bir uyarana ihtiyacı vardır. Solunum hızı dakikada 12 veya daha az olan stuporlu hastalarda balon kapaklı maske ile ventilasyon sağlanmalıdır. Anatomik konumlandırmanın hiperkarbiyi azaltmaya yardımcı olmasını sağlamak için çene kaldırma ve çene itme manevraları yapılmalıdır. Kısmi karbondioksit basıncı ile akut akciğer hasarı arasındaki ilişki belirsiz olsa da, yeterli ventilasyonun sağlanması, oksijenasyonun geri kazanılması ve apnenin tersine dönmesinden sonra pulmoner ödemi tetiklediği varsayılan sempatik dalgılanmanın minimum düzeyde önlenmesi gibi belirli yararlar sunan basit bir yanıttır. Narkotik doz aşımı için panzehir olan nalokson, opioid zehirlenmesinin tüm belirtilerini tersine çeviren rekabetçi bir mu opioid-reseptör antagonistidir. Parenteral, intranasal veya pulmoner uygulama yolu kullanıldığında aktiftir, ancak yoğun ilk geçiş

metabolizması nedeniyle oral uygulamadan sonra ihmal edilebilir düzeyde biyoyararlanımı vardır (37). Narkotik bağımlılığı olan hastalarda, naloksonun plazma seviyeleri başlangıçta daha düşüktür, dağılım hacmi bağımlı olmayan hastalara göre daha yüksektir ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzundur (38).

Yetişkinler için nalokson intravenöz olarak uygulandığında etki başlangıcı 2 dakikadan kısadır ve görünen etki süresi 20 ila 90 dakikadır, bu birçok opioidinkinden çok daha kısa bir süredir (39,40).

Nalokson dozlaması ampiriktir. Etkili doz, hastanın aldığı narkotik analjezik miktarına, naloksonun mu opioid reseptörü ve yer değiştirecek opioid için nispi afinitesine, hastanın ağırlığına ve opioid analjeziğin santral sinir sistemi analjezik penetrasyon derecesine bağlıdır (40,41). Bu bilgilerin çoğu bilinmeyeceğinden, klinisyenler etkili panzehir dozunu belirlemek için terapötik denemelerin sonuçlarına güvenmelidir (41). Yetişkinler için naloksonun başlangıç dozu 0,04 mg'dır; yanıt yoksa doz her 2 dakikada bir maksimum 15 mg'a yükseltilmelidir. 15 mg nalokson uygulamasından sonra solunum depresyonunda azalma olmazsa, depresyonun nedeninin opioid doz aşımı olması pek olası değildir (18,42). Tek doz nalokson uygulamasından sonra narkotik analjezik toksisitesinin tersine dönmesi genellikle geçicidir; tekrarlayan solunum depresyonu, sürekli infüzyon veya orotrakeal entübasyon için bir göstergedir (43).

Nalokson, narkotik bağımlılığı olan hastalar da dahil olmak üzere herhangi bir hastada pişmanlık duymadan uygulanabilir. Naloksonun narkotik bağımlılığı olan hastalara zarar vereceğine dair endişeler gereksizdir; opioid yoksunluğunun tüm belirtileri (örn. esneme, gözyaşı, piloereksiyon, terleme, miyalji, kusma ve ishal) rahatsız edicidir ancak yaşamı tehdit edici değildir (41). Ayrıca, narkotik toleransı olan hastalar sıklıkla yeterli olan düşük doz naloksonlara yanıt verirler (44). Nalokson uygulamasından sonra solunum hızı düzeldiğinde, hasta taburcu edilmeden önce 4 ila 6 saat gözlenmelidir (45,46).

Nalokson uygulamasına bir alternatif, aspirasyona karşı koruma sağlarken güvenli bir şekilde oksijenasyon ve ventilasyon sağlayan bir prosedür olan orotrakeal entübasyondur (42). Aktif kömür ile gastrointestinal dekontaminasyon, alımdan sonraki 1 saat içinde başvuran hastalar için ayrılmalıdır; Kömür bu zaman diliminin dışında hiçbir fayda sağlamaz ve orotrakeal entübasyon sırasında hava yolu anatomisinin görselleştirilmesini zorlaştırır (47). Uzun etkili veya uzatılmış salımlı opioid formülasyonları ile sarhoş olan, tekrarlayan solunum depresyonu olan veya nalokson infüzyonu veya orotrakeal entübasyona ihtiyaç duyan hastalar hastaneye, yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır (48).

Hastanın durumu stabil hale geldiğinde, klinisyen, fentanilin kötüye kullanıldığından şüphelenilmese bile hastayı fentanil yamaları için araştırmalıdır (33). Fentanil yamaları üstünlük fizik muayeneden sonra gecikmiş toksisite ile ilişkilendirilmiştir (33). Koltuk altı, perine, skrotum ve orofarinks, özellikle incelenmeli; tüm yamalar çıkarılmalı ve cilt sabun ve soğuk su ile dekontamine edilmelidir (49). Fentanil bandı almış bir hasta, yamanın eliminasyonunu hızlandırmak için polietilen glikol ile tüm bağırsağın yıkanmasından fayda görebilir (42).

Nalokson uygulamasından sonra devam eden hipoksemi, negatif basınçlı pulmoner ödem varlığını gösterebilir. Hafif vakalar destekleyici bakım ile düzelir, ancak şiddetli hipoksemisi olan hastalar genellikle orotrakeal entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyondan fayda görür. Akciğer hasarının düzelmesi, eğer mide içeriğinin aspirasyonu ile komplike değilse, normalde 24 saat içinde gerçekleşir. Akciğer hasarının olası nedeni aşırı sıvı yüklemesi olmadığından, diüretiklerle intravasküler hacmin azaltılması muhtemelen etkili değildir ve varsa miyoglobülinürik böbrek yetmezliğini kötüleştirir. Nalokson yanlışlıkla pulmoner ödem nedeni olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte, nalokson sürekli infüzyon yöntemi kullanılmadan önce meydana gelenler de dahil olmak üzere, neredeyse tüm ölümcül narkotik doz aşımı vakalarında pulmoner ödem mevcuttur (50-52). Son olarak, apnesi olan hastalarda genellikle belirsiz olan pulmoner ödemin oskültasyon belirtileri ancak nalokson ventilasyonu geri getirdikten sonra belirgin hale gelir.

Rabdomiyoliz (normal aralığın üst sınırının beş katı kadar yüksek bir kreatin kinaz konsantrasyonu olarak tanımlanır), renal tübüllerde miyogloblin çökmesini önlemek için sıvı resüsitasyonu ile tedavi edilmelidir; bikarbonat eklenmesi sonuçları iyileştirmez ve bundan kaçınılmalıdır. Kompartman sendromlu hastalar olası fasyotomi için acil cerrahi konsültasyon almalıdır. Hipotermisi olan hastalarda acil yeniden ısıtma gerekebilir. Yükselmiş aminotransferaz konsantrasyonları, kanda asetaminofenin varlığı veya her ikisi, N-asetilsistein ile tedavi ihtiyacını gösterebilir (53). Beyin omurilik sıvısı lavajı ve nalokson uygulaması, bir narkotik analjezin günlük dozunun yüzlerce katını içerebilen yanlış programlanmış intratekal pompalar aşırı doldurulmasının bir sonucu olarak derin toksisitenin meydana geldiği nadir durumlarda gerekli olabilir (54). Son olarak, aşırı dozun nedeninin belirlenmesi, psikiyatri veya ilaç tedavisine sevk edilmesi gereken hastaları belirleyecektir.

Nalokson Dozu: ilk nalokson dozuna yanıt vermeyen hastalar, solunum çabası düzelene kadar artan dozlar almalıdır. Yetişkinler için mililitrede 0,4 mg ve mililitrede 1 mg dozlarında sıklıkla enjekte edilebilir. Pediatrik hasta, yaklaşık 5

yaşına kadar veya vücut ağırlığı 20 kg'a kadar olan çocuklar olarak tanımlanır. Opioid intoksikasyonu olan pediatrik hastalar, vücut ağırlığının kilogramı başına nispeten daha yüksek alınan doz nedeniyle, aşırı dozun etkilerini tersine çevirmek için sıklıkla daha yüksek dozlarda nalokson gerektirir (18,42).

Özetle narkotik analjezik doz aşımı hayatı tehdit eden bir durumdur ve panzehir nalokson uzun etkili ajanlardan zehirlenen hastalarda sınırlı etkili olabilir. Zehirlenmenin öngörülemeyen klinik seyri, potansiyel olarak ölümcül olan bu durumun ampirik yönetimini gerektirir ve semptomatik destek tedavisi yapılır.

VII. Yoksunluk Sendromu

Narkotik yoksunluk sendromu, narkotik bağımlılığından kaynaklanan hayatı tehdit eden bir durumdur. Narkotikler, şiddetli ağrının tedavisi için kullanılan bir ilaç grubudur. Ayrıca dünya çapında yaygın olarak psikoaktif maddeler olarak kullanılırlar. Narkotikler morfin, eroin, oksikontin, kodein, metadon ve hidromorfon hidroklorür gibi ilaçları içerir. Zihinsel rahatlama, ağrı kesici ve öforik duygular üretirler.

VII. A. Etyoloji

Opioidlere bağımlı olan bir hasta opioid almayı aniden azalttığında veya durdurduğunda ortaya çıkar. Bir hastanın sisteminde bir opioid bulunduğunda ve buprenorfin gibi bir opioid kısmi agonisti veya nalokson veya naltrekson gibi antagonistler verildiğinde de ortaya çıkabilir. Opioid yoksunluğunun etiyolojisi karmaşıktır. Çeşitli in vivo ve in vitro hayvan modellerinden yapılan araştırmalar, opioid yoksunluğu semptomlarının, adenilil siklaz süperaktivasyonuna dayalı merkezi uyarım yollarıyla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (55).

VII. B. Patofizyoloji

Beyindeki opioid yoksunluk sendromunun başlangıcını tetikleyen başlıca bölge, beynin tabanındaki locus coeruleus'tur. Locus coeruleus'ta bulunan nöronlar noradrenerjiktir ve artan sayıda opioid reseptörüne sahiptir. Locus coeruleus bölgesi, limbik sistem ile serebral ve serebellar kortekslerin noradrenerjik innervasyonunun ana kaynağıdır. Bir opioid reseptörüne bağlı mekanizma olan locus coeruleus nöronlarındaki noradrenerjik aktivite, opioid yoksunluk semptomlarının ana nedensel bölgesidir. Ayrıca araştırmalar, gri madde ve çekirdek raphe magnus'un da opioid yoksunluk sendromunun ortaya çıkışında yer aldığını göstermiştir (55).

VII. C. Değerlendirme

Opioid yoksunluğu için tanısal bir test olmamasına rağmen, diğer ilaçlardan veya ilaç kombinasyonlarından çekilmeyi dışlamak için idrar toksikolojisi kontrol edilmelidir. İdrar toksikolojisi, morfin, eroin, kodein, oksikodon ve propoksifen gibi çoğu opioid için kullanımdan 12 ila 36 saat sonra pozitifdir. Metadon, buprenorfin ve LAAM (L-alfa-asetilmetadol) pozitif idrar opioid testlerinde tespit edilmeyecektir ve bunlar özel olarak test edilmelidir. Diğer uyuşturucular (esrar, kokain, benzodiazepin ve amfetaminler) için idrar toksikolojisi de opiyat kullanıcılarında yaygın olarak pozitif olabilir. EKG, tam kan sayımı (CBC), kan alkol seviyesi ve temel metabolik panel (BMP) de yapılmalıdır.

Opioid yoksunluğu için COWS (Klinik Opioid Geri Çekme Ölçeği) değerlendirmesi, opioid yoksunluğunun ciddiyetini belirlemek için yaygın olarak kullanılır (56). COWS değerlendirmesi, opioid yoksunluğunun yaygın olarak görülen 11 belirti ve semptomundan oluşur (57). Toplam puanlar, 0 ila 47 arasında değişir, hafif 5 ila 12, orta 13 ila 24, orta şiddetli 25 ila 36 ve şiddetli 37'den fazladır. Opioid yoksunluğunu tedavi etmek için kullanılan kısmi bir mu reseptörü agonisti olan buprenorfin, herhangi bir yoksunluk semptomu yaşamayan opioid bağımlı hastalarda yoksunluğu hızlandırabileceğinden, opioid yoksunluğuna yönelik bu tür değerlendirme ölçekleri ilgiyi artırmıştır (57).

VII. D. Ayırıcı Tanı

DSM-5'e göre, opioid yoksunluğu olan bir hastayı tedavi ederken öncelikle aşağıdaki bozukluklar ekarte edilmelidir (58).

-Opioid Kaynaklı Ruhsal Bozukluklar

Genellikle opioid uyuşturucu kullanıcılarında birlikte görülür ve birincil ruhsal bozukluklarda ortaya çıkan semptomlarla karakterize edilebilir. Bu tür semptomlar, depresif ruh hali, kalıcı depresif bozukluk (distimi) ve opioid kaynaklı depresif bozukluğu içerir. Opioid yoksunluğu diğer opioid kaynaklı bozukluklardan farklıdır, çünkü diğer bozukluklardaki semptomlar klinik tabloya hakimdir ve daha fazla tanısal araştırma gerektirir.

-Diğer Madde Zehirlenmeleri

Alkol zehirlenmesi, hipnotik veya anksiyolitik zehirlenme, opioid zehirlenmesine benzer bir klinik tabloya neden olabilir ve ayrıca dışlanmalıdır.

-Diğer Çekilme Bozuklukları

Sedatif-hipnotik yoksunluk semptomları, opioid yoksunluğu özelliklerine benzeyebilir, ancak opioid yoksunluğu ayrıca lakrimasyon, burun akıntısı ve pupiller genişleme ile de karakterize edilir. Halüsinojen ve uyarıcı zehirlenme de pupiller dilatasyona neden olabilir, ancak mide bulantısı, ishal, kusma, gözyaşı ve burun akıntısı gibi opioid yoksunluğunun diğer semptomları genellikle mevcut değildir.

- ❖ Buprenorfin (yoksunluk semptomları ortaya çıktığında başlar) (60-62)
 - 1. Gün: 4 saat boyunca saatte bir 2–4 mg (toplam doz 8–12 mg)
 - 2. Gün: 16 mg, bölünmüş dozlar halinde (örn. günde iki kez 8 mg)
 - 3–9. Gün: tolere edildiği ölçüde günde 2–4 mg azaltın; ani semptomlar için her 4-6 saatte bir 0.1 mg klonidin ekleyin
- ❖ Klonidin (60-62)
 - 1. Gün: Her 4–6 saatte bir 0.1–0.2 mg, maksimum 1.2 mg doz
 - 2. Gün sonrası: günde 0.1–0.2 mg azaltın
- ❖ Lofeksidin (63,64)
 - 1. Gün: 6 saatte bir 0.54–0.72 mg (toplam günlük doz 2.16–2.88 mg)
 - 2. günden itibaren: her dozu 1–2 günde bir 0.18 mg azaltın
- ❖ Metadon (60,61)
 - 1. Gün: 10 mg ile başlayın, maksimum 40 mg doz için her 6-8 saatte bir 10 mg artırın
 - Seçenek 1:
 - 2-4. Günler: her gün 10 mg azaltın
 - 5-8. Günler: her gün 2 mg azaltın
 - Seçenek 2:
 - 2-8. Günler: her gün 5 mg azaltın

Yardımcı ilaçlar (62)

- ❖ Anksiyete • Klonazepam 0.5–2.0 mg her 4–8 saatte bir (günde maksimum 6 mg)
- ❖ Kas krampları • İbuprofen 400 mg her 4–6 saatte bir (günde maksimum 2400 mg)
- ❖ Mide bulantısı, kusma veya ishal • Bizmut subsalisilat 2 tablet her saat (günde maksimum 10 tablet) • Ondansetron 8–16 mg her 8–12 saatte • Proklorperazin 5– 10 mg her 3–4 saatte (günde maksimum 40 mg)
- ❖ Uyku • Yatmadan önce 50–150 mg Trazodon • Yatmadan önce 10 mg Zolpidem

VII. E. Tedavi ve Yönetim

Opioid yoksunluk belirtileri mevcut olduğunda, opioid yoksunluğunun farmakolojik yönetimi gereklidir. Uzun süreli opioid replasmanı, metadon veya buprenorfin kullanılarak gerçekleştirilir (59).

VIII. Kaynaklar

1. Okie, S. (2010). A flood of opioids, a rising tide of deaths. *New England Journal of Medicine*, 363(21), 1981-1985.
2. US Food and Drug Administration. (2010). Opioid analgesic risk evaluation and mitigation strategy (REMS).
3. Manual of symbols, equations & definitions in pharmacokinetics. (1982). *Journal of clinical pharmacology*, 22(7), 1S-23S.
4. Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E., Hynan, L. S., Reisch, J. S., Schiødt, F. V., Ostapowicz, G., Shakil, A. O., Lee, W. M., & Acute Liver Failure Study Group (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(6), 1364-1372.
5. Waldhoer, M., Bartlett, S. E., & Whistler, J. L. (2004). Opioid receptors. *Annual review of biochemistry*, 73(1), 953-990.
6. Lord, J. A., Waterfield, A. A., Hughes, J., & Kosterlitz, H. W. (1977). Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*, 267(5611), 495-499.
7. Stein, C. (1995). The control of pain in peripheral tissue by opioids. *New England Journal of Medicine*, 332(25), 1685-1690.
8. Lalley, P. M. (2008). Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respiratory physiology & neurobiology*, 164(1-2), 160-167.
9. Matthes, H. W., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slowe, S., Kitchen, I., ... & Kieffer, B. L. (1996). Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature*, 383(6603), 819-823.
10. Whistler J. L. (2012). Examining the role of mu opioid receptor endocytosis in the beneficial and side-effects of prolonged opioid use: from a symposium on new concepts in mu-opioid pharmacology. *Drug and alcohol dependence*, 121(3), 189-204.
11. Ehrman, R., Ternes, J., O'Brien, C. P., & McLellan, A. T. (1992). Conditioned tolerance in human opiate addicts. *Psychopharmacology*, 108(1-2), 218-224.
12. White, J. M., & Irvine, R. J. (1999). Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction*, 94(7), 961-972.

13. Gal, T. J., DiFazio, C. A., & Moscicki, J. (1982). Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. *Anesthesiology*, 57(5), 367-374.
14. Etches, R. C. (1994). Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: a review of eight cases. *Canadian journal of anaesthesia*, 41, 125-132.
15. Smith, S. W., Howland, M. A., Hoffman, R. S., & Nelson, L. S. (2008). Acetaminophen overdose with altered acetaminophen pharmacokinetics and hepatotoxicity associated with premature cessation of intravenous N-acetylcysteine therapy. *Annals of Pharmacotherapy*, 42(9), 1333-1339.
16. Sharma, H. L., & Sharma, K. K. (2007). *Principles of pharmacology*. Paras medical publisher.
17. Boyer, E. W. (2012). Management of opioid analgesic overdose. *New England Journal of Medicine*, 367(2), 146-155.
18. Schumann, H., Erickson, T., Thompson, T. M., Zautcke, J. L., & Denton, J. S. (2008). Fentanyl epidemic in Chicago, illinois and surrounding cook county. *Clinical toxicology*, 46(6), 501-506.
19. Hoffman, R. S., & Goldfrank, L. R. (1995). The poisoned patient with altered consciousness: controversies in the use of a 'coma cocktail'. *Jama*, 274(7), 562-569.
20. Gutstein, H. B., & Akil, H. (2006). Opioid analgesics. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11, 547-590.
21. Hoffman, J. R., Schriger, D. L., & Luo, J. S. (1991). The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Annals of emergency medicine*, 20(3), 246-252.
22. Clark, R. F., Wei, E. M., & Anderson, P. O. (1995). Meperidine: therapeutic use and toxicity. *The Journal of emergency medicine*, 13(6), 797-802.
23. Zacny, J. P. (2005). Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users. *Drug and alcohol dependence*, 80(2), 273-278.
24. Alberto, G., Erickson, T., Popiel, R., Narayanan, M., Hryhorczuk, D. (1989). Central nervous system manifestations of a valproic acid overdose responsive to naloxone. *Annals of emergency medicine*, 18(8), 889-891.

25. O'Malley, G. F., Seifert, S., Heard, K., Daly, F., Dart, R. C. (1999). Olanzapine overdose mimicking opioid intoxication. *Annals of emergency medicine*, 34(2), 279-281.
26. Sporer, K. A., Dorn, E. (2001). Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema: a case series. *Chest*, 120(5), 1628-1632.
27. Osler, W. (1880). Oedema of left lung-morphia poisoning. *Montreal Gen Hosp Rep*, 1, 291.
28. Baumann, A., Audibert, G., McDonnell, J., & Mertes, P. M. (2007). Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(4), 447-455.
29. Osterhoudt, K. C., & Perrone, J. (2002). Induced hypothermia for drug overdose. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 9(9), 962.
30. Talaie, H., Panahandeh, R., Fayaznouri, M. R., Asadi, Z., Abdollahi, M. (2009). Dose-independent occurrence of seizure with tramadol. *Journal of medical toxicology*, 5, 63-67.
31. Kaiko, R. F., Foley, K. M., Grabinski, P. Y., Heidrich, G., Rogers, A. G., Inturrisi, C. E., & Reidenberg, M. M. (1983). Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 13(2), 180-185.
32. Geib, A. J., Babu, K., Ewald, M. B., Boyer, E. W. (2006). Adverse effects in children after unintentional buprenorphine exposure. *Pediatrics*, 118(4), 1746-1751.
33. Moon, J. M., & Chun, B. J. (2011). Fentanyl intoxication caused by abuse of transdermal fentanyl. *The Journal of emergency medicine*, 40(1), 37-40.
34. Khandelwal, N., James, L. P., Sanders, C., Larson, A. M., Lee, W. M., & Acute Liver Failure Study Group. (2011). Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology*, 53(2), 567-576.
35. Boyer, E. W., & Shannon, M. W. (2003). Which drug tests in medical emergencies? *Clinical chemistry*, 49(3), 353-354.
36. Shaw, L. M., & Kwong, T. C. (Eds.). (2001). *The clinical toxicology laboratory: contemporary practice of poisoning evaluation*. Amer. Assoc. for Clinical Chemistry.

37. Pond, S. M., & Tozer, T. N. (1984). First-pass elimination basic concepts and clinical consequences. *Clinical pharmacokinetics*, 9, 1-25.
38. Fishman, J., Roffwarg, H., & Hellman, L. (1973). Disposition of naloxone-7, 8-3H in normal and narcotic-dependent men. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 187(3), 575-580.
39. Evans, J. M., Hogg, M. I., Lunn, J. N., & Rosen, M. (1974). Degree and duration of reversal by naloxone of effects of morphine in conscious subjects. *British medical journal*, 2(5919), 589-591.
40. Berkowitz, B. A. (1976). The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clinical pharmacokinetics*, 1, 219-188.
41. Tenenbein, M. (1984). Continuous naloxone infusion for opiate poisoning in infancy. *The Journal of pediatrics*, 105(4), 645-648.
42. Prosser, J. M., Jones, B. E., & Nelson, L. (2010). Complications of oral exposure to fentanyl transdermal delivery system patches. *Journal of medical toxicology*, 6, 443-447.
43. Goldfrank, L., Weisman, R. S., Errick, J. K., & Lo, M. W. (1986). A dosing nomogram for continuous infusion intravenous naloxone. *Annals of emergency medicine*, 15(5), 566-570.
44. Rim, C. H., & Seong, J. (2016). Application of radiotherapy for hepatocellular carcinoma in current clinical practice guidelines. *Radiation oncology journal*, 34(3), 160.
45. Clarke, S. F., Dargan, P. I., & Jones, A. L. (2005). Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope. *Emergency Medicine Journal*, 22(9), 612-616.
46. Hendra, T. J., Gerrish, S. P., & Forrest, A. R. W. (1996). Lesson of the Week: Fatal methadone overdose. *BMJ*, 313(7055), 481-482.
47. Chyka, P. A., & Seger, D. (1997). Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 35(7), 721-741.
48. Nelsen, J. L., Marraffa, J. M., Jones, L., Grant, W. D. (2010). Management considerations following overdoses of modified-release morphine preparations. *World Journal of Emergency Medicine*, 1(1), 75.
49. Nelson, L., & Schwaner, R. (2009). Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *Journal of medical toxicology*, 5, 230-241.

50. Peters, W. P., Friedman, P., Johnson, M., Mitch, W. E. (1982). Pressor Effect of Naloxone in Septic Shock. *Survey of Anesthesiology*, 26(1), 2.

51. Groeger, J. S., Carlon, G. C., & Howland, W. S. (1983). Naloxone in septic shock. *Critical care medicine*, 11(8), 650–654.

52. Olinger, C. P., Adams Jr, H. P., Brott, T. G., Biller, J., Barsan, W. G., Toffol, G. J., ... & Marler, J. R. (1990). High-dose intravenous naloxone for the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*, 21(5), 721-725.

53. Heard, K. J. (2008). Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 285-292.

54. Tsui, B. C., Malherbe, S., Koller, J., & Aronyk, K. (2004). Reversal of an unintentional spinal anesthetic by cerebrospinal lavage. *Anesthesia & Analgesia*, 98(2), 434-436.

55. K Rehni, A., S Jaggi, A., & Singh, N. (2013). Opioid withdrawal syndrome: emerging concepts and novel therapeutic targets. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 12(1), 112-125.

56. Tompkins, D. A., Bigelow, G. E., Harrison, J. A., Johnson, R. E., Fudala, P. J., & Strain, E. C. (2009). Concurrent validation of the Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) and single-item indices against the Clinical Institute Narcotic Assessment (CINA) opioid withdrawal instrument. *Drug and alcohol dependence*, 105(1-2), 154-159.

57. Wesson, D. R., & Ling, W. (2003). The clinical opiate withdrawal scale (COWS). *Journal of psychoactive drugs*, 35(2), 253-259.

58. Shah, M., & Huecker, M. R. (2018). Opioid withdrawal.

59. Button, D., Hartley, J., Robbins, J., Levander, X. A., Smith, N. J., & Englander, H. (2022). Low-dose buprenorphine initiation in hospitalized adults with opioid use disorder: a retrospective cohort analysis. *Journal of addiction medicine*, 16(2), e105-e111.

60. Kosten, T. R., & Baxter, L. E. (2019). Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *The American Journal on Addictions*, 28(2), 55-62.

61. Kleber, H. D. (2022). Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues in clinical neuroscience*.

62. Sigmon, S. C., Bisaga, A., Nunes, E. V., O'Connor, P. G., Kosten, T., & Woody, G. (2012). Opioid detoxification and naltrexone induction strategies: recommendations for clinical practice. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 38(3), 187-199.

63. Gorodetzky, C. W., Walsh, S. L., Martin, P. R., Saxon, A. J., Gullo, K. L., & Biswas, K. (2017). A phase III, randomized, multi-center, double blind, placebo controlled study of safety and efficacy of lofexidine for relief of symptoms in individuals undergoing inpatient opioid withdrawal. *Drug and alcohol dependence*, 176, 79–88.

64. Fishman, M., Tirado, C., Alam, D., Gullo, K., Clinch, T., & Gorodetzky, C. W. (2019). Safety and efficacy of lofexidine for medically managed opioid withdrawal: a randomized controlled clinical trial. *Journal of addiction medicine*, 13(3), 169.

BÖLÜM-11

Organofosfat Zehirlenmesi ve Tedavisi

Doç. Dr. Dilek ATİK¹

Dr. Zeliha Nur AKINER²

Dr. Aslıhan ONURALP³

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği
dr.dilekatik@gmail.com, ORCID:0000-0002-3270-8711

² Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Kliniği zenurakiner@gmail.com, ORCID:0000-0003-0770-4687

³ Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Kliniği onuralpaslihan@gmail.com, ORCID,0000-0002-8825-2274

I.Giriş

Gelişmekte olan ve fakir ülkelerde oldukça sık görünen organofosfat zehirlenmeleri, organofosfatların özellikle son 50 yıldır yoğun olarak kullanılmasından dolayı sık karşılaşılan bir tablodur (1-3). Organofosfatların ilk kez sentetik olarak üretilmeleri 1854 yılına dayanır. Organofosfat bileşiklerinin tarım, endüstri, temizlik malzemeleri, savaş, ilaçlama gibi çok çeşitli alanlarda kullanımları mevcuttur (2,3,7). Organofosfat bileşikleri aldıkları yan grupların farklılık göstermesine bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Diazinon, glifosat, malathion, parathion, tetraklorvinfoson da bulunduğu 200'ün üzerinde organofosfat çeşidi vardır (4,9). Organofosfat zehirlenmesi, organofosfat bileşiklerinin kolay ulaşılabilir olması sebebiyle gerek suisid amaçlı gerekse kaza yoluyla görülebilmektedir (3). Dünya üzerinde her yıl yaklaşık 3 milyon kişi organofosfatlardan etkilenmekte ve yaklaşık 300.000 kişi ölmektedir (10). Organofosfat bileşiklerinin sistemik dolaşıma alınması gastrointestinal yolla, respiratuvar, transdermal ve transkonjonktival yollar aracılığıyla olabilmektedir (3). Kontamine kıyafetler ve kontamine yiyecekler aracılığı ile de tekrarlayan zehirlenmeler oldukça sıktır (6). Çoğu bileşik alımdan sonraki 3 saat içerisinde semptom göstermeye başlar ancak transdermal alımlarda başlangıç 12. saate kadar uzayabilir. Organofosfat bileşikleri vücutta yağ dokuda depolanırlar ve bundan dolayı atılımı da yavaştır (4, 5). Organofosfatlar asetil kolin esterase enzimi inhibisyonuna ve asetilkolin artışına yol açarak vücutta etki göstermektedirler (11). Malnütrisyon, gebelik ve doğum sonrası dönem, yanıklar, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, hemodiyaliz, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, malignite, kronik enfeksiyonlar, steroidler ve sitotoksik ajanlar gibi ilaçlar psödo kolinesteraz enziminin üretimini azaltabilir (8).

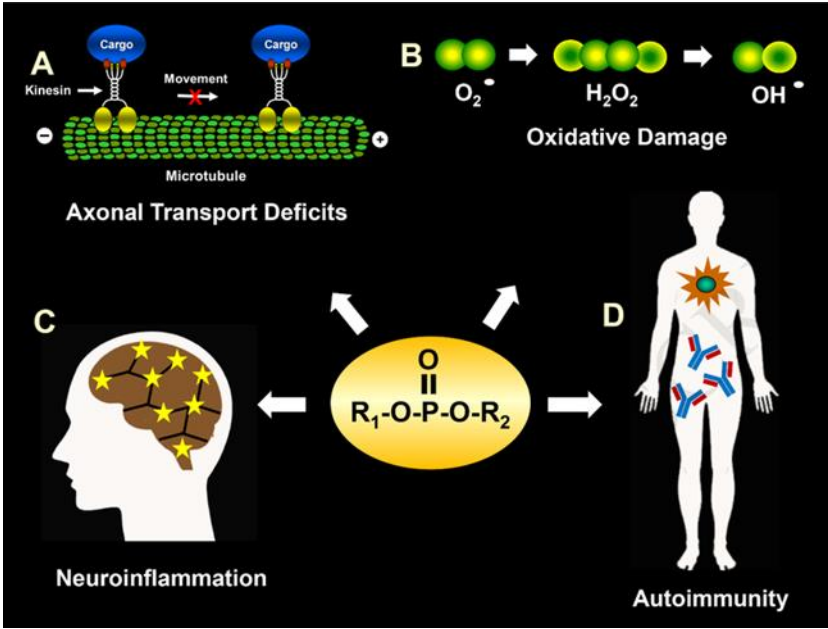
II. Etki Mekanizması

Organofosfatlar transdermal, inhalasyon, transmukozal, gastrointestinal ve transkonjonktival olarak sistemik dolaşıma karışarak etkilerini gösterirler (12). Sistemik dolaşıma katılan organofosfatlar ise kolinesteraz enzimi ile benzer kimyasal özellik gösterir ve kolinesteraz üzerinde inhibitör etki oluşturur (13). Fosfat radikalleri kolinesterazların aktif bölgelerindeki hidroksil gruplarına kovalent olarak bağlanır ve enzimin kimyasal olarak inaktif hale geçmesine sebep olur (4,14). Bu bağlanma farmakolojik olarak müdahale edilmediği müddetçe geri dönüşümsüzdür.

İnsan vücudunda 2 ana kolinesteraz bulunur. Gerçek asetil kolin esterase daha çok sinir dokusundaki eritrositlerde bulunur ve plazma kolin esterazı olarak da adlandırılan psödo kolin esterase ise daha çok serum, kalp, karaciğer, beyin ve

pankreasta bulunur (14). Kolinesterazın görevi sinaptik boşlukta sinyal iletimini tamamlayan asetikolini hızla kolin ve asetik asite hidrolize etmektir. Asetilkolin bir nörotransmitter maddedir ve nörotransmitter olarak; postganliyonik parasempatik sinir uçlarında, sempatik ve parasempatik pregangliyonik sinir uçlarında ve miyonöral kavşaklarda bulunur (15). Kolinesteraz inhibisyonu dolayısıyla sinaptik aralıkta biriken asetilkolin nikotinik ve muskarinik reseptörlerin sürekli uyarılması neticesinde duyarsızlaşma ve ilerleyen süreçte de yaygın sinaptik paraliziye yol açar (16,17). Organofosfat zehirlenmesinin akut ve uzun dönem kliniğinde kolin esteraz enzim inhibisyonu temel rol oynasa da görülen bu geniş yelpazedeki semptomları açıklamada tek başına yetersiz kalır (18).

Resim 1. İnsan vücudunda gerçekleşen Kolinesteraz dışı mekanizmalar şematik olarak gösterilmiştir (19).



Terry ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile **Klorpirifos** adı verilen bir pestisite uzun süreli akut toksisite dozunun altındaki dozda maruz kalan sıçan nöronlarında geri dönüşümsüz aksonal taşınma hasarı meydana geldiğini ortaya koydu (20). Yapılan çeşitli in vitro çalışmalar organofosfatların, asetil kolin esteraz enzim aktivitesini inhibe etmeyen konsantrasyonlarda meydana gelen ve kolinerjik reseptör antagonistleri tarafından bloke edilemeyen, zarlı organellerin anterograd aksonal taşıma sisteminde defektler meydana getirdiğini göstermiştir (21,22). Organofosfatlar, kinesin motor alanındaki tirozine bağlanarak kinesini

yapısal değişikliğe uğratıp kinesin-mikrotübül etkileşimini bozar, ayrıca tübül proteini üzerindeki tirozin kalıntılarına kovalent olarak bağlanıp tübül polimerizasyonunu ve mikrotübül stabilitesini etkiler (24-27). Yang ve arkadaşları, çalışmalarında organofosfatların fare nöronlarında tübül asetilasyonunda geri dönüşümsüz inhibisyona yol açarak aksonal taşınmayı etkilediğini desteklemiştir (28). Bununla birlikte, organofosfatlar sadece anterograd taşıma üzerine etkili olmayıp dynein ve dynactin proteinlerini azaltarak retrograd aksonal taşımayı da bozarlar (29). Organofosfatlar glutatyon ve süperoksit dismutaz gibi mitokondriyal antioksidanları azaltarak lipid peroksidasyonunu indükler, mitokondriyal kalsiyum seviyesini artırarak ETZ elemanı kompleks I, III ve IV'ün aktivitesini bozar, oksidatif stresi artırır, DNA hasarına yol açar ve IL-6, GFAP ve p-ERK1/2'de artışa sebep olarak astrositlerde glikoprotein (MAG) ve kalsiyum-kalmodulin kinaz II (CaMKII) proteinlerine karşı artmış otoantikor reaktivitesinin olduğunu gösterir (36,37).

Tekrarlayan *klorpirifos* maruziyeti sıçan hipokampusünde özellikle 6 mRNA'nın (Bdnf, Cort, Crhbp, Nptx2, Npy ve Pnoc) ifadesinde değişikliklere yol açmıştır. Etkilenen bu genler, nörotrofin ve nöropeptitlerin ekspresyonundan sorumludur ve meydana gelen değişiklikler bazı bilişsel ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (38). Savy ve arkadaşları yaptığı çalışma ile kronik organofosfat maruziyetinin hücreler arası sinyal ilişkili genlerin ifadesinde ve özellikle glutamaterjik ve monoaminerjik nörotransmisyon içeren psikolojik bozukluklarda etkili olduğunu ortaya koymuştur (39). Moyano ve arkadaşları SN56 hücrelerinde in vitro olarak yaptıkları çalışmada organofosfat maruziyetinin nekroz ve apoptoz ilişkili genlerin ekspresyonunda değişikliklere yol açtığını göstermiştir bu nedenle organofosfatlar kolinerjik nörodejenerasyona ve öğrenme-bellek süreçlerinde bozulmaya sebep olabilir (40).

III. Klinik Bulgular

Organofosfat intoksikasyonlarında intoksikasyonun şiddeti, toksinin alınma zamanı, alınma şekli, miktarı, süresi, metabolizma hızı ve alınan bileşiğin çeşidine göre farklılık göstermektedir (3). İnhalasyon ile sistemik dolaşıma katılması en hızlı yol iken, deri yoluyla sistemik dolaşıma katılması en yavaş yoldur. Bu nedenle deri yoluyla gerçekleşen intoksikasyon daha geç fark edilebileceği için daha ağır seyredebilir (4). Organofosfat zehirlenmelerinde tanı ve tedavi genellikle miyozis, salivasyon, bradikardi gibi tipik kolinerjik bulgular içerir (41). Organofosfat zehirlenmelerinde, klinik bulgular muskarinik ve nikotinik reseptörlere göre sınıflandırılabilir gibi, etki edilen organa göre de sınıflandırılabilir. Klinik özelliklere farklı bir yaklaşım da semptomların ortaya çıkış süresine göredir (53).

Akut kolinerjik kriz, asetil kolin esteraz inhibisyonunun bir sonucu olarak muskarinik ve nikotinik reseptörlerin tutulumuyla ortaya çıkabilir (42). Muskarinik reseptörler üzerinden, vücutta salgı artışı, gözlerde sulanma, terleme, tükürük artışı, ishal, idrarda artma, karın ağrısı, kusma, bradikardi, taşikardi, bronkospazm ve bronkore, hipoksi oluşabilir (43). Alımdan yaklaşık 1 saat sonra hipersalivasyon, hiperlakrimasyon, bradikardi ve miyozis gelişebilir (42). Nikotinik reseptörler üzerinden etkilerinde ise kas güçsüzlüğü, kaslarda fasikülasyon, kramp, seğirme oluşur. Diyafram paralizisi, akut solunum yetmezliği ve ölüme sebebiyet verebilir (44). Organofosfat bileşikler, asetil kolin esteraz üzerinden etki ettiği için vücudumuzdaki birçok sistemde semptom şeklinde kendini gösterebilmektedir.

Organofosfat alımına bağlı klinik bulgular, kardiyovasküler sistemde daha çok taşikardi olmak üzere bradikardi veya taşikardi, EKG’de QT intervalinde uzama, aritmi, PR uzaması görülür. Ayrıca ciddi zehirlenmesi olan hastalarda troponin yüksekliği ve miyokard infarktüsü görülebilmektedir (54-56).

Organofosfat alımına bağlı gastrointestinal sistemde ise çoğunlukla bulantı, kusma, ishal şikayetleri olmak üzere, mukozal erozyonlar, gastrik ülserasyon, gastroduodenal kanama ve pankreatit gibi klinik tablo eşlik edebilir (50,51).

Organofosfat toksisitesi en sık solunum, kas ve sinir sistemi belirtileri ile tanınır. Solunumsal patolojilere baktığımız zaman temel mekanizmada, plazma kolin esteraz aktivitesinde geri dönüşümsüz inhibisyon, merkezi solunum sistemi mekanizması depresyonu, solunum sekresyonlarında artış bronkokonstrüksiyon ve buna bağlı uzun süreli solunum felciyle sonuçlanabilir (1). Organofosfat bileşikler psödokolinesteraz enzimine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak etki eder ve apneyi uzatabilir. Kas, iskelet sisteminde fasikülasyonlar, kramplar meydana gelir (8).

Organofosfat zehirlenmelerinde, mitokondrial etkilenmeye bağlı olarak oksidatif stres ve serbest radikaller oluşur. Bunun bir sonucu olarak akut böbrek yetmezliği, kan kreatin ve üre seviyesinde artış görülebilir (57).

Organofosfat zehirlenmeleri klinik belirtilerin ortaya çıkma zamanına göre de 3’e ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Organofosfat zehirlenmesinde klinik belirtiler ortaya çıkma zamanına göre 3 grupta sınıflandırılabilir (45).

Tip 1 paralizi veya kolinerjik kriz
Tip 2 paralizi veya intermediate sendrom
Tip 3 paralizi veya organofosfat zehirlenmesine bağlı gecikmiş nöropati

Tip 1 paralizi; 24 saat içinde ortaya çıkar. Temel olarak vücut salgılarında artış ile kendini gösterir. Salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon, diürez, gastrik emezis, bradikardi, bronkore ve bronkospazm oluşur. Tip 2 paralizi 24 saatten sonra ortaya çıkar ve 24-96 saat arasında görülür.

Tip 2 paralizide yeni klinik bulgular da ortaya çıkabilir veya Tip 1 paralizinin devamı şeklinde seyredebilir (46,47). Yeni oluşan klinik bulgular, bir nöropatiyi temsil etmelidir. Derin tendon reflekslerinde azalma, boyun fleksiyonunda azalma, proksimal kaslarda kuvvet kaybı, kranial sinir tutulumları ve solunum kasları tutulumuna bağlı ani solunum arresti görülebilir.

Tip 3 paralizi; Organofosfata bağlı gecikmiş nöropati ise genellikle 7-20 gün sonra gelişir ve organofosfat alımından 6 hafta sonra bile ekstremitelerde güçsüzlük ve yürümede zorlanma geliştiğine dair yayınlar vardır (45). Bir santral ve periferik distal aksonopatidir (48,49). Organofosfata bağlı gecikmiş nöropati latent evre, ilerleyici evre, durağan evre ve iyileşme dönemi olmak üzere 4 kategoride sınıflandırılabilir (Tablo 2) (49).

Tablo 2. Organofosfat Zehirlenmesinde Gecikmiş Nöropati

Latent evre
İlerleyici evre
Durağan evre
İyileşme dönemi

Latent evre, nörolojik semptomların gelişmesindeki gecikmeyi tanımlayan evredir. Progresif evrede belirti ve semptomlar hızla ilerleyerek motor duyuşal polinöropati ile kendini gösterir. Duyusal semptomlar kramp, baldırlarda yanma, ağrı ve eldiven-çorap tarzında duyu kaybıyla kendini gösterebilir. Motor belirtiler düşük ayak ve flask paralizi şeklinde ilerleyebilir ve solunum ve yutma

kaslarını da etkileyebilir. Durağan faz sırasında nörolojik semptomlar devam eder. Hasta iyileşme evresine girdiğinde ise duyuşal semptomlar motor semptomlardan önce iyileşir (45).

Tablo 3. Organofosfat bileşiklerinin organlarda oluşturdıkları belirtiler (52)

ETKİ YERİ	SİSTEMİK VE LOKALİZE BELİRTİLER
Solunum Sistemi	Bronkospazm, Bronşiyal sekresyonda artış, Öksürük, Solunum güçlüğü
Dolaşım Sistemi	Göğüs ağrısı, Bradikardi, Kalp yetmezliği, Hipertansiyon, Hipotansiyon, Dispne, Siyanoz, Koma
Santral Sinir Sistemi	Baş dönmesi, Tinnitus, Duygusal instabilite, anksiyete, depresyon, Halüsinasyon, Uykusuzluk, sersemlik, EEG' de yüksek voltajlı yavaş dalgalar, Konsantrasyon ve öğrenme güçlüğü, Ataksi, konfüzyon
Salgı Bezleri	Rinore, Hiperemi, Hipersalivasyon Terleme
Sindirim sistemi	İştahsızlık, Bulantı, Kusma, Abdominal kramplar, İshal, Epigastrik ve substernal hassasiyet, Ülserasyon, Perforasyon, Kanama
Genito-üriner sistem	Sık miksiyon
Kas ve İskelet Sistemi	Yorgunluk, halsizlik, yaygın miyalji, Fasikülasyonlar, Kramplar Çizgili kas felci, Düz kasların etkilenmesiyle ortaya çıkabilecek dispne, siyanoz gibi belirtiler
Göz	Miyozis. Görme bozukluğu, Odaklanma sırasında ağrı, Konjonktival hiperemi

İnflamatuvar yanıtı tetikler. Beyinde artan oksidatif stres belirteçleri inflamatuvar sitokinlerde artışa eşlik eder. Antioksidan tedaviyle, oksidatif hasar ve inflamatuvar süreç hafifletilebilir (30-36).

IV. Tedavi

Organofosfat zehirlenmesinde tedavinin temel yapıtaşları dekontaminasyon ile absorpsiyonun devamlılığının engellenmesi ve özellikle yoğun respiratuar destek ile birlikte genel destek tedavisidir. Koruyucu elbise ve eldivenler ile sağlık çalışanlarının sekonder kontaminasyonu önlenmelidir. Hasta acilen bol sabunlu su ile yıkanmalıdır. Eğer mümkünse sonrasında sulandırılmış etanolle de yıkanmalıdır (58).

Hastalarda genellikle sekresyon artışına bağlı orofaringeal hava yolunun tıkanması, bronkospazm ve solunum kaslarının felç olması gibi sebeplerle solunum sıkıntısı meydana gelir bu sebeple ilk hedef hava yolu açıklığının sağlanması ve yeterli ventilasyonun sağlanması olmalıdır (14,16,59). En sık ölüm nedeni solunum depresyonudur (61). Hasta kardiyak monitörizasyon ve pulse oksimetri ile takip edilmelidir. Oksijen aşırı hava yolu sekresyonlarını ve bronkospazmı azaltır (58). Hava yolu açıklığının korunması için sekresyonlar ve kusmuk aspire edilmelidir. Aşırı sekresyon, şiddetli bronkospazm, konvülsiyon ve koma; entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren durumlar arasında yer alır. Atropin uygulamasından önce doku oksijenizasyonunu sağlamak VF riskini azaltır (14,16,58, 59). Nöromusküler blokaj gerektiğinde nondepolarizan ajanlar kullanılmalıdır (58). Geniş damar yolları açılarak tetkikler için kan alınmalıdır. Hipotansiyon varsa destek mayi başlanmalıdır. Yeni veya çok alımlarda gastrik lavaj yapılabilir (44,60). Oral alım varsa aktif kömür verilebilir (61). Organofosfat zehirlenmesinin derecesine göre tedavi modaliteleri farklılık gösterebilir (Tablo 4) (13).

Farmakolojik tedavi iv atropin sülfat ve pralidoksimi kapsar. Atropin, santral sinir sistemindeki ve periferik muskarinik reseptörlerdeki asetilkolin etkisini yarışmalı olarak inhibe eder ancak nikotinik reseptörlere karşı etkili değildir (14). Böylece asetil kolin esterase inaktivasyonun sebep olduğu parasempatik sistem hiperaktivasyonu ortadan kalkar. Kserostomi, anhidroz gibi atropinizasyon bulguları ortaya çıkana kadar, her 5 dakikada bir 1-2 mg veya daha fazla, çocuklarda 0,05 mg/kg iv atropin sülfat verilmelidir. Atropinin intramusküler olarak verilmesi ideal değildir. Pupil boyutu ve kalp hızı atropin tedavisinde hedef nokta değildir. Tedavi başarısızlığı genelde yeterli atropin kullanılmamasına bağlıdır bu sebeple gerekliyse tedavi uzatılmalıdır (61-63).

Akut zehirlenmede 24-36 saat içinde pralidoksime verilmesi, organofosfat molekül kalıntılarını detoksifiye ederek kas paralizi gibi kolinerjik nikotinik stimülasyonun etkilerini tersine çevirir. 100 cc serum fizyolojik içerisine 2 gr pralidoksime (PAM) konularak 15 dakikada infüzyon şeklinde iv yol ile verilir.

Çocuklarda başlangıç olarak 20-40 mg/kg iv yolla PAM verilebilir. Her 6 saatte bir hasta asemptomatik olana kadar tekrar edilir. Etki başlangıç süresi 10-40 dakikadır (61-65).

Konvülsiyon varlığında benzodiazepinler kullanılabilir (58). Disritmiler temel kardiyak destek yaklaşımını gerektirir (58). Süksinil kolin, esterli anestezikler ve beta blokerlerden kaçınılmalıdır (44,62).

El-Ebiary ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaya iv NAC (N asetil-sistein) verilmesi semptomatik rahatlama için gereken atropin miktarını azalttığı gösterilmiştir (66). Pan ve arkadaşları sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, bir omega-3 olan alfa linolenik asitin organofosfat kaynaklı davranış değişikliklerini düzeltebileceğini ve nöron ölümünü azaltabileceğini kanıtlamıştır (67).

Tablo 4. Organofosfat zehirlenmesinin derecesine göre tedavi modaliteleri (13)

	Klinik Belirtiler	Serum Kolinesteraz Düzeyi	Tedavi
Belirti Göstermeyen Zehirlenme	Yok	% 50'den az	6 saatlik gözlem
Hafif Zehirlenme	Yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, ekstremitelerde uyuşma, bulantı ve kusma, terleme, aşırı salivasyon, hırıltılı solunum, karın ağrısı, ishal görülebilir. Hasta yürüyebilir.	% 50-80 arası	Atropin 1 mg IV ve pralidoksim 1 g IV.
Orta Zehirlenme	Yaygın halsizlik, dizatri, kas fasikülasyonları, miyozis ve hafif zehirlenmede tanımlanan semptomlar. Hasta yürüyemez.	% 80-90 arası	Atropinizasyon belirtileri görülene kadar her 15 ila 30 dakikada bir atropin 1 ila 2 mg IV ve pralidoksim 1 g IV.
Şiddetli Zehirlenme	Belirgin miyozis ve ışığa karşı pupiller refleks kaybı, kas fasikülasyonları, felç, pulmoner raller, solunum sıkıntısı, siyanoz. Hasta bilinçsizdir.	% 90 'dan fazla	Atropinizasyon belirtileri görülene kadar her 15 ila 30 dakikada bir 5 mg atropin. Pralidoksim 1 ila 2 g IV. Tedaviyi iyileşme izlemiyorsa, pralidoksimin 0,5 g/saat hızında IV infüzyonu.

V. Kaynaklar

1. Sasidharan S., Dhillon H.S. (2021). Prolonged apnea after ECT in organophosphorus poisoning - the need to redefine norms. *BMC Psychiatry*, 10, 21(1),148.
2. Bereda, G. (2022). Poisoning by Organophosphate Pesticides, A Case Report. *Cureus*, 2;14(10), e29842.
3. Karalliedde, L. (1999). Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia*, 54, 11,1073-88
4. Kwong, T.C. (2022). Organophosphate pesticides, Biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit*, 24, 144-9
5. Guven, M., Ünlühızarıcı, K., Göktaş, Z., Kurtoğlu, S. (1997). Intravenous organophosphate injection, An unusual way of intoxication. *Hum Exp Toxicol*, 16, 279-80
6. Wu, M.L., et al. (2001). Food poisoning due to methamidophos-contaminated vegetables, 39, 4, 333-336.
7. Vohra., R. (2018). "Organophosphorus and carbamate insecticides." *Poisoning & Drug Overdose*, 7e Eds. Kent R. Olson, et al. McGraw Hill.,
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2284§ionid=248385109>.
8. Hall, A.H., Rumack, B.H. (1992). Incidence, presentation and therapeutic attitudes to ant cholinesterase poisoning in the USA. In, Ballantyne B, Marrs TC, editors. *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*. Oxford, Butterworth-Heinemann.
9. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2017). Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. Lyon (FR), *International Agency for Research on Cancer*.
10. Bernal-González, K.G., Covantes-Rosales, C.E., Camacho-Pérez, M.R., Mercado-Salgado, U., Barajas-Carrillo, V.W., Girón-Pérez, D.A., Montoya-Hidalgo, A.C., Díaz-Resendiz, K.J.G., Barcelos-García, R.G., Toledo-Ibarra, G.A., Girón-Pérez, M.I. (2023). Organophosphate-Pesticide-Mediated Immune Response Modulation in Invertebrates and Vertebrates. *Int J Mol Sci*, 10, 24, 6,5360.

11. Judge, S.J., Savy, C.Y., Campbell, M., Dodds, R., Gomes, L.K., Laws, G., Watson, A., Blain, P.G., Morris, C.M., Gartside, S.E. (2016). Mechanism for the acute effects of organophosphate pesticides on the adult 5-HT system. *Chem Biol Interact*, 245, 82-9.
12. Burillo-Putze, G., Xarau, S. (2016). Pestisitler, Tintinalli JE, Stapczynski J, Ma O, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM. editörler Tintinalli Acil Tıp, Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu, 8e New York, NY, McGraw-Hill.
13. Tafuri, J., Roberts, J. (1987). Organophosphate poisoning. *Ann Emerg Med*, 16, 2,193-202.
14. Haddad, L., Winchester, J. (1983). Clinical Management of Poisoning and Overdose. *Philadelphia*, WB Saunders.
15. Tripathi, A., Srivastava, U.C. (2008). Acetylcholinesterase, A Versatile Enzyme of Nervous System. *Annals of Neurosciences*, 15, 4.
16. Namba, T., Nolte, C., Jackrel, J., et al (1971). Poisoning due to organophosphate insecticides. *Am J Med*, 50,475-92.
17. Hobbiger, F. (1961). The inhibition of acetylcholinesterase by organophosphorus compounds & its reversal [Abridged]. *Proc R Soc Med*, 54,403-5
18. Pope, C.N. (1999). Organophosphorus pesticides, do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2, 2,161-81.
19. Naughton, S.X., Terry, A.V. (2018). Jr. Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology*, 408, 101-12.
20. Terry, A.V. Jr Gearhart, D.A., Beck, W.D. Jr Truan, J.N., Middlemore, M.L., Williamson, L.N., Bartlett, M.G., Prendergast, M.A., Sickles, D.W., Buccafusco, J.J. (2007). Chronic, intermittent exposure to chlorpyrifos in rats, protracted effects on axonal transport, neurotrophin receptors, cholinergic markers, and information processing. *J Pharmacol Exp Ther*. 322, 3, 1117-28.
21. Gao, J., Naughton, S.X., Wulff, H., Singh, V., Beck, W.D., Magrane, J., Thomas, B., Kaidery, N.A., Hernandez, C.M., Terry, A.V. Jr. (2016). Diisopropylfluorophosphate Impairs the Transport of Membrane-Bound Organelles in Rat Cortical Axons. *J Pharmacol Exp Ther*, 356, 3, 645-55.
22. Middlemore-Risher, M.L., Adam, B.L., Lambert, N.A., Terry, A.V. Jr. (2011). Effects of chlorpyrifos and chlorpyrifos-oxon on the dynamics and

movement of mitochondria in rat cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 339, 2, 341-9.

23. Gearhart, D.A., Sickles, D.W., Buccafusco, J.J., Prendergast, M.A., Terry, A.V. Jr. (2007). Chlorpyrifos, chlorpyrifos-oxon, and diisopropylfluorophosphate inhibit kinesin-dependent microtubule motility. *Toxicol Appl Pharmacol*, 218, 1, 20-9.

24. Grigoryan, H., Li, B., Anderson, E.K., Xue, W., Nachon, F., Lockridge, O., Schopfer, L.M. (2009). Covalent binding of the organophosphorus agent FP-biotin to tyrosine in eight proteins that have no active site serine. *Chem Biol Interact*, 180, 3, 492-8.

25. Prendergast, M.A., Self, R.L., Smith, K.J., Ghayoumi, L., Mullins, M.M., Butler, T.R., Buccafusco, J.J., Gearhart, D.A., Terry, A.V. Jr. (2007). Microtubule-associated targets in chlorpyrifos oxon hippocampal neurotoxicity. *Neuroscience*, 146, 1, 330-9.

26. Grigoryan, H., Schopfer, L.M., Thompson, C.M., Terry, A.V., Masson, P., Lockridge, O. (2008). Mass spectrometry identifies covalent binding of soman, sarin, chlorpyrifos oxon, diisopropyl fluorophosphate, and FP-biotin to tyrosines on tubulin, a potential mechanism of long term toxicity by organophosphorus agents. *Chem Biol Interact*, 175, 1-3, 180-6.

27. Jiang, W., Duysen, E.G., Hansen, H., Shlyakhtenko, L., Schopfer, L.M., Lockridge, O. (2010). Mice treated with chlorpyrifos or chlorpyrifos oxon have organophosphorylated tubulin in the brain and disrupted microtubule structures, suggesting a role for tubulin in neurotoxicity associated with exposure to organophosphorus agents. *Toxicol Sci*, 115, 1, 183-93.

28. Yang, X., Naughton, S.X., Han, Z., He, M., Zheng, Y.G., Terry, A.V. Jr, Bartlett, M.G. (2018). Mass Spectrometric Quantitation of Tubulin Acetylation from Pepsin-Digested Rat Brain Tissue Using a Novel Stable-Isotope Standard and Capture by Anti-Peptide Antibody (SISCAPA) Method. *Anal Chem*, 6, 90, 3, 2155-63.

29. Song, F., Zou, C., Han, X., Zeng, T., Zhang, C., Xie, K. (2012). Reduction of retrograde axonal transport associated-proteins motor proteins, dynein and dynactin in the spinal cord and cerebral cortex of hens by tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP). *Neurochem Int*, 60, 2, 99-104.

30. Slotkin, T.A. (2005) Developmental neurotoxicity of organophosphates, a case study of chlorpyrifos In, Gupta RC, editor. Toxicity of organophosphate and carbamate pesticides. San Diego, Elsevier Academic Press; p. 293–314.
31. Kaur, P., Radotra, B., Minz, R.W., Gill, K.D. (2007). Impaired mitochondrial energy metabolism and neuronal apoptotic cell death after chronic dichlorvos (OP) exposure in rat brain. *Neurotoxicology*, 28, 6, 1208-19.
32. Pearson, J.N., Patel, M. (2016). The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 1378, 1, 17-24.
33. Mense, S.M., Sengupta, A., Lan, C., Zhou, M., Bentsman, G., Volsky, D.J., Whyatt, R.M., Perera, F.P., Zhang, L. (2006). The common insecticides cyfluthrin and chlorpyrifos alter the expression of a subset of genes with diverse functions in primary human astrocytes. *Toxicol Sci*, 93, 1, 125-35.
34. Liang, L.P., Pearson-Smith, J.N., Huang, J., McElroy, P., Day, B.J., Patel, M. (2018). Neuroprotective Effects of AEOL10150 in a Rat Organophosphate Model. *Toxicol Sci*, 162, 2, 611-21.
35. Abolaji, A.O., Ojo, M., Afolabi, T.T., Arowoogun, M.D., Nwawolor, D., Farombi, E.O. (2017). Protective properties of 6-gingerol-rich fraction from *Zingiber officinale* (Ginger) on chlorpyrifos-induced oxidative damage and inflammation in the brain, ovary and uterus of rats. *Chem Biol Interact*, 270, 15-23.
36. Abou-Donia, M.B., Conboy, L.A., Kokkotou, E., Jacobson, E., Elmasry, E.M., Elkafrawy, P., Neely, M., Bass, C.R., Sullivan, K. (2017). Screening for novel central nervous system biomarkers in veterans with Gulf War Illness. *Neurotoxicol Teratol*, 61, 36-46.
37. El Rahman, H.A.A., Salama, M., Gad El-Hak, S.A., El-Harouny, M.A., ElKafrawy, P., Abou-Donia, M.B. (2018). A Panel of Autoantibodies Against Neural Proteins as Peripheral Biomarker for Pesticide-Induced Neurotoxicity. *Neurotox Res*, 33, 2, 316-36.
38. Lee, Y.S., Lewis, J.A., Ippolito, D.L., Hussainzada, N., Lein, P.J., Jackson, D.A., Stallings, J.D. (2016). Repeated exposure to neurotoxic levels of chlorpyrifos alters hippocampal expression of neurotrophins and neuropeptides. *Toxicology*, 340, 53-62.
39. Savy, C.Y., Fitchett, A.E., Blain, P.G., Morris, C.M., Judge, S.J.(2018). Gene expression analysis reveals chronic low level exposure to the pesticide

diazinon affects psychological disorders gene sets in the adult rat. *Toxicology*, 393, 90-101.

40. Moyano, P., Del Pino, J., Anadon, M.J., Díaz, M.J., Gómez, G., Frejo, M.T. (2017). Toxicogenomic profile of apoptotic and necrotic SN56 basal forebrain cholinergic neuronal loss after acute and long-term chlorpyrifos exposure. *Neurotoxicol Teratol*, 59, 68-73.

41. Amend, N., Langgartner, J., Siegert, M., Kranawetvogl, T., Koller, M., John, H., Pflügler, C., Mögele-Schmid, C., Worek, F., Thiermann, H., Wille, T. (2020). A case report of cholinesterase inhibitor poisoning, cholinesterase activities and analytical methods for diagnosis and clinical decision making. *Arch Toxicol*, 94, 6, 2239-47.

42. Gautam, S., Sapkota, S., Ojha, R., Jha, A., Karn, R., Gajurel, B.P., Rajbhandari, R., Paudel, S., Gautam, N., Shrestha, A. (2022). Delayed myelopathy after organophosphate intoxication, A case report. *SAGE Open Med Case Rep*, 16, 10, 2050313X221104309.

43. Jayawardane, P., Dawson, A.H., Weerasinghe, V., Karalliedde, L., Buckley, N.A., Senanayake, N. (2008). The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning, a prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med*, 5, 147.

44. Robey, W.C., Meggs, W.J. (2004). Insecticides, Herbicides and Rodenticides. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. Emergency Medicine, a Comprehensive Study Guide. 6th Ed. New York, McGraw- Hill Co, 1134-43.

45. Wadia, R.S., Sadagopan, C., Amin, R.B., et al. (1974). Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37, 7, 841-7.

46. Senanayake, N., and Karalliedde, L. (1987). Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med*, 316, 761-3.

47. Eddleston, M., Mohamed, F., Davies, J.O, et al. (2006). Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. *QJM*, 99, 8, 513-22.

48. Thivakaran, T., Gamage, R., Gunarathne, K.S., et al. (2012). Chlorpyrifos- induced delayed myelopathy and pure motor neuropathy, a case report. *Neurologist*, 18, 4, 226-8.

49. Abou-Donia, M.B. (2003). Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch Environ Health*, 58, 8, 484–97.
50. Mascarenhas Saraiva, M., Ribeiro, T.F., Vilas Boas, F., Macedo, G. (2021). Gastric caustic injury after organophosphate poisoning. *Rev Esp Enferm Dig*, 113, 7, 551.
51. Tashev, T.S., Markov, D. (1991). Stomach and duodenal lesions in patients with acute organophosphorus pesticide poisonings. *Vutr Boles*, 30, 2, 61-5.
52. Dökmenci, İ. (2001). Toksikoloji Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 646–53.
53. Peter, J.V., T.I. Sudarsan., and J.L.J.I.j.o.c.c.m.p.-r. Moran. (2014). Clinical features of organophosphate poisoning, A review of different classification systems and approaches. official publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 18, 11, 735.
54. Roth, A., et al. (1993). Organophosphates and the heart. *Chest*, 103, 2, 576-82.
55. Cha, Y., et al. (2014). Features of myocardial injury in severe organophosphate poisoning. 52, 8, 873-9.
56. Vijayakumar, S., Fareedullah, M., Ashok Kumar, E., Mohan Rao, K.A. (2011). A prospective study on electrocardiographic findings of patients with organophosphorus poisoning. *Cardiovasc Toxicol*, 11, 2, 113-117.
57. Moretto, A., Lotti, M. (1998). Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, 4, 463-8.
58. Sarıtaş, A., Çakır Z., Aslan Ş. (2007). Organofosfat ve karbamat zehirlenmeleri. *The Eurasian J Med*, 39, 55-9.
59. Morgan, D. (1982). Recognition and Management of Pesticide Poisonings. Washington, DC, *US Government Printing Office*.
60. Little, M., Murray, L. (2004). Consensus statement, risk of nosocomial organophosphate poisoning in emergency departments. *Emerg Med Australas*, 16, 456–8.
61. Hamilton, R.J. (2023). Tarascon Erişkin Acil Cep Kitabı, Altıncı Baskı. (Çev. Erbil B., Öztürk İnce E). *Güneş Tıp Kitapevleri*.

62. Thiermann, H., Szinicz, L., Eyer, F et al. (1999). Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett*, 107, 233–9.
63. Johnson, M.K., Jacobsen, D., Meredith, T.J. (2000). Evaluation of antidotes for poisoning in organophorus pesticides. *Emerg Med*, 12, 22–37.
64. Eyer, P. (2003). The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev*, 22, 165, 90.
65. Johnson, S., Peter, J.V., Thomas, K., Jeyaseelan, L., Cherian, A.M. (1996). Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India*, 44, 529, 31.
66. El-Ebiary, A.A., Elsharkawy, R.E., Soliman, N.A., Soliman, M.A., Hashem, A.A. (2016). N-acetylcysteine in Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning, A Randomized, Clinical Trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 119, 2, 222-7.
67. Pan, H., Piermartiri, T.C., Chen, J., McDonough, J., Oppel, C., Driwech, W., Winter, K., McFarland, E., Black, K., Figueiredo, T., Grunberg, N., Marini, A.M. (2015). Repeated systemic administration of the nutraceutical alpha-linolenic acid exerts neuroprotective efficacy, an antidepressant effect and improves cognitive performance when given after soman exposure. *Neurotoxicology*, 51, 38-50.

BÖLÜM-12

Mantar İntoksikasyonları

Doç. Dr. Serdar ÖZDEMİR¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, dr.serdar55@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-6186-6110

I.Giriş

Mantar zehirlenmesi insidansı bölgeden bölgeye, mevsimden mevsime ve hava durumuna bağlı olarak değişmektedir. Rutin klinik pratikte mantar zehirlenmesi nadirdir, bu nedenle klinisyenler genellikle teşhis ve tedavi konusunda deneyimsiz olabilirler. Mantarlar, yaşamın biyolojik sınıflandırmasında hayvanlar ve bitkiler yanında kendi krallıklarını oluşturan mantarlar olan heterotropik ökaryotik organizmalardır (1). Dünya çapında 10.000'den fazla mantar türü vardır, ancak bunlardan yalnızca 50 ila 100 tanesi potansiyel olarak toksiktir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 6000-8000 mantar yeme sonrası toksik etkiler meydana gelmektedir. Mantarın toksik etkilerine maruz kalmaların büyük çoğunluğu ciddi toksisite ile sonuçlanmaz, sıklıkla hafif veya orta dereceli semptomlar görülür ve ölümler nadirdir (2,3). Mantar yeme sonrası toksik etkilerin yarısından fazlası altı yaşından küçük çocuklarda görülür. Çoğu durumda, pediatrik maruziyet, toksik olmayan veya minimal toksik mantarların kısmi veya tek ısırığıyla sınırlıdır. Nadir görülen amatoksin içeren mantar maruziyetlerinde, çocuklar genellikle yuttukları az miktarda toksin nedeniyle semptomatik olurlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 25 yılı aşkın Ulusal Zehir Veri Sistemi surveyansında tek bir mantarın yutulmasına bağlı pediatrik ölüm bildirilmemiştir (4).

Mantar alımından sonra ciddi toksisite veya ölüm meydana geldiğinde, bu genellikle yiyecek arayan yetişkinler ve yemeği paylaşan diğer kişiler tarafından yanlış tanımlanmış mantarların tüketiminden kaynaklanır (5). Yaygın bir senaryo, amatör mantar avcılarının benzer morfolojik özelliklere sahip yenilebilir bir mantarla (örneğin, *Morchella esculenta* ile karıştırılan *Gyromitra esculenta* veya *Agaricus* türleri ile karıştırılan *Amanita* türleri) toksik türlerin karıştırılması şeklindedir. Toksik türlerin toplanmasından kaynaklanan mantar zehirlenmesi salgınları, optimum hava koşulları (toprak ve sıcaklık koşulları ile birlikte yağış ve güneş ışığı) dahil olmak üzere tüm faktörlerin toksik mantar türlerinin büyümesi için elverişli olmasıyla ortaya çıkabilir. Bölgesel zehir kontrol merkezleri ve diğer kurumlar tarafından yapılan halk sağlığı surveyansı, bu salgınların tanımlanmasında ve halkı ve sağlık hizmeti sağlayıcılarını toksik potansiyel konusunda eğitmede kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte vakaların çoğunda (yaklaşık %80), yenen mantarın türü tanımlanamamaktadır. Bu nedenle, klinik tanıya yardımcı olmak ve tedavi önerilerini yönlendirmek için mevcut klinik yol gösterici olmalıdır (6,7).

II.Mantar zehirlenmesinin klinik belirtileri ve değerlendirilmesi

Spesifik mantar örnekleri	Olası toksinler	Semptomların başlangıç süresi/ Prognoz	Mantar zehirlenmesi sendromu	Toksisite siteleri	Tedavi
<i>Klorofil molibditleri</i> <i>Clitocybe nebularis</i> <i>Omphalotes illudens</i>	GI tahriş edici maddeler	<6 saat (en fazla 3 saat içinde) Mortalite nadirdir, semptomlar tipik olarak 6 saat içinde düzelir	Karaciğer yetmezliği olmayan akut gastroenterit	GI yolu	Destekleyici bakım: Gerektiğinde IV sıvı takviyesi
<i>Psilocybe cubensis</i> <i>P. mexicana</i> <i>Conocybe cyanopus</i> <i>Gymnopilus aeruginosa</i> <i>Panaeolus foenisecii</i>	Psilosibin, psilosin	30 dakika-2 saat Mortalite nadirdir, semptomlar tipik olarak 12 saat içinde düzelir	Halüsinojenik etkiler	SSS (halüsinojenik etkiler)	Ajitasyon için benzodiazepinler Destekleyici bakım
<i>Amanita muscaria</i> <i>A. pantherina</i> <i>A. gemmata</i>	İbotenik asit, muscimol	30 dakika-2 saat Mortalite nadirdir, semptomlar tipik olarak 6-24 saat içinde düzelir	SSS uyarımı ve depresyonu (uyukluluk, koma, deliryum, halüsinasyonlar ve çocuklarda nöbetler)	SSS (depresan ve uyarıcı etkiler)	Ajitasyon için benzodiazepinler (örn. lorazepam 0.05 mg/kg, maksimum doz 2-4 mg) Destekleyici bakım
<i>Clitocybe anlaşma</i> <i>C. illudens</i> <i>Inocybe fastigiata</i> Çörek otu	Muskarin	30 dakika-2 saat Mortalite nadirdir, semptomlar tipik olarak 12 saat içinde düzelir	Artmış kolinerjik aktivite (kusma, ishal, bradikardi, bronkore, bronkospazm.	Otonom sinir sistemi (muskarinik reseptörler)	Atropin (0,02 mg/kg IV, minimum doz 0,1 mg, maksimum doz 1 mg) VEYA Glükopirolat (10 mcg/kg, maksimum doz 0.2 mg)
			salivasyon, sulanma)		Bronşiyal sekresyonlar kuruyana kadar antikolinerjik ajanı gerektiği kadar tekrarlayın Destekleyici bakım: Kusma ve ishal için IV sıvı reşüsitasyonu, bronkospazm için inhale albuterol ve ipratropium bromür
<i>Coprinus atramentarius</i> <i>Klitosibe klavipleri</i>	Koprin	30 dakika-2 saat Mortalite nadirdir, semptomlar tipik olarak 6 saat içinde düzelir	Disülfüram benzeri reaksiyon (kızarma, baş ağrısı, taşikardi, göğüs ağrısı, anksiyete)	Aldehit-dehidrojenaz enziminin inhibisyonu, kan aldehitinde artışa yol açar	Destekleyici bakım
<i>Amanita smithiana</i>	Allenik norlösün	30 dakika-3 saat (GI toksisitesi) 12-24 saat (böbrek toksisitesi) Mortalite nadirdir, çoğu hastada renal fonksiyonun tamamen düzelmesi	Gastroenterit ve gecikmiş karaciğer başlangıçlı böbrek yetmezliği	Böbrek GI yolu	Destekleyici bakım: Böbrek yetmezliğine gelince hemodiyaliz
<i>Amanita falloidleri</i> <i>A. virosa</i> <i>A. verna</i> <i>A. bisporigera</i> <i>galerina sonbahar marjınata</i>	Siklopeptitler: amatoksin fallotoksin	6-24 saat Mortalite %2-30 arasında bildirilmiştir	Gecikmiş karaciğer toksisitesi ve gecikmiş gastroenterit	GI yolu Karaciğer Böbrek	Çoklu doz aktif kömür IV Silybinin IV N-asetilsistein IV simetidin IV C vitamini

<i>G. venenata</i> <i>Leptota helveola</i>					Destekleyici bakım: Hipovolemi için IV sıvı resüsitasyonu; karaciğer yetmezliği ve hepatorenal sendromun destekleyici tedavisi Karaciğer nakli
<i>Gyromitra esculenta</i> <i>G. infula</i> <i>Sarcosphaera coronaria</i> <i>Cyathopodia macropus</i>	Gyromitrin	4-10 saat	Nöbet, gecikmiş gastroenterit ve karaciğer toksisitesi	GI yolu Merkezi sinir sistemi Karaciğer Kan	Nöbetler: Benzodiazepinler ve piridoksin (70 mg/kg IV, maksimum doz: 5 gram) Methemoglobinemi: Metilen mavisi (semptomlar veya methemoglobin düzeyi >%20 için 1-2 mg/kg IV, yavaş yavaş 5 dakikanın üzerinde) Destekleyici bakım: Gecikmiş kusma ve ishal için IV sıvı resüsitasyonu
<i>Kortinarius orellanus</i> <i>C. speciosissimus</i> <i>Miken purasii</i> <i>Omphalotus orarius</i>	Orellanin, orellinin, kortinarin	3-20 gün	Gecikmiş böbrek yetmezliği	Böbrek	Destekleyici bakım: Böbrek yetmezliğine gelince hemodiyaliz böbrek nakli
<i>Tricholoma atli</i>	Bilinmeyen	24-72 saat	Gecikmiş rabdomiyoliz	Kas	Destekleyici bakım: IV sıvı takviyesi ve hiperkaleminin düzeltilmesi
					hemodiyaliz
<i>Clitocybe akromelalga</i>	Akromelik asit	>24 saat	Eritromelalji (eritem ve ödem ile birlikte yanan ekstremitelerde ağrısı, şiddetli dokunma ağrısı)	Periferik sinirler Deri	Destekleyici bakım: Ağrı yönetimi
<i>Pleurocybella porrigens</i> ⁵	Bilinmeyen	>24 saatten günlere	Böbrek yetmezliği olan hastalar	ensefalopati	Destekleyici bakım
<i>Hapalopilus rustilanus</i>	Poliporik asit (mor renkli idrara neden olur)	>12 saat	Normal sağlıklı hastalar	Ensefalopati, karaciğer ve böbrek toksisitesi	Destekleyici bakım
<i>Paxillus</i>	<i>Paxillus involutus</i> 'a karşı antikorlar	Pişmiş mantarın tekrar yenmesi	İmmün aracılı hemolitik anemi	Hematopoietik sistem	Destekleyici bakım: Otoimmün hemolitik anemi için. Böbrek yetmezliği oluşabilir.
<i>Mercimek edodları</i>	Lenten	Çiğ veya az pişmiş şitaki mantarı tüketiminden 2 saat ila 5 gün sonra	Shiitake dermatiti	Deri	Ağır vakalarda, antihistaminikler ve sistemik kortikosteroidler
<i>Likoperdon</i> türleri	<i>Lycoperdon</i> türlerinin sporlarına karşı alerjik reaksiyon	<6 saat	Alerjik bronşioalveolit	Akciğerler	kortikosteroidler Antifungal ajanlar (örn., Amfoterisin B)

Akut semptom başlangıcı (yuttuktan <6 saat sonra) olan mantarlar nadiren yaşamı tehdit eder. Ancak erken başlayan semptomlar, özellikle birden fazla mantar türü yenmişse, potansiyel olarak ölümcül mantarların birlikte tüketilme olasılığını ortadan kaldırmaz (8). Mantar zehirlenmesinin klinik belirtileri, olası etkenler ve yönetimi Tablo 1’de özetlenmiştir.

III. Mantar Zehirlenmesinde Klinik Özellikli Durumlar

III. A. Disülfiram Benzeri Reaksiyon

Koprin isimli toksin, etanol tüketiminden önce alındığında, disülfiram benzeri bir reaksiyona yol açar. *Coprinus atramentarius*, "mürekkep şapkalı" mantar ve ilgili türler bu sendromla en yaygın şekilde ilişkilidir. Koprin ısıya dayanıklıdır, bu nedenle mantarları kaynatmak veya pişirmek toksisiteyi önlemez. Öte yandan, koprin içeren mantarlarla aynı anda alkol alınırsa, toksisite genellikle oluşmaz veya azalır çünkü koprin metabolizması, etanolün normal hepatik eliminasyonundan daha yavaştır (9).

Klinik etkiler genellikle etanol alımından sonraki iki saat içinde ortaya çıkar ve şunları içerir: Baş ağrısı, yüz, boyun ve gövdenin yılanması, mide bulantısı ve kusma, taşikardi, göğüs ağrısı, nefes darlığı, anksiyete, nadiren hipotansiyon, kardiyak aritmi, konfüzyon ve/veya koma. Toksisite tedavisi destekleyicidir. Klinik bulgular kendi kendini sınırlar ve tipik olarak üç ila altı saat sonra düzelir, ancak nadiren 24 saate kadar devam edebilir (10,11).

III. B. Gecikmiş Gastroenterit ve Karaciğer Toksisitesi

Mantar alımından yaklaşık 6-12 saat sonra gecikmiş kusma ve ishal başlangıcı, ardından ilerleyici karaciğer toksisitesi, amatoksin içeren mantarların özelliğidir. Bu son derece toksik mantarlar, üç farklı cinsten türler içerir: *Amanita*, *Galerina* ve *Lepiota*. Üçü de öncelikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişir. Mantar alımından sonraki ölümlerin büyük çoğunluğu, *Amanita* türlerine maruz kalmayla ilişkilidir (12). Toksisite tipik olarak üç farklı klinik aşamadan oluşur. İlk aşama tipik olarak mantar tüketiminden altı saatten fazla bir süre sonra başlar ve kolera benzeri ishal, kusma, karın ağrısı ve müteakip dehidratasyonu içeren gastrointestinal etkileri içerir. İkinci aşama, alımdan 24-36 saat sonra başlar ve gelişen hepatotoksisiteye dair laboratuvar kanıtları olmasına rağmen, hastanın tipik olarak semptomlar açısından düzeldiği asemptomatik olduğu bir aralıktır. Zehirlenmenin üçüncü aşamasında, mantar tüketiminden iki günden fazla bir süre sonra, ilerleyici karaciğer yetmezliği ortaya çıkar ve ciddi vakalarda koagülopati, asidoz, hepatik komaya kadar giden ensefalopati (nöbetler meydana gelebilir), kanama, böbrek yetmezliği ve ölüm görülebilir. Toksinin enterohepatik dolaşımının kesilmesi dahil olmak üzere agresif gastrointestinal dekontaminasyon ve destekleyici bakım tedavinin temel dayanaklarıdır (13,14).

III.C. Gecikmiş Gastroenterit, Nöbetler ve Karaciğer Toksisitesi

Gyromitra türlerine maruz kalan hastalarda, gastrointestinal semptomlar baskındır ve alımdan yaklaşık altı saat sonra gelişir. Şiddetli zehirlenmelerde,

hepatotoksisite ile birlikte vertigo, ataksi, titreme, halsizlik ve nöbetler gibi nörolojik semptomlar gelişebilir. Gyromitrin, Gyromitra cinsine ait birçok mantarda bulunur ve Gyromitra esculenta en sık tüketilen türlerden biridir. Bu mantarlar Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'da yetişir. Paxina türleri, Sarcosphaera coronaria ve Cyathipodia micropusgyromitrin de içerir, ancak daha az rastlanır. Gyromitrin içeren mantarların toksisitesi coğrafi konuma göre değişir. Gyromitrin içeren mantarlardan kaynaklanan toksisite, hepatotoksik Amanita türlerinden kaynaklanan toksisiteden mevsimsel hususlara dayalı olarak ayırt edilebilir: Gyromitra mantarları ilkbaharda ve yazın başlarında yetişirken, Amanita türleri sonbaharda yetişir. Mantarların görünümü de iki türü ayırt etmek için kullanılabilir. Gyromitra beyin benzeri bir görünüme sahip olarak tanımlanırken, Amanita tipik olarak şemsiye şeklindedir ve solungaçları vardır (15,16). En yaygın olarak, Gyromitra Esculenta (yanlış kuzugöbeği), benzer görünen Morchella Esculenta (morel) ile karıştırılır. Bazı hazırlama yöntemleri gyromitrin içeren mantarların toksisitesini sınırlasa da (örneğin, kaynatma), yine de bu ailenin tüm üyelerinden kaçınılması önerilir. Gyromitrin, karaciğer alkol dehidrojenazı tarafından roket yakıtındaki hidrazinlere benzer bir madde olan asetaldehit ve monometil hidrazine hidrolize edilir. Toksisite mekanizması, fonksiyonel piridoksin eksikliğine neden olan ve sonuçta inhibe edici nörotransmitter, gama-aminobutirik asidin (GABA) tükenmesine yol açan piridoksal fosfatla ilişkili enzimatik reaksiyonların inhibisyonudur. Böylece, antikonvülsan tedaviye dirençli gecikmiş nöbetler meydana gelebilir. Gyromitrin toksisitesinin klinik belirtileri şunları içerir: Tipik olarak alımdan 6-10 saat sonra başlayan gecikmiş gastroenterit (mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ishal), baş ağrısı, halsizlik ve kas krampları, gecikmiş nöbetler, karaciğer yetmezliği dâhil gecikmiş hepatotoksisite, hemoliz (yaygın olmayan), methemoglobinemi (yaygın olmayan). Çoğu olguda birkaç gün içinde tam iyileşme görülmektedir (17,18).

IV. Kaynaklar

1. Wennig R, Eyer F, Schaper A, Zilker T, Andresen-Streichert H. (2020). Mushroom Poisoning. *Dtsch Arztebl Int*, 117, 42, 701-8.
2. Gummin, D. D., Mowry, J. B., Beuhler, M. C., Spyker, D. A., Brooks, D. E., Dibert, K. W., Rivers, L. J., Pham, N. P. T., & Ryan, M. L. (2020). 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clinical toxicology* (Philadelphia, Pa.), 58(12), 1360–1541.
3. Beaumier, M., Rioult, J. P., Georges, M., Brocheriou, I., Lobbedez, T., & Lanot, A. (2019). Mushroom Poisoning Presenting With Acute Kidney Injury and Elevated Transaminases. *Kidney international reports*, 4(6), 877–881.
4. Brandenburg, W. E., & Ward, K. J. (2018). Mushroom poisoning epidemiology in the United States. *Mycologia*, 110(4), 637–641.
5. Özdemir, S., Kokulu, K., Algin, A. & Akça, H. Ş. (2019). Demographic and Clinical Characteristics of Applications to the Emergency Service with Mushroom Intoxication . *Eurasian Journal of Toxicology*, 1 (2), 49-52.
6. Soltaninejad K. (2018). Outbreak of Mushroom Poisoning in Iran: April-May, 2018. *The international journal of occupational and environmental medicine*, 9(3), 152–156.
7. Özdemir, S., Altunok, İ., Özkan, A., Algin, A., Akça, H. Ş., Aksel, G., & Eroğlu, S. E. (2022). Effect of the COVID-19 Pandemic on Emergency Department Presentations with Mushroom Poisoning: A Report from Turkey. *Avicenna journal of medicine*, 12(3), 105–110.
8. Eren, S. H., Demirel, Y., Ugurlu, S., Korkmaz, I., Aktas, C., & Güven, F. M. (2010). Mushroom poisoning: retrospective analysis of 294 cases. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 65(5), 491–496.
9. Yu, X. (2022). Six groups of poisonous mushrooms: classified according to clinical symptoms. *Highlights in Science, Engineering and Technology*, 19, 216-222.
10. Xu, J. (2022). Assessing global fungal threats to humans. *mLife*, 1(3), 223-240.
11. He, M. Q., Wang, M. Q., Chen, Z. H., Deng, W. Q., Li, T. H., Alfredo, V., ... & Zhao, R. L. (2022). Potential benefits and harms: a review of poisonous mushrooms in the world. *Fungal Biology Reviews*.

12. Tiewsoh, I., Bhattacharya, P. K., Barman, B., Barman, H., Rapthap, K., Sangla, L., & Lynrah, K. G. (2022). Delayed liver toxicity and delayed gastroenteritis: A 5 year retrospective analysis of the cause of death in Mushroom poisoning. *Journal of family medicine and primary care*, 11(5), 1963–1969.
13. Barman, B., Lynrah, K. G., & Tiewsoh, I. (2017). Mushroom poisoning. *Medicine Update-Section*, 13, 538-541.
14. Vo, K. T., Montgomery, M. E., Mitchell, S. T., Scheerlinck, P. H., Colby, D. K., Meier, K. H., ... & Smollin, C. G. (2017). Amanita phalloides mushroom poisonings—Northern California, december 2016. *Morbidity and mortality weekly report*, 66(21), 549.
15. Jo, W. S., Hossain, M. A., & Park, S. C. (2014). Toxicological profiles of poisonous, edible, and medicinal mushrooms. *Mycobiology*, 42(3), 215-220.
16. Diaz, J. H. (2005). Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Critical care medicine*, 33(2), 427-436.
17. de Oliveira, P. (2009). Mushroom poisoning. *Medicinainterna*, 16, 232-238.
18. Michelot, D., & Toth, B. (1991). Poisoning by Gyromitra esculenta—a review. *Journal of applied toxicology*, 11(4), 235-243.

BÖLÜM-13

Karbonmonoksit İntoksikasyonları

Doç. Dr. Serdar ÖZDEMİR¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Kliniği, dr.serdar55@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-6186-6110

I.Giriş

Karbon monoksit (CO) "sessiz öldürücü" olarak adlandırılan renksiz, kokusuz ve tahriş edici olmayan bir gazdır. CO 'in özgül ağırlığı 0,97 olduğundan havadan biraz daha hafiftir. Bu gaz esas olarak organik bileşiklerin tam yanmaması sonucu oluşan bir son üründür. Araç egzozu, yangınlardan çıkan duman ve uygun şekilde bakımı yapılmayan ısıtma sistemleri yaygın olarak bilinen CO kaynaklarıdır (1).

Yunan ve Roma imparatorlukları yazılı kaynaklarında, CO uygulamasının ilk belgelenmiş örnekleri mevcuttur. Her iki medeniyet de CO toksisitesini iyi biliyorlardı ve toksik özelliklerini suçluların cezalandırılmasında kullanıyorlardı. İki Bizans imparatorunun ölümü, o dönemde evleri ısıtmak için olağan yöntem olan mangallarda kömür yakılmasıyla üretilen CO ile ilgiliydi.1880'de William Cruikshank, CO'nun ana kimyasal özelliklerini tanımladı. 19. yüzyılın ortalarında, Fransız fizyolog Claude Bernard, CO'nun hemoglobin ile doğrudan etkileşime girerek hipoksiye neden olduğunu fark etti. Aynı yüzyılın sonunda Haldane, oksijenin yüksek kısmi basıncı ve bunun hemoglobin ve CO üzerindeki terapötik etkisi arasındaki ilişkiyi gösterdi. İkinci Dünya Savaşı'nda odunun yakıt olarak yaygın bir şekilde kullanılmasının birçok akut veya kronik CO zehirlenmesi vakasına neden olduğu bilinmektedir. Günümüzde de adli toksikologlar, ölümcül zehirlenme olgularını CO zehirlenmesi açısından rutin olarak değerlendirmektedir (2).

II.CO Kaynakları

CO, organik bileşiklerin tam olmayan yanmasıyla oluşur. Zehirlenme vakalarında karşılaşılan başlıca CO kaynakları: ev yangınları (ev yangınının hemen yakınında havadaki maksimum CO konsantrasyonu yaklaşık %5'tir), yetersiz havalandırma veya yanlış bakım ile bir brülör, ısıtma veya pişirme ekipmanı kullanılarak yakıtların eksik yanması (örn. kömür, briket, yakıt gazı, petrol), içten yanmalı motor kullanan araçlardan çıkan egzoz gazı (egzoz gazındaki CO konsantrasyonu yüzde birin altındadır), ve endüstriyel kazalar (demir dökümhanelerinde veya kimyasal fabrikalarda meydana gelen kazalar gibi) (3).

Dizel motorun egzozu yaklaşık %0,01–0,06 CO içerir ve bu egzoz gazını soluma ölümcül CO zehirlenmesine neden olmaz (4). Bununla birlikte daha yüksek konsantrasyonda CO içeren benzinli motor egzozundaki CO konsantrasyonlarının da son yıllarda üç yollu katalitik konvertörlerin piyasaya sürülmesiyle azaldığı bildirilmektedir (5). CO, sigaradan ve nargileden kaynaklanan dumanda bulunur (%3-4) ve ağır sigara ve nargile içicilerinde kan karboksihemoglobin (CO-Hb) doygunluğu yaklaşık %10-15 'e kadar çıkar (6).

Zehirlenme, nispeten yüksek konsantrasyonda CO gazının solunması ile meydana gelir. Zehirlenmeler her zaman tesadüfî değildir: kasıtlı olarak bir intihar aracı olarak da kullanılır. Kömür yakarak intihar, 1990'ların sonlarından beri Hong Kong, Tayvan ve Japonya gibi Doğu Asya ülkelerinde artmaktadır. 2007 Japonya Hayati İstatistikleri'nde "Diğer gazlar ve buharlar (ICD-10, X67)" kategorisi altındaki vakaların yaklaşık %80'inin kömür yakarak intiharı içerdiği tahmin edilmektedir (7). CO zehirlenmesi ile cinayet vakaları da bildirilmiştir (8).

III. CO'nun Toksikokinetiği

CO oda sıcaklığında bir gaz formundadır ve akciğerlerden solunarak kan dolaşımına karışır. CO'nun hemoglobine (Hb) afinitesi oksijeninkinden 230 ila 270 kat daha fazla olduğundan, eritrositlerde CO-Hb oluşur. Kanda CO-Hb oluşumu, solunan CO konsantrasyonu, CO maruziyet süresi, pulmoner ventilasyon, egzersiz ve sağlık durumu gibi çok çeşitli faktörlere bağlıdır. Az miktarda CO, in vivo heme-protein degradasyonu ile üretilir (Fizyolojik CO üretimi). CO, inhalasyonun ardından neredeyse tamamen oksitlenmemiş olarak kalır. İn hale edilen CO 'nun %0,1'den daha azı karbon dioksit'e dönüştürülür (9).

CO sadece hemoglobin için değil, aynı zamanda miyogloblin ve sitokrom c oksidaz gibi diğer hem proteinleri için de yüksek afinite gösterir. CO ayrıca miyokard ve iskelet kasındaki miyoglobline bağlanır. Vücuttaki toplam CO'nun %15 kadarı dokular tarafından alındığından, kandaki CO-Hb saturasyonu azaldıkça CO organlardan kana difüze olabilir (10).

Kandaki CO-Hb doygunluğunu tahmin etmek için aşağıdaki formüller kullanılabilir (11):

$$\text{CO-Hb (\%)} = a \times \text{solunan havadaki CO (\%)} \times \text{süre (dk)}$$

a, dinlenme halindeyken 3, hafif aktivitede 5, hafif işte 8 ve ağır işte 11 değerleri olan sabit katsayıdır.

$$\text{CO-Hb (\%)} = 0,33 \times \text{RMV} \times \text{CO solunan havada (\%)} \times \text{süre (dk)}$$

RMV, istirahatte 8.5, hafif egzersizde 25 ve ağır egzersizde 50 standart değerleri ile solunum dakika hacmidir.

Sağlıklı, sigara içmeyen popülasyonda CO-Hb saturasyonu %2'den azdır. Hemolitik anemili vakalarda %4-6'ya kadar yükselir ve hastalığın durumuna bağlı olarak yaklaşık %10'a çıkabilir (12). Boya veya vernik sökücü olarak kullanılan bir çözücü olan metilen klorür CO'ya metabolize edilir. Metilen klorür maruziyetinin ardından %50'ye varan CO-Hb doygunluğu ile şiddetli CO zehirlenmesi bildirilmiştir (13).

Kandaki CO-Hb doygunluğu, oksijen uygulamasıyla hızlıca düşürülür. Solunum sırasında CO'nun eliminasyon yarı ömrü, solunan CO konsantrasyonu, CO'ya maruz kalma süresi, uygulanan oksijen konsantrasyonu kurtarıldıktan sonra oksijenasyon varlığı ve RMV gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu, dinlenen bir yetişkin için deniz seviyesinde oda havası altında yaklaşık 4–5 saat, normobarik basınçta %100 oksijen solumak için 80 dakika ve 3 atmosfer basınçta oksijen solumak için 23 dakika yarı ömre sahiptir (14).

IV. CO Toksisitesinin Patofizyolojisi

Doku hipoksisi, CO-Hb oluşumundan kaynaklanan akut CO zehirlenmesinin temel toksik etkisidir. Oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına neden olarak doku seviyesinde yetersiz oksijenasyona neden olur. CO bir hemoglobin alt birimine bağlandığında, diğer bağlanma bölgeleri oksijen molekülü için artan afinite gösterir. Bu nedenle CO, oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisini sola kaydırarak, düşük oksijenli bölgede oksijen ayrışmasını engeller ve doku hipoksisine neden olur (15).

CO' in hemoglobine oksijene kıyasla çok daha fazla afinitesi nedeniyle, CO ve hemoglobin arasındaki bağ güçlüdür. Ancak bu bağ geri dönüşümlü olarak kırılabilir, CO sadece oksijen ile yavaşça yer değiştirir. CO ayrıca miyokart ve iskelet kasındaki miyoglobine bağlanarak doku oksijen taşınmasının bozulmasına neden olur. Miyokardit üzerindeki etki, kardiyak disfonksiyonla sonuçlanır. Ayrıca sitokrom c oksidaz gibi enzimlerin aktivitesini inhibe eden direkt etkileri vardır. Dolayısıyla CO zehirlenmesi ayrıca kardiyak ve nörolojik fonksiyonların bozulmasına da neden olabilir (1).

Apoptoz, kalp yetmezliğinin patogenezinde anahtar bir faktördür. CO zehirlenmesi miyokardiyal hücrelerde apoptoza yol açar. CO maruziyetini takiben nörotoksisite ve apoptoz hücre içi oksidatif strese bağlı gelişir. Eritropoetin, resveratrol ve hiperbarik oksijen gibi tedavi seçenekleri, apoptozu baskılayarak veya diğer yollarla miyokart ve beyin fonksiyon bozukluğunu azaltabilir (4).

CO' e bağlı doku hipoksisi, vasküler geçirgenliği artırır ve çoklu organları etkileyen dolaşımdaki kan hacminin (hemokonsantrasyon) azalmasına ve interstisyel sıvının artmasına neden olur. İnterstisyel alana sıvı kaybı, nörolojik semptomların ve bilinç bozukluklarının eşlik ettiği beyin ödemi, solunum yetmezliğine neden olan pulmoner ödem, azalmış miyokardiyal kontraktilite, aritmiler ve kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi patolojik süreçlere kısmi veya doğrudan katkıda bulunur (9).

Son araştırmalar, CO aracılı toksisitenin başka mekanizmalarını önermektedir. Bir hipotez, CO kaynaklı doku hipoksisinin ardından santral sinir sisteminde, reoksijenasyon hasarının gelebileceğidir. Hiperoksijenasyon, kısmen indirgenmiş oksijen türlerinin üretimini kolaylaştırır, bu da temel proteinleri ve nükleik asitleri oksitleyerek tipik reperfüzyon hasarına neden olabilir. Ek olarak, CO maruziyetinin lipid peroksijenizasyonuna neden olduğu, yani doymamış yağ asitlerinin santral sinir sistemi lipitlerinin geri dönüşümlü demiyelinizasyonuna yol açan bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (15). CO maruziyeti ayrıca, ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümünden kaynaklanan oksijen radikallerinin üretimi ile hücreler üzerinde önemli oksidatif stres yaratır. Kazara CO zehirlenmesi olan ve kan CO-Hb konsantrasyonu %46.6 olan 26 yaşındaki bir hastada miyokardiyal lif nekrozu gösterilmiştir (16). Akut CO zehirlenmesinden sonra fonksiyonel kalp yetmezliği kanıtı olan ve bunun dışında normal miyokard perfüzyonu olan 25 yaşındaki bir kadının sol ventrikül biyopsilerinin elektron mikroskopunda, miyositlerde, büyük glikojen birikintilerinde ve şişmiş mitokondride hafif ultrastrüktürel değişiklikler gösterilmiştir (17). Tüm bu değişikliklerin, miyokard hücrelerinin bozulmuş enerji metabolizmasının belirtileri olduğu düşünülmüştür. Hayvan çalışmaları sonucu sıçan kalbinde CO' in, basit hipoksi aracılı olmayan vazodilatasyona ve artmış koroner akıma neden olduğu gösterilmiştir.

CO toksisitesinin nöropatolojisi, postmortem çalışmalarda tanımlanmıştır ve özellikle korpus kallozumu içeren beyaz cevherin peteşiyal kanamalarını içerir (18). Hayatta kalan vakalarda, globus pallidus, hipokampus, substantia nigra'nın pars reticularis'i, korteksin laminar nekrozu ve serebellumda Purkinje hücrelerinin kaybı ile birlikte beyaz cevher lezyonlarını içeren multifokal nekroz vardır. Tipik pallidum lezyonları, bilateral globus pallidus makroskopik infarktlarıdır, genellikle asimetriktir, öne, yukarıya veya iç kapsülün içine uzanır. Nadiren, iç kapsül ile globus pallidus'un iç çekirdeğinin birleştiği yerde yalnızca küçük bir doğrusal nekroz odağı bulunur (19). CO zehirlenmesi genellikle hipotalamus, üçüncü ventrikül duvarları, talamus, striatum ve beyin sapını korur. Miyelin hasarı tipiktir ve genellikle 1 hafta içinde ölen komadaki hastalarda görülen korpus kallosum, iç-dış kapsül ve optik yollardaki ayrı, perivasküler odaklardan, daha uzun sağkalım ile komadaki hastalarda gözlenen kapsamlı periventriküler demiyelinizasyon ve aksonal yıkıma kadar değişir. Bu durum bazen demiyelinizasyon plaklarının oluşumuna yol açar. Globus pallidus lezyonlarını, beyaz cevher değişikliklerini ve beyin boyunca yaygın düşük yoğunluklu lezyonları içerir. Genel olarak BT ve MRG nörogörüntüleme bulguları, Lapresle ve Fardeau tarafından tanımlanmıştır (20).

V. CO Toksisite Belirtileri

CO-Hb konsantrasyonu sigara içmeyen sağlıklı deneklerde %2'den az ve sigara içenlerde %15'ten azdır. Yüzde 10'un altındaki CO-Hb seviyelerinde belirti gözlenmez. CO-Hb düzeylerinin %10 'un üzerinde olması durumunda mide bulantısı, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi nörolojik semptomlar görülür. Yüzde 30-50 CO-Hb düzeyinde solunum ve kalp hızında artış, senkop, motor felç ve konfüzyon görülür. Yüzde 50'yi aşan CO-Hb seviyeleri yaşamı tehdit edici kabul edilir (21).

Baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk ve mide bulantısı gibi belirtiler ve semptomlar spesifik değildir. Ajitasyon, konfüzyon ve halüsinasyon gibi davranış bozuklukları bazen gözlemlendiği için klinik pratikte psikoz, tümörün beyin metastazı, inme ve pıhtılaşma bozuklukları gibi ayırıcı tanılara ihtiyaç duyulmaktadır. Bulguların spesifik olmaması anemnezin özellikle duman maruziyet öyküsünün önemini ortaya koymaktadır. CO zehirlenmesi vakalarında bilinç bozukluğundan önce motor fonksiyon baskılanır. Bu, bir kurbanın CO zehirlenmesini fark edebileceği ve oda havalandırmasını iyileştirmeye çalışabileceği, ancak hiç hareket edemeyebileceği anlamına gelir. Bu durum bilinç açık paralizi olarak tarif edilebilir (22). Tablo 1'de gösterilen semptomlar CO-Hb seviyesi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, akut CO zehirlenmesinin klinik semptomları, başvuru sırasındaki CO-Hb konsantrasyonları ile kolere olmadığı durumlar söz konusu olabilir. Bu tutarsızlık iki nedenden kaynaklanabilir. İlk olarak, kandaki CO-Hb doygunluğu, solunan CO konsantrasyonu ve maruz kalma süresi, kurtarmayı takiben oksijenasyon ve uygulanan oksijen konsantrasyonu ve CO maruziyetinin sona ermesi ile kan örnekleme arasında geçen süre gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. İkincisi, CO heme proteinleri için yüksek bir afiniteye sahip olduğu için, dokulara difüze olan CO, dokulardan kolaylıkla ayrışamayabilir. Sonuç olarak, CO-Hb doygunluğu oksijenasyonla azaltıldıktan sonra bile vücutta önemli miktarda CO kalarak toksit etkilere neden olabilir. Bu nedenle Tablo 1, CO inhalasyonunu takiben artan CO-Hb seviyeleri ile ilgili semptomları tanımlarken, CO toksisitesini değerlendirmede hastane öncesinde uygulanan tıbbi müdahaleler ve prosedürler, dikkate alınmalıdır (23-25).

Tablo1. CO-Hb seviyeleri ile ilgili semptomlar

CO-Hb (%)	Klinik belirti
< 1	Normal aralık (endojen üretim nedeniyle)
< 10	Sigara içenlerin kanı (belirti yok)
10–20	Baş ağrısı, yorgunluk, kulak çınlaması
20–30	Baş ağrısı, halsizlik, mide bulantısı, kusma
30–40	Şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, kusma
40–50	Senkop, konfüzyon, artmış solunum ve kalp hızı
50k60	Koma, konvülsiyonlar, depresif solunum
60–70	Koma, konvülsiyonlar, kardiyopulmoner depresyon, genellikle ölümcül
70 <	Solunum yetmezliği, ölüm

VI. CO İntoksikasyonları Yönetimi

Hasta yönetiminin ilk adımı, kontamine ortamdan uzaklaştırmadır. Hastanede yönetim için hava yolu kontrolü, intravenöz giriş ve kardiyak monitörizasyon gereklidir. Başlangıç tedavisi olarak kandan CO 'in eliminasyonu için yüz maskesi veya endotrakeal tüp ile %100 oksijen verilmesi gerekir. Hiperbarik oksijen tedavisi, mümkün olduğunda, CO 'in ortadan kaldırılmasını hızlandırmak ve CO zehirlenmesinin neden olduğu inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon üzerindeki etkileri tersine çevirmek için de düşünülebilir (26,27). Doku hipoksisi, CO zehirlenmesinin ana sonucudur bu nedenle kimyasal ve patofizyolojik veriler ışığında oksijen karbon monoksitin doğal antidotudur. CO toksisitesinin klinik belirtileri ve semptomları spesifik olmadığından, acil serviste tüm şüpheli hastalar, CO-Hb içeriği için kan alındıktan hemen sonra oksijen inhalasyonu ile tedavi edilmelidir. Ayrıca, ölümden Parkinson sendromuna ve hafif veya orta dereceli zihinsel bozukluğa kadar değişen, benzer seviyelerde CO maruziyetine bireysel yanıtlarda geniş farklılıklar vardır. Bu nedenle, hava yolu güvenliğini sağladıktan ve yeterli ventilasyonu sağladıktan hemen sonra, normobarik oksijen (NBO) uygulaması tedavinin temel taşıdır. Bununla birlikte hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) CO-Hb yarı ömrünü kısaltması ve hayvan deneylerinde gösterilen olumlu etkileri (Örneğin sıçan beyinlerinde inaktive sitokrom oksidaz rejenerasyonunu hızlandırırken lipid peroksidasyonunu ve

beyin mikrovasküler endoteline lökosit yapışmasını önler.) nedeniyle önerilmektedir. Genellikle 90-120 dakika süreyle 2,5-3 atmosfer basınçta HBO, senkop, koma veya nöbet ve fokal nörolojik defisit veya CO-Hb > %25 (hamilelikte %15) olanlarda tercih edilen tedavi olarak kabul edilir (28-30).

VI. A. Normobarik Oksijen Tedavisi (NBO)

Teorik olarak, NBO ciddi zehirlenme bulgularının görülmediği hastalarda tercih edilirken HBO 'i şiddetli zehirlenmeler için ayırmalıdır. Bununla birlikte, literatürün daha çok hayvan deney çalışmalarına dayalı olması nedeniyle bu politikayla ilgili sorunlar vardır:

i)CO-Hb seviyeleri, CO zehirlenmesinin klinik ciddiyeti ile ilişkili değildir. ii) CO zehirlenmesinin evrensel olarak kabul edilen bir şiddet ölçeği yoktur, ancak bilinç kaybı ve nörolojik bozukluklar genellikle şiddetli zehirlenme olarak kabul edilmektedir. iii) Tüm CO zehirlenmesi kurbanları, gecikmiş nöropsikolojik sekel riski altındadır.

Bu nedenle, genel olarak aşağıdaki yaklaşım uygundur:

i) CO zehirlenmesi şüphelenilen tüm hastalara %100 oksijen verilmelidir. ii) Şiddetli zehirlenmesi olan hastalar CO-Hb düzeyi ne olursa olsun HBO almalıdır. iii) Gebe kadınlar belirti ve semptomlara bakılmaksızın HBO ile tedavi edilmelidir. iv) Daha az derecede zehirlenmesi olan hastalarda > 6 saat süreyle %100 NBO 'in yeterli tedavi olduğuna karar vermeden önce dikkatli bir değerlendirme yapılması önerilir. v)HBO 'in komada kalanlara birden fazla kür uygulanması ise tartışmalıdır (31).

VI.B. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO)

HBO, deniz seviyesindeki atmosfer basıncının iki ila üç katında %100 oksijen uygulamasıdır. Arterlerdeki oksijen gerilimi yaklaşık 2000 mm Hg'ye ve dokulardaki oksijen gerilimi yaklaşık 400 mm Hg'ye yükseltir. Basınç, deniz seviyesinde 1 olan atmosferik basıncın katları olarak ifade edilir. Deniz seviyesinde kandaki oksijen konsantrasyonu 0,3 ml/dl'dir. Ortam (normobarik) basıncında %100 oksijende, kandaki çözünmüş oksijen miktarı beş kat artarak 1,5 ml/dl'ye çıkar. 3 atmosfer basınçta çözünmüş oksijen içeriği 6 ml/dl'ye ulaşır. HBO, kandaki kabarcık oluşumunu azaltır ve inert gazları, dokular tarafından hızla alınan ve kullanılan oksijen ile değiştirir. HBO bakterisidal, bakteriyostatik olabilir veya enfeksiyonlara karşı doku direncini artıran toksin üretimini baskılayabilir. HBO, kollajen oluşumunu ve anjiyogenezi teşvik etmede normobarik oksijenden daha etkilidir ve bu nedenle yara iyileşmesini

kolaylaştırabilir. Serbest radikal üretimini, vazokonstriksiyonu ve doku yıkımını azaltan iskemik damarların duvarlarına nötrofil yapışmasını inhibe eder (31).

HBO genellikle tek kişilik bir odada veya daha az sıklıkla çok kişilik bir odada verilir. CO zehirlenmesi için tek bir tedavinin süresi yaklaşık 45 dakikadır. Maksimum 120 dakika boyunca 3 atm 'ye kadar oksijen basıncına sahip HBO güvenlidir. Geri dönüşümlü miyopi, katarakt, trakeobronşiyal semptomlar, kendi kendini sınırlayan nöbetler ve orta kulakta kranial sinüsler, nadiren dişler veya akciğerler barotravmaya bağlı etkiler yan etkileri arasındadır. Klostrofobi, tek kişilik odalarda bir sorun olabilir.

HBO 'in etkinliğinin araştırıldığı bir derlemede, altı araştırmadan dördü nörolojik sekellerin azaltılmasında HBO 'in faydası olabileceğini gösterirken, diğer iki çalışmada etkinliği gösterilememiştir. Derlemeyi hazırlayan yazarlar, mevcut randomize çalışmaların, karbon monoksit zehirlenmesi olan hastalara HBO verilmesiyle nörolojik sekellerde azalma sağlayamadığı sonucuna varmışlardır (32-35). Başka bir çalışmada, araştırmacılar HBO 'in ≥ 36 yaşında veya maruz kalma aralıkları ≥ 24 saat olan akut CO zehirlenmesi olan hastalarda veya bilinç kaybı olan veya daha yüksek CO-Hb seviyeleri olan hastalarda endike olduğu sonucuna varmışlardır (31). Literatürdeki çelişkili ifadelere rağmen halen klinisyenler güvenli alanda kalabilmek adına HBO tedavisinin uygulanmasını tercih etmektedir (36-37).

VII. Kaynaklar

- 1) Özdemir, S., Altunok, İ., & Eroğlu, S. E. (2019). Karbon monoksit zehirlenmesi laktat ve kardiyak belirteç ilişkisi. *Van Tıp Dergisi*, 26(3), 285-8.
- 2) Kales, Stephen N. (1993) "Carbon monoxide intoxication." *American Family Physician* 48.6, 1100-4.
- 3) Prockop, L. D., & Chichkova, R. I. (2007). Carbon monoxide intoxication: an updated review. *Journal of the neurological sciences*, 262(1-2), 122-30.
- 4) Yamanouchi, H., Honma, N., & Shigeno, R. (1985). A fatal case due to the exhaust of diesel engine. *Res. Pract. Forens. Med*, 28, 115-8.
- 5) Kawaraya, T., Garivait, H., Laowagul, W., Sukasem, P., Tabucanon, M. S., Sakata, M., & Okuno, T. (1997). Exhaust gases from new gasoline vehicles in Thailand. Seikatsu Eisei, *Journal of Urban Living and Health Association*, 41(3), 93-6.
- 6) Özdemir, S. & Şahbaz, K. (2020). Spatial Analysis and Evaluation of Carbon Monoxide Poisoning Admitted to A Tertiary Hospital- A Pilot Study. *Eurasian Journal of Toxicology*, 2(2), 35-9.
- 7) Yoshioka, E., Hanley, S. J., Kawanishi, Y., & Saijo, Y. (2014). Epidemic of charcoal burning suicide in Japan. *The British Journal of Psychiatry*, 204(4), 274-82.
- 8) K. Marufuji, T. Ohnuma, M. Ohmi, T. Niwase. (1975). A homicide case camouflaged as an accidental CO poisoning. *Res Pract Forens Med*, 18. 59-70.
- 9) Özdemir, S., & Akça, H. Ş. (2022). Evaluation of Clinical Symptoms in Carbon Monoxide Poisoning with Biochemical Parameters. *Kocaeli Medical Journal*, 11(2), 35-37.
- 10) Özdemir, S., Alper, B., Hamide, A. L. P., Aksel, G., & Doğanay, F. (2022). Carbon Monoxide Poisoning and Sequels of Cardiac Function. *Phoenix Medical Journal*, 4(2), 94-5.
- 11) Forbes, W. H., Sargent, F., & Roughton, F. J. W. (1945). The rate of carbon monoxide uptake by normal men. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 143(4), 594-608.
- 12) Owens, E. O. (2010). Endogenous carbon monoxide production in disease. *Clinical biochemistry*, 43(15), 1183-1188.

- 13) Fagin, J., Bradley, J., & Williams, D. (1980). Carbon monoxide poisoning secondary to inhaling methylene chloride. *British medical journal*, 281(6253), 1461.
- 14) Weaver, L. K., Howe, S., Hopkins, R., & Chan, K. J. (2000). Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest*, 117(3), 801-808.
- 15) Ernst, A., & Zibrak, J. D. (1998). Carbon monoxide poisoning. *The New England journal of medicine*, 339(22), 1603–8.
- 16) Kumazawa, T., Watanabe-Suzuki, K., Seno, H., Ishii, A., & Suzuki, O. (2000). A curious autopsy case of accidental carbon monoxide poisoning in a motor vehicle. *Legal medicine (Tokyo, Japan)*, 2(3), 181–185.
- 17) Tritapepe, L., Macchiarelli, G., Rocco, M., Scopinaro, F., Schillaci, O., Martuscelli, E., & Motta, P. M. (1998). Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Critical care medicine*, 26(4), 797–801.
- 18) Lapresle, J., & Fardeau, M. (1967). The central nervous system and carbon monoxide poisoning. II. Anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide (22 cases). *Progress in brain research*, 24, 31–74.
- 19) Chu, K., Jung, K. H., Kim, H. J., Jeong, S. W., Kang, D. W., & Roh, J. K. (2004). Diffusion-weighted MRI and 99mTc-HMPAO SPECT in delayed relapsing type of carbon monoxide poisoning: evidence of delayed cytotoxic edema. *European neurology*, 51(2), 98-103.
- 20) Prockop L. D. (2005). Carbon monoxide brain toxicity: clinical, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, and neuropsychological effects in 9 people. *Journal of neuroimaging:official journal of the American Society of Neuroimaging*, 15(2), 144–149.
- 21) Sert, E. T., Kokulu, K., & Mutlu, H. (2021). Clinical predictors of delayed neurological sequelae in charcoal-burning carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*, 48, 12-17.
- 22) Gao, H., Sun, L., Wu, H., Chen, J., Cheng, Y., & Zhang, Y. (2021). The predictive value of neutrophil–lymphocyte ratio at presentation for delayed neurological sequelae in carbon monoxide poisoning. *Inhalation toxicology*, 33(4), 121-127.

23) Kokulu, K., Mutlu, H., & Sert, E. T. (2020). Serum netrin-1 levels at presentation and delayed neurological sequelae in unintentional carbon monoxide poisoning. *Clinical toxicology*, 58(12), 1313-1319.

24) Altıntaş, E., Güler, S., & Ramadan, H. (2023). The Ultrasound Examination of the Optic Nerve Sheath Diameter in the Patients Presenting with Carbon Monoxide Poisoning: A pilot study. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 13(1), 1-5.

25) Yesildag, K., Kokulu, K., Mutlu, H., Eroz, R., Taha-Sert, E., & Saritas, A. (2021). Argyrophilic nucleolar organizer regions as a promising biomarker for the detection of brain hypoxia levels caused by different doses of carbon monoxide poisoning. *Gaceta médica de México*, 157(6), 630-637.

26) Chi, Y. J., Pan, H. Y., Cheng, F. J., Chang, Y. I., & Chuang, P. C. (2022). Experience of carbon monoxide poisoning and the outcome predicting score: a multicenter retrospective study. *The American Journal of Emergency Medicine*, 58, 73-78.

27) Cha, Y. S., Chang, J. S., Kim, H., & Park, K. S. (2022). Application of mitochondrial and oxidative stress biomarkers in the evaluation of neurocognitive prognosis following acute carbon monoxide poisoning. *Metabolites*, 12(3), 201.

28) Nañagas, K. A., Penfound, S. J., & Kao, L. W. (2022). Carbon monoxide toxicity. *Emergency Medicine Clinics*, 40(2), 283-312.

29) Rikihisa, N., Shimanouchi, K., Saito, Y., Sakai, H., & Mitsukawa, N. (2023). Carbon monoxide combined with artificial blood cells acts as an antioxidant for tissues thermally-damaged by dye laser irradiation. *Burns*, 49(2), 388-400.

30) Kwong, A. M., Luke, P. P., & Bhattacharjee, R. N. (2022). Carbon monoxide mechanism of protection against renal ischemia and reperfusion injury. *Biochemical Pharmacology*, 115156.

31) Weaver LK. (1999). Hyperbaric oxygen in carbon monoxide poisoning. *BMJ*. 23;319(7217):1083-4.

32) Sohn, Y. H., Jeong, Y., Kim, H. S., Im, J. H., & Kim, J. S. (2000). The brain lesion responsible for parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Archives of neurology*, 57(8), 1214–1218.

33) Kesler, S. R., Hopkins, R. O., Weaver, L. K., Blatter, D. D., Edge-Booth, H., & Bigler, E. D. (2001). Verbal memory deficits associated with fornix atrophy

in carbon monoxide poisoning. *Journal of the International Neuropsychological Society:JINS*, 7(5), 640–646.

34) Müller, N. G., & Gruber, O. (2001). High-resolution magnetic resonance imaging reveals symmetric bitemporal cortical necrosis after carbon monoxide intoxication. *Journal of neuroimaging :official journal of the American Society of Neuroimaging*, 11(3), 322–325.

35) Juurlink, D. N., Buckley, N. A., Stanbrook, M. B., Isbister, G. K., Bennett, M., & McGuigan, M. A. (2005). Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD002041.

36) Eroglu, M., Uz, O., Isilak, Z., Yalcin, M., Yildirim, A. O., & Kardesoglu, E. (2014). Carbon monoxide poisoning increases Tpeak-Tend dispersion and QTc dispersion: cardiovascular topic. *Cardiovascular Journal of Africa*, 25(3), 106-109.

37) Deniz, T., Kandis, H., Eroglu, O., Gunes, H., Saygun, M., & Kara, I. H. (2017). Carbon monoxide poisoning cases presenting with non-specific symptoms. *Toxicology and industrial health*, 33(1), 53-60.

BÖLÜM-14

Akrep, Yılan ve Arı Sokmalarına Yaklaşım

Doç. Dr. İbrahim ALTUNOK¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Kliniği, ibrahim0104@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9312-1025

I.Akrep Sokmaları

I.A. Giriş

Akrepler genellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan, uzunlukları 30mm–220mm arasında değişebilen, sarı, kahverengi ve siyah renk aralığında değişen tonlarda olabilen artropodlardır. ‘Post abdomen’ veya ‘kuyruk’ olarak adlandırılan vücut bölümünün son kısmında ‘telson’ adı verilen iğnesi bulunur. Telson içerisinde iki adet bez bulunur ve akrebin avını yakalama, sindirme veya kendini savunma amacıyla kullandığı nörotoksin özellikli zehrini barındırır (1). Dünyada yaklaşık 2512 tür akrep olduğu bilinmektedir. Türkiye’de tespit edilen akrep türü sayısı ise 50 olarak bilinmektedir. Türkiye’de mevcut akrep türleri arasında en zehirli akrep türü sarı akrep olarak da adlandırılan, 85-100mm uzunluğunda açık saman renginde olan *Leirus abdullahbayrami*’dir (2). Sarı akrep ismi aynı zamanda ülkemizde de mevcut olan ve zehri ölümcül olmayan *Mesobuthus cinsi* akrepler için de kullanılmaktadır. Ülkemizde akrep antivenomu *Androctonus crassicauda*’dan elde edilmektedir. Yapılan çalışmalar, Türkiye’de 1942 yılından itibaren kesintisiz bir şekilde *A. crassicauda*’dan üretilen antivenomun bilinen diğer antivenomlardan daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. Dünyanın en zehirli beş akrebinden biri olarak gösterilen *A. crassicauda* yaklaşık 80 ile 90 mm uzunluğunda olup koyu kahve veya siyah renktedir. Kara akrep olarak da adlandırılan *A. crassicauda*, Türkiye’de daha çok Güney Doğu Anadolu Bölgesi’nde ve Doğu Anadolu Bölgesi’nin Iğdır ve Kars illerinde düşük rakımlı bölgelerde bulunmaktadır (2). Özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde akrep sokması şikayetiyle hastaneye başvuran hastaların çoğunluğunda sorumlu akrebin *A. crassicauda* olduğu belirtilmektedir.

I.B. Epidemiyoloji

Türkiye Ulusal Zehir Bilgi Merkezi verilerine dayanılarak, 1995-2004 yılları arasında bildirim yapılan 930 olgu arasında 20-29 yaş grubunda daha fazla akrep sokmasıyla karşılaşıldığı, olguların çoğunlukla temmuz ayında meydana geldiği, en çok olgunun İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde gerçekleştiği ifade edilmiştir (3). Yapılan çalışmalarda; Türkiye’nin batı kısımlarında daha az olmak üzere akrep sokmasına bağlı çocuklardaki ölüm oranlarının %3.1-8.3 arasında olduğu bildirilmektedir. Yetişkinler arasında ölüm oranlarını bildiren çalışmalardan birinde 1999-2001 yılları arasında Muğla Devlet Hastanesi’ne başvuran 262 hastanın *A. gibbosus* tarafından sokulduğunun tespit edildiği ve bunlardan iki hastanın (%1.17) öldüğü bildirilmiştir (5).

I.C. Patofizyoloji

Toksinler özellikle nöromüsküler bileşkedeki uyarılabilir membranları hedefler. Hücre membranında sodyum kanallarını açarak hem sempatik hem parasempatik sinir sistemi hücrelerinde tekrarlayan depolarizasyonlara neden olup katekolamin ve asetilkolin salınımını artırır. Akrepler yılanların aksine tek sokmada tüm zehrini bırakmaz, bu nedenle zehirlenme tablosu genelde hafiftir.

I. D. Klinik Bulgular

Lokal Belirtiler: ısırılma yerinde ağrı, yanma ve parestezi görülebilir. En sık rastlanan semptom ağrıdır. Lokal olarak ısırılan yerde olabileceği gibi tüm ekstremiteler ve tüm vücutta ağrı şikayetine de neden olabilir.

Sistemik Belirtiler: otonomik fırtına da denilen bu belirtiler iki aşamalıdır.

- Kolinerjik dönem: bulantı, terleme, hipersalivasyon, bradikardi ve hipotansiyon.
- Adrenerjik dönem: hipertansiyon, taşikardi, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, kranial sinir ve nöromüsküler kavşak tutulumları.

Sinir sistemi belirtilerinin hâkim olduğu akrep zehirlenmelerinin klinik bulguları aşağıdaki gibi evrelendirilmektedir (6):

Evre 1	Bölgesel ağrı ve/veya parestezi
Evre 2	Isırılma bölgesinden uzak bir bölgede ağrı ve/veya parestezi
Evre 3	Kranial sinir tutulumu/otonomik disfonksiyon veya somatik kas-sinir kavşağı tutulumları
Evre 4	Kranial sinir tutulumu ve somatik kas-sinir kavşağı tutulumları

Kranial sinir tutulumunda görülebilecek belirtiler şunlardır: bulanık görme, şaşılık, diplopi, anormal göz hareketleri, hipersalivasyon, dil kasılmaları, disfaji, disfoni, üst havayolu problemleri.

Somatik nöromüsküler kavşak tutulumunda ise huzursuzluk ve ekstremitelerde istemsiz sıçrayıcı tarzda hareketler görülebilir.

Akrep zehirlenmesinde en önemli ölüm nedenlerinden biri olan solunum yetmezliği kalp yetmezliği ve buna bağlı gelişen akciğer ödemi, solunum

kaslarında meydana gelen spazmlar sonucu gelişmektedir. Kalp yetmezliğinin sebebi ise oluşan aşırı katekolamin salınımıdır.

I.E. Tanı ve Laboratuvar

Akrep zehirlenmesinin tanısı genellikle öykü ve klinik bulgular ile olur. Spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Evre 1 ve 2 hastalarda genellikle laboratuvar testlerine gerek yoktur. Evre 3 ve 4 hastalarda serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kreatin kinaz, idrar tetkiki gibi testler önerilir. Ayrıca peteşi, purpura gibi döküntülü hastalarda tam kan sayımı ve koagülasyon, kardiyak tutulum düşünülen hastalarda kardiyak belirteçler, pankreatit düşünülen hastalarda amilaz ve lipaz ölçümleri de önerilmektedir.

I.F. Ayırıcı Tanı

- Örümcek sokması
- Arı sokması
- Memeli ısırıkları
- Yılan sokması
- Deniz canlıları ısırması
- Menenjit
- Toksik maruziyet (organofosfat, kokain, metamfetamin, striknin vb.)
- İnme
- Tetani
- Botulizm

I.G. Tedavi

Akrep ısırıklarının çoğu genelde ölümcül değildir ve tedavi gerektirmez (7). Akrep ısırıklarında tedavi temelde nöromusküler tutulum olup olmamasına göre belirlenir. Nöromusküler tutulumun olmadığı ve sadece ağrı ile gelen hastalarda, ağrı kontrolü ve yara bakımı genellikle yeterli olmaktadır. Bu hastalar en az 4-6 saat gözlem altında tutulmalı ve taburculuğundan önce oral alımı tolere edebildiği, ağrısının olmadığı ve nöromusküler tutulum belirtilerinin olmadığından emin olunmalıdır. Nöromusküler tutulum mevcut ise antivenom uygulanması düşünülmelidir. Akrep zehirlenmesi evreleri ve tedavi seçenekleri tabloda özetlenmiştir.

Evre	Tedavi
Evre 1	Ağrı yönetimi Lokal yara bakımı Tetanoz profilaksisi
Evre 2	Üsttekilere ek olarak; Rejyonel anestezi İntravenöz opioid
Evre 3-4	Antivenom (ulaşılır ise) ● 1-2 vial Destek tedavi ● Oral sekresyonların sık aspirasyonu ● Endotrakeal entübasyon ● Miyokardiyal iskemi, pulmoner ödem ve rabdomiyoliz tedavisi ● İntravenöz opioid ile ağrı yönetimi ● Lokal yara bakımı ● Antivenom ulaşılır değilse kısa etkili benzodiazepin ile musküler aktivite ve anksiyete yönetimi

I.H. Önleme

Evlerdeki küçük çatlak ve yarıkların azaltılması, insan-akrep etkileşimi riskini azaltır. Akrep istilasına uğramış bölgelerde giysiler, ayakkabılar, paketler ve kamp malzemeleri silkelenmeli ve akrep olup olmadığı kontrol edilmelidir. Potansiyel yuvalama yerlerini azaltmak için gereksiz zemin örtüsü ve molozlar kaldırılmalıdır. Organofosfatlar, piretrinler ve birkaç klorlanmış hidrokarbonlar dahil olmak üzere bazı insektisidlerin akrepleri öldürdüğü bilinmektedir. Ayrıca evin etrafına böcek ilacı püskürtmek, bölgedeki diğer böcekleri öldürerek akreplerin yiyecek arzını azaltır ve dolaylı yoldan fayda sağlayabilir.

II. Yılan Sokmaları

II.A. Epidemiyoloji

Sıcak ve ılıman iklime sahip ülkelerde yılan ısırıkları önemli bir sağlık sorunudur. Amerika’da yapılan çalışmalarda 2000’i zehirli yılanlarla olmak üzere yılda 6000 yılan ısırması yaşandığı ve bunların 5-6’sında ölüm gerçekleştiği gösterilmiştir (8). Yılan ısırıkları genellikle ilkbahar ve yaz aylarında, genç insanlarda ve erkeklerde görülmektedir. Isırıkların %98’i ekstremitelerde yaşanmaktadır. Ülkemizde 40 kadar yılan çeşidi yaşamaktadır. En sık karşılaşılan zehirli yılan türleri ise “Telescopus fallax”, “Malpolonin signatus” ile “Vipera lebetina”dır. Türkiye’de yaşadığı saptanan 41 yılan türünden 28’i zehirsiz, 13’ü

zehirlidir. Bunların 10'u Viperidae (engerekgiller) ailesindendir. Bu tür yılanların sahip oldukları zehirler, çoğunlukla hematotoksik, nadiren nörotoksik etkidedir. Bu ailenin hematotoksik etki yapan zehir seviyeleri oldukça yüksektir (9).

II.B. Zehirli-Zehirsiz Yılan

Yılan ısırması ile zehirlenme olgusunda yapılması gereken ilk şey ısırılan yılanın zehirli olup olmadığının tayinidir. Bu ayırım her zaman mümkün olmasa da bazen yılan canlı veya ölü, bütün veya bir parçası şeklinde hasta ile birlikte hastaneye getirilmektedir. Bu aşamada getirilen yılanı ölü bile olsa elle temas edilmemelidir çünkü ısırma refleksi hala mevcut olabilir.

Zehirli-zehirsiz yılan ayırımında kullanılabilecek morfolojik özellikler şunlardır (10):

- Zehirsiz yılanların pupilleri yuvarlak şekilli iken zehirli yılanların pupilleri vertikal eliptik şekildedir.
- Zehirsiz yılanların kafa yapısı daha oval ve yuvarlak şekilli iken zehirli yılanların kafa yapısı daha çok üçgen görünümlüdür.
- Zehirli yılanların iki adet kavisli sivri maksiller dişleri vardır.
- Zehirli yılanların ventral yüzünde anal tabakadan kuyruğa kadar olan kısımda tek sıra pul veya plaklar varken, zehirsiz yılanlarda çift sıra halinde pul veya plak bulunur.
- Zehirsiz yılanlarda çingirak kesinlikle bulunmazken bazı zehirli yılanlarda çingirak bulunabilir. Bununla birlikte bazı zehirsiz yılanlar çingirak sesi taklidi yapabilir.

Zehirli veya zehirsiz yılan ayırımı morfolojik olarak her zaman mümkün olmayabilir, bu nedenle klinisyenin öncelikli olarak odaklanması gereken nokta hastanın belirti ve bulguları olmalıdır.

II.C. Patofizyoloji

Yılan zehri sitotoksik, miyotoksik, hemotoksik, nörotoksik ve kardiyotoksik etkili protein ve polipeptidlerden oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu popileptit ve proteinlerin endotel hücrelerde hasar meydana getirdikleri, endotel içinde kabarcık oluşturdıkları, perinükleer boşluğu genişlettikleri ve plazma membranının parçalanmasına neden oldukları göstermiştir (8).

II.D. Klinik Bulgular

Yılan ısırıklarında klinik belirti ve bulgular ısırığın anatomik bölgesine, yılanın yaşına, boyutuna ve sağlık durumuna, ısırılan kişinin yaşına, boyutuna ve sağlık durumuna, zehrin muhtemel toksisitesine bağlı değişkenlik gösterir. Yılan ısırıklarının %50'sinde zehirlenme görülmez veya hafif zehirlenme ile sonuçlanır (11). Bulgular lokal ve sistemik olarak ortaya çıkar. Lokal bulgular ödem, ağrı, peteşi, ekimoz, hematoma, seröz veya hemorajik büller ve gangrenöz lezyonlardır. Sistemik bulgular ise güçsüzlük, ateş, sarılık, bulantı kusma, çarpıntı, terleme gibi nonspesifik bulgular; peteşi, burun kanaması, diş eti kanaması gibi kanama diyatezi bulguları; pulmoner ödem, şok, hipotansiyon gibi kardiyovasküler bulgular; parestezi, diplopi, pitozis, solunum felci, bilinç durumu değişikliği gibi nörolojik bulgular ve yaygın kas yıkımı intravasküler hemoliz, dissemine intravasküler koagülasyon gibi nedenlerle gelişebilen akut böbrek yetmezliği olarak gruplandırılabilir. Daha önce de yılan ısırığına maruz kalan bir kişide ikinci ısırılma IgE aracılı anafilaksiye yol açabilir. Ayrıca herhangi bir ısırılma veya yabancı cisim batmasında olduğu gibi yılan ısırıklarında da bakteriyel kontaminasyon riski mevcuttur. Yılan zehri ve ağız salgısında gram negatif bakteriler baskındır (11). Yılan zehirlenmesine bağlı ölümün muhtemel nedeni koagülasyon bozukluğu ve kapiller membran geçirgenliğinin artması, buna bağlı olarak pulmoner ödem, şok, kanama, akut böbrek yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği gelişmesidir.

Ülkemizde daha yaygın bulunan viperidae (engerekgiller) yılan ailesine bağlı zehirlenmelerde koagülasyon bozukluğu bulguları daha sık görülmektedir.

II.E. Ayırıcı Tanı

- Örümcek ısırması
- Akrep sokması
- Arı sokması
- Toksik epidermal nekroz
- Stevens-Johnson sendromu
- MRSA enfeksiyonu

II.F. Yönetim

Alanda İlk Müdahale: İlk müdahalede yapılması gereken en önemli adımlar kurbanı kaynaktan uzaklaştırma ve maruziyeti yavaşlatma olarak özetlenebilir. Öncelikli olarak ısırılan kişi, ek sokmaları önlemek için yilandan

uzaklaştırılmalıdır. Bu amaç için ve gerekli durumda yılanı kafasının arkasından vurarak öldürmek için yilandan daha uzun olmak koşuluyla bir çubuk veya sopa kullanılabilir. Maruziyeti yavaşlatmak için ısırılan bölge kalp ile aynı hizaya getirilmeli ve ekstremitenin mümkün olduğunca hareketsiz kalması sağlanmalıdır. Bunun için hasta mutlaka sakinleştirilmeli ve artmış fiziksel aktiviteden kaçındırılması gerekmektedir. Turnike etkisi oluşturmaması için yüzük ve benzeri takılar çıkarılmalıdır. Isırık yarasına kesi uygulama veya yara yerini emme gibi uygulamaların yararlı olduğu gösterilememiştir (12). Alanda ilk müdahalenin nihai hedefi kurbanın solunum ve dolaşımının devamlılığını sağlamak gibi genel önlemlerle birlikte zehirlenmenin etkisini en aza indirmeye çalışarak kurbanı sağlık kuruluşuna naklinin sağlanmasıdır.

Acil Servis Tedavisi: Acil servis tedavisinin öncelikli hedefi hastaya destek tedavinin sunulması ve endike ise antivenom uygulanmasıdır. Solunum ve dolaşım desteği sağlandıktan sonra hastanın öyküsü alınmalı, özellikle ısırılma zamanı, yılanın genel tarifi, alanda yapılan müdahaleler, hastanın alerji ve kronik hastalık öyküsü sorulmalıdır. Muayenede lokal ve sistemik bulgular araştırılmalı, yara yeri zehirli yılan dişinin varlığı, ödem, eritem ve ekimozlar açısından incelenmeli, ısırık yerinde oluşmuş olan ödemin takibi amacıyla ilk muayene esnasında ödemin sınırları işaretlenmeli ve bu ölçümler uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır. Ağrı kontrolü için intravenöz opiyadlar kullanılabilir. Rutin yara bakımı kapsamında tetanoz profilaksisi ve antibiyoterapi uygulaması değerlendirilmelidir.

Hastalardan tam kan sayımı, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, koagülasyon profili, böbrek fonksiyon testleri, idrar tetkiki istenmelidir. Ayrıca zehirlenmenin şiddetine bağlı olarak kreatinin kinaz, elektrokardiyografi, kan grubu gibi tetkikler de istenmelidir.

Evreleme:

Evre	Klinik	Antivenom
Evre 0	Zehirlenme Yok - Isırık izi görülebilir. - Minimal ağrı olabilir. - 2-3 cm çapını geçmeyen ödem ve eritem olabilir. - Sistemik bulgu veya laboratuvar değişikliği olmaz.	Hayır
Evre 1	Hafif Zehirlenme - Ağrı orta düzeydedir veya zonklayıcı bir ağrı olur. - Ağrı ısırık yarası bölgesiyle sınırlıdır. - 5-10 cm çapında ödem ve eritem olabilir. - Sistemik bulgu veya laboratuvar değişikliği olmaz.	Hayır
Evre 2	Orta Zehirlenme - Ağrı daha şiddetlidir ve daha geniş bir bölgededir. - Ödem gövdeye doğru ilerler ve ödem bölgesinde peteşi ve ekimozlar görülür. - Genellikle bulantı kusma ateş eşlik eder.	Evet
Evre 3	Şiddetli Zehirlenme - Ödem gövdeye ilerlemiştir ve peteşi ve ekimozlar generalize olmuştur. - Taşikardi, hipotansiyon, hematüri, WBC, CK, PT, PTT, D-Dimer yüksekliği görülebilir.	Evet

Antivenom: Ülkemizde Polyvalan karakterli bir antivenom olan Polyvalent Snakes Venom Antiserum Sağlık Bakanlığı ve eczaneler tarafından ithal edilmektedir. Vascera isimli bir Mısır firması tarafından üretilen bu antiserum Vipera Labetina, Vipera Xanthina, Vipera Ammodytes, Vipera Palestina, Cerastes Cerastes, Echis Carinatus, Cerastes Vipera, Pseudo Cerastes ve Echis Coloratur türlerine karflı antikor içermektedir. Ayrıca Avrupa’da üretilen European Viper Venom Antiserum, Ipser Europe ve Serum Berna gibi farklı markalarda ve farklı yılanlara etki edebilen antivenomlar da mevcuttur (10). Antivenom tedavisinin alerji ve anafilaktik reaksiyon riskinden dolayı rutin olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır (13). Bu nedenle evre 0 ve evre 1 zehirlenmelerde genellikle antivenom tedavisi önerilmemektedir. Antivenom uygulaması hamile hastalarda da ek bir risk oluşturmadan kullanılabilir (14). Antivenom lokal enjeksiyon olarak da uygulanabilir olsa da etki hızının artması ve lokal bölgedeki ödemi kötüleştirmemek adına intravenöz uygulanması

daha uygundur. Antivenom uygulaması evre 2 ve 3 olarak değerlendirilen sistemik bulgular (hemorajik bozukluklar, şok, hipotansiyon, EKG değişikliği, pulmoner ödem, yaygın kas yıkımı ve akut böbrek yetmezliği, nörolojik bulgular ve kompartman sendromu) ile şiddetli doku zedelenmesi bulguları (artmış ilerleyici ödem) varlığında endikedir.

Antivenom dozu hastanın yaşı veya kilosundan bağımsızdır. Evre 2 zehirlenmede 2-4 vial, evre 3 zehirlenmede 4-6 vial antivenom uygulaması önerilir. Hastanın takip edilen kliniğine göre 6 saatte bir olacak şekilde antivenom dozları tekrarlanabilir.

II.G. Taburculuk ve Gözlem

Hastanın başvurusunda zehirlenme bulgusunun olmadığı durumlarda hastalar 8 saat gözlenmelidir. 8 saatin sonunda zehirlenme bulgusu gelişmezse taburcu edilebilir. Hafif zehirlenme bulgusu olan hastalar 12-24 saat boyunca gözlenmeli ve her 4-6 saatte bir laboratuvar tetkikleri tekrarlanmalıdır. Eğer bu süre içerisinde orta zehirlenme evresine bir ilerleme olursa antivenom tedavi planlanmalıdır. Eğer zehirlenme tablosunda bir ilerleme gözlenmezse bu sürenin sonunda taburcu edilebilir. Başvuru anında orta veya ağır zehirlenme tablosunda olan hastalar mutlaka monitörize takip edilebileceği bir bölümde izlenmelidir. Tedavi ve gözlem sonrasında taburculuğuna karar verilen hastalar gecikmiş koagülopati açısından kontrol tetkikler için çağırılmalıdır. Bu hastalara bu esnada operasyon ve ağır sporlar gibi riskli işlem ve uygulamalardan kaçınması söylenmelidir.

III. Arı Sokmaları

III.A. Giriş

Arılar, zar kanatlılar (hymenoptera) olarak bilinen bir eklem bacaklı takımının üyesidir ve bu takım bal arısı, yaban arısı, eşek arısı, sarıca (Avrupa eşek arısı) ve karınca ailelerinden oluşmaktadır. Arıların zehir iletimi dişi böceklerin karınlarından çıkan yumurtlama borusu aracılığı ile olur. Arıların iğnesi kancalı iken eşek arısının iğnesi kancasızdır. Bu nedenle eşek arısı kendine zarar vermeden defalarca sokabilirken sokma işlemi arılarda iğneyi kendinden koparır ve arının ölümüyle sonuçlanır (11).

Arı zehri çoğunlukla protein, polipeptid, karbonhidrat, lipid ve diğer düşük molekül ağırlıklı maddelerden oluşur. Arı zehrinin toksisitesinin çoğu düşük molekül ağırlıklı maddeler kaynaklı gelişir. Bu maddeler bradikinin, asetilkolin, dopamin, histamin ve serotoninidir. Zar kanatlıların 90 binden fazla türü olmasına rağmen yalnızca 200'den az türü insanları zehirleyebilir. Bunlardan da sadece bal

arıları, eşek arıları ve sarıcanın direkt zehirlenme ile insanları öldürdüğü bilinmektedir (15).

III.B. Klinik Özellikler

Arı sokmalarının tipik klinik tablosu direkt zehir toksisitesi değil alerjik reaksiyonlardır. Yine de arı sokmalarının alerjik reaksiyon haricinde de ciddi tablolar oluşturabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Ancak klinik olarak anlamlı zehirlenme sıklıkla oldukça çok iğne ile sokulma durumunda mümkündür (15). En belirgin bulgu sokma yerinde ani ağrı ve ardından oluşan lokal şişlik, kızarıklık ve kaşıntıdır. Alerjik olarak duyarlanmış kişilerde ürtiker, öksürük, wheezing ve solunum arresti görülebilir. Bazı büyük zehirli eşek arıları kas nekrozu, rabdomiyoliz ve renal hasar oluşturabilir.

Lokal Reaksiyonlar: İğne ile temas eden dokularda meydana gelirler ve genellikle hafif ve geçicidir. Komplike olmayan ve geniş lokal reaksiyon olarak iki şekilde görülür. Zar kanatlı sokmasının tipik lokal reaksiyonu 1-5cm çapında ağrılı ve kızarıklık şişliktir. Sokma ile birlikte dakikalar içerisinde gelişir ve birkaç saat sonra kaybolur. Nadiren bir iki gün sürebilir. Yaklaşık olarak %10 hastada genişliği 10 cm'yi geçen abartılı bir kızarıklık ve şişlik gelişmektedir. Genellikle 2 gün içerisinde en büyük boyutuna ulaşır ve 5-10 günde kaybolur (16).

Sistemik Reaksiyonlar: Zar kanatlı sokmasına bağlı gelişen en tehlikeli ve ölümcül reaksiyon sistemik alerjik reaksiyondur. Arı alerjik kişilerde anafilaksi gelişmesi için tek bir iğne ile sokulmuş olmak yeterlidir (17). Arı sokması şikâyeti ile başvuran hastalar mutlaka anafilaksi açısından değerlendirilmelidir. Özellikle hastaların tek bir şikâyete odaklanarak öykü vermesi veya anafilaksinin farklı tablolarının mevcut olması anafilaksi tanısının atlanmasına neden olabilir. Arı alerjisine bağlı anafilakside sıklıkla şu belirti ve bulgular raporlanmıştır (18):

- Cilt bulguları (jeneralize ürtiker, flushing, anjioödem). Bu bulgular çocuklarda sistemik anafilaksinin tek bulgusu olabilirken yetişkinlerin yaklaşık %15'inde sistemik reaksiyon izole cilt bulgusu ile gelir.
- Solunum bulguları (ses kısıklığı, üst havayolu tıkanıklığı, nefes darlığı, wheezing).
- Kardiyovasküler bulgular (baş dönmesi, hipotansiyon, şok, arrest).

III.C. Tedavi

Lokal reaksiyonların tedavisi soğuk komprestir. Geniş lokal reaksiyonların tedavisinde ise soğuk kompres, tek doz 40-60 mg oral prednizon şişliğin kontrolünde fayda sağlamaktadır. NSAI (non-steroidal anti enflamatuvar) ilaçlar

ile ağrı kontrolü ve oral antihistaminik ya da topikal kortikosteroidler ile kaşıntı kontrolü sağlanabilir. Arı sokması sonrasında tetanoz profilaksisine gerek yoktur. Nadiren sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmektedir ve bu durum geniş lokal reaksiyondan ayırt edilmelidir. Enfeksiyona bağlı kızarıklık ve şişlik genellikle sokulmadan sonraki 3-5. günlerde kötüleşir. Enfeksiyondan şüphelenildiğinde oral antibiyoterapi başlanabilir.

Anafilaksinin standart tedavisi 0.3 mg epinefrinin intramusküler uygulanmasıdır. Epinefrine ek olarak H1 ve H2 blokerler kullanılabilir. Bronkospazm bulgusu olan hastalarda bronkodilatörler eklenebilir. Anafilaksi tedavisinde steroidler kullanılmakta ise de başlangıç tedavide semptomları hafifletmediği ve bifazik reaksiyonları önlemediği için rutin kullanımı artık önerilmemektedir (11).

III.D. Taburculuk

Epinefrin tedavisi gerektiren her hasta en az 6 saat gözlenmeli ve bu sürede tekrar şikâyet gelişmesi durumunda takip süresi 24 saate uzatılmalıdır. Hastalar anafilaksi belirtileri ve epinefrin oto-enjektörü konusunda bilgilendirilmelidir.

IV. Kaynaklar

1. Filazi, A., & Özkan, Ö. (2021). The history of scorpion serum in Turkey. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 78(1), 107–116.
2. Özkan, Ö., & Karaer, K. Z. (2003). The Scorpions In Turkey. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 60(2), 55–62.
3. Cesaretli, Y., & Ozkan, O. (2010). Scorpion stings in Turkey: epidemiological and clinical aspects between the years 1995 and 2004. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 52(4), 215–20.
4. Kaya, S., Karakurt, C., Elkıran, Ö., Karakuş, A., Koçak, G. & Kaya, Ö. A. (2013). Çocuk Acil Servisine Başvuran Yedi Yıllık Akrep Sokması Olgularının Değerlendirilmesi. *Duzce Medical Journal*, 15 (1), 11-3.
5. Süzek, H., & Evren, H. (2006). Muğla Devlet hastanesi Acil Servisine Başvuran Akrep ve Yılan Sokma Vakalarının İncelenmesi. *Journal of Human Sciences*, 1(1).
6. LoVecchio, F., & McBride, C. (2003). Scorpion envenomations in young children in central Arizona. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 41(7), 937–40.
7. Curry, S. C., Vance, M. V., Ryan, P. J., Kunkel, D. B., & Northey, W. T. (1983). Envenomation by the scorpion *Centruroides sculpturatus*. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 21(4-5), 417–49.
8. Gold BS, Dart RC, Barish RA. (2002). Bites of Venomous Snakes. *N Engl J Med*, 347, 347-56.
9. Kantarcı E, Kuvandık G, Hamamcı, B., Karakuş, A. (2018). Management of snakebitecases. *The Journal of Turkish Family Physician*, 9(1), 25-32.
10. Çete Y., Göksu E., Çete E. (2005). Zehirli Yılan Isırıkları. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 5(2), 92–97.
11. Otten, E. J. Venomous Animal Injuries. In Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice (9th ed.). *Elsevier* 2018, 698-714
12. Avau, B., Borra, V., Vandekerckhove, P., & De Buck, E. (2016). The Treatment of Snake Bites in a First Aid Setting: A Systematic Review. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(10), e0005079.

13. Jurkovich, G. J., Luterman, A., McCullar, K., Ramenofsky, M. L., & Curreri, P. W. (1988). Complications of Crotalidae antivenin therapy. *The Journal of trauma*, 28(7), 1032–1037.
14. Seneviratne, S. L., de Silva, C. E., Fonseka, M. M., Pathmeswaran, A., Gunatilake, S. B., & de Silva, H. J. (2002). Envenoming due to snake bite during pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96(3), 272–274.
15. Schmidt J. O. (2018). Clinical consequences of toxic envenomations by Hymenoptera. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 150, 96–104.
16. Severino, M., Bonadonna, P., & Passalacqua, G. (2009). Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 9(4), 334–337.
17. Tang, M. L., Osborne, N., & Allen, K. (2009). Epidemiology of anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 9(4), 351–356.
18. Freeman, T. (2022). Bee, yellow jacket, wasp, and other Hymenoptera stings: Reaction types and acute management. UpToDate. Retrieved June 15, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/bee-yellow-jacket-wasp-and-other-hymenoptera-stings-reaction-types-and-acute-management>

BÖLÜM-15

Korozif Madde Zehirlenmeleri

Uz. Dr. Damla AKMAN¹

¹Çorum Osmancık Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
damlatiryaki7@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2303-636X

Kostik madde alımı ciddi özofagus ve mide hasarına neden olabilir. Alkali madde alımı tipik olarak mide ve duodenumdan daha fazla özofagusta hasar yaparken, asit madde alımı ise daha çok mide hasarına neden olmaktadır. Asit ve alkali madde aspirasyonuna bağlı larengeal ve trakeobronşial ağaç yaralanmaları da görülebilmektedir.

I.Epidemiyoloji

Kostik madde alımı çocuklarda kaza ile olmaktadır, yetişkinde madde alımı kasıtlıdır ve çoğunlukla altta yatan psikiyatrik rahatsızlığa bağlıdır (1) ve suisid amaçlı alanlar genellikle daha fazla miktarda içtikleri için daha yaygın hasar görülmektedir.

En sık zehirlenme alkali ürün alımı ile (sodyum veya potasyum hidroksit içeren ev temizlik ürünleri, piller vb.) görülürken, asit içeren ürün alımı ile de (hidroklorik, sülfürik, fosforik asit gibi klozet ve yüzme havuzu temizleyicileri veya akü sıvısı) zehirlenmeler görülebilmektedir.

II. Patofizyoloji

Alkali ve asit kostik madde alımlarının farklı hasar mekanizmaları vardır.

II.A. Alkali Kostik Madde Hasarı

Alkali madde (amonyum veya sodyum hidroksit) alımı sonucu likefaksiyon nekrozu görülür. Yaralanma alkali tamponlanana kadar özofagus mukozası boyunca saniyeler içinde hızlıca ilerler. Transmural hasar ile özofagus perforasyonu, mediastinit ve ölüm görülebilir (2). Midede alkali kostik maddenin asit ile nötralize olması sebebi ile hasar sınırlıdır. Mide hasarı 200-300 ml gibi ciddi miktarda madde alımı sonucu görülür (3). Duodenal hasar, özofageal ve mide hasarına göre daha az görülür. Yaralanma ciddiyeti karşılaştırıldığında duodenum yaralanmaları %30 iken mide ve özofagus yaralanması %94-100 arasında görülür (4). Likefaksiyon nekrozu çoğunlukla 3-4 gün kadar sürer ve vasküler tromboz ve mukozal inflamasyon görülür, fokal veya geniş ülserasyonlar ile sonuçlanır. Takip eden 2 hafta boyunca özofagus duvarında granülasyon dokusu ve fibröz doku oluşumu nedenli incelleme ve darlık görülür. Darlık, hasarın derinliğine ve kollajen birikimine bağlı değişiklik gösterebilir (5).

II.B. Asit Kostik Madde Hasarı

Asit madde alımı, orofarenkste ağrı yapması sebebi ile sınırlıdır. Üst hava yolu yaralanmalarında asidin kötü tadından dolayı öğürme refleksi, tükürme isteği daha sık görülür (6). Alkali kostik maddelere göre daha viskoz olması, hızlı bir şekilde mideye geçmesi nedenli özofagus hasarı daha az görülür. Asit

maddenin küçük kurvaturdan pilora doğru akışı pilorda spazma neden olur ve duodenuma geçişi yavaşlatır. Bu durum antrum hasarı ile sonuçlanır. Midedeki yiyecek içeriği, asidi genellikle kompanse etme eğilimindedir. Asit madde hasarı tipik olarak tromboz ve konnektif doku konsolidasyonu ile giden yüzeysel koagülasyon nekrozu ile sonuçlanır (7). Yeterli konsantrasyonda asit alımı sonucunda özofagus ve mide perforasyonu görülebilir.

III. Şiddet Belirleyicileri

III.A. Koroziif madde pH'sı: Alkali madde alımı mide ve duodenumdan daha çok özofagusta hasar oluştururken asit madde alımı mide hasarına yol açar. Asit ya da alkali madde aspirasyonu laringeal ve trakeabronşial hasara neden olur. Asit ve alkali madde alımını karşılaştıran bir çalışmada asit madde alımının daha ciddi hasara yol açtığı bulunmuştur (8). Hastalarda daha ciddi mukozal yaralanma, perforasyon ve yüksek mortalite oranı görülmüştür.

III.B. Madde konsantrasyonu ve miktarı: Standart ev temizleyici pH'ı 9-11 arasında değişmekte ve 200-300 ml'den fazla alınmadıkça nadiren ciddi hasara neden olmaktadır (9,10). Bununla birlikte tek kullanımlık konsantre (kapsül paket jeller) formların özofagus hasarı olasılığı daha yüksektir (11,12).

Ev tipi beyazlatıcılar ile zehirlenmeler yaygındır fakat nadiren özofagus hasarına yol açarlar. Bu ürünler genellikle %5 oranında sodyum hipoklorit içerir ve pH'ları 11 civarındadır. pH 11,5-12,2 eşiğinin altındaki hasarlar hafif olma eğilimindedir ve tedavi gerektirmezler (13-15).

III.C. Ajanın fiziksel formu: Sıvı haldeki kostik madde alımı özofagus ve oral kavitede daha fazla hasara yol açar. Granül veya toz madde alımında üst havayolu hasarı daha sıktır.

III.D. Mukozal temas süresi

IV. Patolojik Sınıflama

Cilt yanıkları sınıflaması ile benzerdir.

1.Derece yanık: Yüzeysel mukoza yaralanması, diffüz eritem, hemoraji görülür. Skarsız iyileşme ile sonuçlanır.

2.Derece yanık: Mukoza ve submukozal hasar, ülserasyon görülür. Granülasyon dokusu oluşur. Fibroblastik reaksiyon skar ve striktüre neden olabilir.

3.Derece yanık: Transmural hasar görülür. Derin ülserler ve perforasyon ile sonuçlanabilir.

V. Klinik bulgular

Erken bulgu ve semptomlar klinik ciddiyet ile korole olmayabilir. Özofageal, retrosternal, epigastrik ağrı, disfaji, odinofaji, hipersalivasyon görülebilir. Epiglot ve larenks yanıklarında stridor, ses kısıklığı, afoni ve solunum güçlüğü daha sıklıkta görülebilir. Ateş, taşikardi, şok genellikle ciddi yaralanmalara eşlik eder (16). Devam eden sırt ağrısı, özofagus perforasyonu ve mediastinit nedeni olabilir. Persistan batın hassasiyeti ve sırt ağrısı özofagus ve mide perforasyonu ile ilişkili olabilir.

VI. Komplikasyonlar

Kanama, fistülizasyon, striktür, özofageal skuamöz hücreli kanser görülebilir.

VII. İlk Değerlendirme

İlk değerlendirmenin amacı; hayatı tehdit altında acil operasyon ihtiyacı olan hastaların ve ameliyatsız tedavi uygun olan hastaların belirlenmesidir.

VIII. Öykü ve Fizik Muayene

Alınan koroziif maddenin türü, miktarı, alım zamanı, aldıktan sonra geçen zaman ve başka ilaç veya madde alıp almadığı sorgulanmalıdır. Hastanın orofarenks, solunum, batın muayenesi özenle yapıp not edilmelidir.

IX. Laboratuvar Testleri

Semptomatik ve hasar oluşturma riski yüksek kostik madde alımı olan hastadan rutin kan gazı, serum laktat, serum elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri görülmelidir.

X. Görüntüleme

Kostik madde alan hastada nekroz derinliğini ve hasarın derecesini belirlemede batın ve toraks tomografi (BT) görülmesi düz grafiden daha iyi bilgi vermektedir. Belirti ve bulgular hasarı belirlemede tek başına güvenilir değildir (34). Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ameliyat gerektiren transmural nekrozu daha güvenilir tanımlayabilir.

Derecelendirme – Birçok acil BT sınıflandırması önerilmektedir (17). BT bulgularının basitleştirilmiş bir radyolojik sınıflandırması ve ilgili endoskopik derece aşağıdaki gibidir (18):

Grade 1 –Normal görünen organlar. Bu genellikle düşük dereceli 0 ila 2a endoskopik yanıklara karşılık gelir

Grade 2 – Doku ödemi, yumuşak doku inflamasyonu görülür. Daha şiddetli endoskopik yanıklara karşılık gelir.

Grade 3 –Transmural nekroz. Bu genellikle endoskopide derece 3b nekroza karşılık gelir.

XI. İlk Yönetim

Önemli miktarda kostik madde alımı olmayan asemptomatik hasta: oral kavite yanığı olmayan, düşük volümde kazara düşük konsantrasyonlu alkali veya asit madde alımı olan asemptomatik hastada rutin üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapmaya gerek yoktur. Bu hastalar taburcu edilebilir.

Önemli miktarda kostik madde alan veya semptomatik olan hasta: semptomatik, oral kavite yanığı olan veya özofageal hasar riski yüksek madde alımı (yüksek konsantrasyonda asit veya alkali madde alımı veya yüksek volüm (>200 ml) düşük konsantrasyonda asit veya alkali madde alımı) olan hastalar hastaneye yatırılmalı, destek tedaviye başlanmalıdır.

XII. Destek Tedavi

Hastaların solunum desteği, sıvı resüsitasyonu ve ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Solunum sıkıntısı olan hastalarda entübasyon ihtiyacını belirlemek için laringoskopi yapılmalıdır. Havayolunun korunması ve oksijen desteğinin sağlanması kritik öneme sahiptir (19). Hastanın ilk stabilizasyonu acil serviste başlar. Semptomatik hastalar veya hayatı tehdit edici durumu (şok, mediastinit, peritonit, solunum sıkıntısı) olan hastalar cerrahi veya genel yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır. Hastaların ilk değerlendirmesi yapılana kadar oral alım durdurulur. Kusma ve öğürme refleksinin aktive edilip kalan kostik maddenin aspire edilmesini önlemek için nazogastrik entübasyondan kaçınılmalıdır (19). İntravenöz poroton pompa inhibitörü, stres ülserini önlemek amacıyla başlanabilir. Perforasyon şüphesi olan hastalara geniş spektrumlu antibiyotikler başlanabilir (18). Antiemetik, aktif kömür, nötralize ajanlar ve kortikosteroidlerin tedavide yeri yoktur.

Transmural nekroz ve perforasyonun acil cerrahi endikasyonu vardır. Perforasyonun klinik bulguları (mediastinit, peritonit) ve BT’ de mide veya özofagusun transmural nekrozunun görülmesi acil cerrahi endikasyondur (20). Laparotomi standart cerrahi prosedürdür (21,22). Total gastrektomiyi takiben yapılan özofagogastrektomi en sık yapılan cerrahi işlemdir.

XIII. Ameliyat Gerektirmeyen Hastalarda Erken Endoskopi

Üst GİS endoskopi, kostik madde alan hastalarda darlık oluşma riskini gösterir. Eş zamanlı endoskopik ultrasonografinin erken veya geç komplikasyonları ön görmede üst GİS endoskopisinin doğruluğunu artırmadığı gösterilmiştir (1,23). Özofagus ve mide hasarının derecesini değerlendirmek ve yönetimi belirlemek için erken (3-48 saat) ve tercihen alımdan sonraki ilk 24 saat içinde yapılmalıdır (24). GİS perforasyon kanıtı olan hastalarda üst GİS endoskopisi kontrendikedir.

Solunum sıkıntısı, ciddi orofaringeal ödem, glottik ödem ve/veya nekroz olan hasta hızlıca entübe edilmelidir. Hasta hemodinamik olarak stabil olana kadar üst GİS endoskopi ertelenmelidir. Ancak üst GİS endoskopi 48 saatten fazla gecikirse, submukozal kanama ve ödem gelişmesi nedeniyle endoskopik derecelendirme hatalı olabilir. Özofagus perforasyon riski artması sebebi ile bu tür hastalarda üst GİS endoskopi yapılırken dikkatli olunmalıdır.

XIII.A. Endoskopik Ciddiyet Derecelendirmesi: Zargar Klasifikasyonu

Grade 0: Normal

Grade 1: Mukozal ödem ve hiperemi

Grade 2A: Yüzeysel lokal ülser, kanama, eksüdasyon

Grade 2B: Derin fokal veya yaygın ülser

Grade3A: Multipl ve derin ülserasyonlar ile birlikte fokal nekroz ve küçük dağınık nekroz alanları

Grade3B: Yaygın nekroz (25).

XIV. Sonraki Yönetim

Hastanın sonraki yönetimi BT ve/veya endoskopideki hasar ciddiyetine göre belirlenir. Herhangi bir hasar görülmeyen hastalar üst GİS endoskopi sonrası taburcu edilebilir.

XIV.A. Düşük dereceli hasarı olan hastalar: Endoskopi grade 1 veya 2A veya BT grade 1 olan hastaların kontrolü ve destek tedavisi gerekir. Hastaya sıvı diyet başlanabilir ve 24-48 saat içinde normal diyete dönlür. Düşük riskli hastalarda komplikasyon gelişme riski düşük olsa da uzun vadede özofagus kanseri görülme riski devam etmektedir

XIV.B. Yüksek hasarı olan hastalar: en az 1 hafta boyunca perforasyon takibi açısından yatırılarak takip edilmelidir. Rutin radyolojik görüntüleme

endike değildir. Endoskopik değerlendirme, yeni semptomlar ortaya çıkarsa ve mukozal bütünlüğü değerlendirmek için ikinci ayda düşünülebilir. Klinik belirtiler (karın ağrısı, rebound, defans, ventilatör desteği ihtiyacı, şok, nöropsikiyatrik bozulma) veya laboratuvar test sonuçları (akut böbrek yetmezliği, lökositoz, asidoz, trombositopeni) olması durumunda hasta BT ile tekrar değerlendirilmeli ve cerrahi için gözden geçirilmelidir.

XV. Prognoz

Hastaların prognozu hasarın derecesine ve alta yatan tıbbi duruma göre değişiklik gösterir. Genel olarak endoskopik derecelendirmeye dayalı prognoz aşağıdaki gibidir.

Grade 1, 2A olan hastalarda belirgin akut morbidite veya daha sonra striktür oluşumu beklenmez. Prognoz iyidir.

Grade 2B ve 3A olan hastaların yaklaşık olarak %70-100'ünde darlık görülür.

Grade 3B olan hastaların %65'inde erken ölüm görülür ve çoğu durumda özofagus rezeksiyonu gerekir (1). Ölümün çoğu perforasyon ve mediastinit nedenli olmaktadır (26).

XVI. Çocuklarda Koroziv Madde Zehirlenmesi

XVI.A. Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

Kostik madde alımı sonucu ortaya çıkan hasar ve kronik komplikasyonlar çoğunlukla özofagusta görülür. Dudaklarda, orofarenkste, üst solunum yolunda ve midede de hasar meydana gelebilir. Nekroz oluşumunu takiben ilk hafta boyunca yıkım devam eder. Özofagus perforasyonu riski bu aşamada zirve yapar. Özofagus hasarının en yaygın nedenleri, fırın ve lavabo temizleyicileri gibi alkali ev temizlik ürünleri, güçlü sodalı sular, konsantre çamaşır deterjanları ve diğer temizlik maddeleridir. Ev tipi ağartıcılar ile özofagus yanıkları nadirdir. Klozet temizleyicileri, pil sıvıları ve yüzme havuzlarında kullanılan hidroklorik asit gibi asitli ev ürünleri kostik madde zehirlenmelerine neden olur. Asit madde alımı ile özofagus yaralanması, alkalilere kıyasla daha az görülür.

XVI.B. Klinik Belirtiler

Kostik alımın en yaygın semptomu, ciddi özofagus yaralanması olmadan da ortaya çıkabilen disfajidir. Hastalar ayrıca salivasyon, retrosternal veya karın ağrısı, hematemez ve üst solunum yolu hasarını düşündüren semptomlarla da başvuruabilirler. Yukarıda açıklanan klinik özelliklerden herhangi birinin varlığı veya yokluğu, özofagus veya mide yanıklarının varlığını veya ciddiyetini güvenilir bir şekilde öngörmez.

XVI.C. Görüntüleme

Solunum semptomları olan hastada akciğer grafisi görülmelidir. Amaç, solunum semptomlarının diğer olası nedenlerini (yabancı cisim veya pnömoni dahil) ve özofagus veya mide perforasyonu gibi kostik madde alımının olası komplikasyonlarını değerlendirmektir. Perforasyon belirtileri arasında pnömomediastinum, mediastinal genişleme, boyunda deri altı amfizem, plevral efüzyon, hidropnömotoraks veya subdiyafragmatik hava yer alır. Asemptomatik hastalarda genellikle akciğer grafisi gerekli değildir. Radyolojik kontrast çalışmaları (üst gastrointestinal seriler), akut hasarı saptamada veya striktür oluşumunu öngörmede güvenilir olmadıklarından, genellikle değerlendirmenin ilk aşamalarında değerli değildir (27,28). Düz radyografi veya endoskopi bulgularına göre özofagus perforasyonu şüphesi olan seçilmiş hastalarda başlangıç evrelerinde kontrast çalışmaları uygun olabilir (29); bu durumda baryum yerine sadece suda çözünür kontrast kullanılmalıdır. Aortoözofageal fistül de dahil olmak üzere vasküler yapılara erozyon ile özofagus perforasyonu olasılığını değerlendirmek için bazen bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans anjiyografiye ihtiyaç duyulur. Erişkinlerde transmural nekrozu saptamada BT bulgularının endoskopiden daha güvenilir olabileceğini gösteren bazı veriler vardır (30).

XVI.D. Stabilizasyon ve Destekleyici Bakım

İlk yönetim, kusma, boğulma ve aspirasyonun önlenmesine yönelik destekleyici bakım ve yakın gözlemi içerir. Kusturma kontrendikedir, çünkü mide içeriği özofagus mukozası ile temas ederse kusma ek özofagus hasarına yol açabilir. Benzer şekilde kostik ajanı seyreltme veya nötralize etme girişimleri, aktif kömür uygulaması veya gastrik lavaj yapılmamalıdır.

XVI.E. Sonraki Yönetim

Kostik madde alımın ciddiyetine bağlıdır.

Önemli miktarda kostik madde alımı olmayan asemptomatik hasta: Asemptomatik olan hastalar (oral lezyon, disfaji, kusma veya diğer semptomlar), sıvı alımını ve genel durumu izlemek için birkaç saat gözlenmelidir. Hasta asemptomatik kalırsa ve şüphelenilen maddenin yakıcılığının düşük olduğu biliniyorsa (örn. ev tipi çamaşır suyu) veya hastanın yakıcı bir madde alıp almadığı net değilse, hasta düşük risklidir ve endoskopi genellikle gerekli değildir.

Önemli miktarda kostik madde alan veya semptomatik olan hasta: Tüm semptomatik hastalarda, ağız yanığı olanlarda ve özofagus hasar riski yüksek bir

madde aldığı bilinen hastalarda üst endoskopi yapılmalıdır. Alkali yutan ve minimal semptomları olan (örn. tek başına kusma veya salya akması) hastalar için, gece boyunca gözlem yapmak ve sadece semptomlar devam ederse endoskopi yapmak mantıklıdır. Endoskopi ideal olarak yuttuktan sonraki 24 saat içinde yapılmalıdır. Endoskopi, özofagus hasarını değerlendirir ve evrelendirir, sonraki yönetime rehberlik eder. Tüm semptomatik hastalar için yaklaşık bir hafta boyunca bir proton pompa inhibitörü (PPI) ile tedavi önerilir (31).

Grade 1 ve 2A hasarı olan hastaların yönetimi genellikle destekleyicidir. Bu tür hastaların kortikosteroidlerle tedavi edilmemesi önerilir. Grade 1 ve 2A hasarı olan hastalarda darlık riski düşüktür ve bu nedenle kortikosteroidlerden fayda görme olasılığı düşüktür.

Grade 2B ve 3 hasarı olan hastalara, endoskopi sırasında görüntüleme yapılarak nazogastrik tüp (NGT) yerleştirilir. Ek olarak, yaklaşık bir hafta süreyle profilaktik antibiyotik tedavisi (tipik olarak üçüncü kuşak bir sefalosporin ile) önerilir (32). Özofagus perforasyon bulgusu olmayan 2B lezyonlu hastalar için kısa süreli yüksek doz kortikosteroid önerilebilir (33). Grade 3 lezyonu olan veya perforasyon şüphesi olan hastalara kortikosteroid önerilmez. Perforasyon riskini artırabilir ve/veya semptomları maskeleyebilir. Endoskopide belirgin özofagus hasarı (örn. grade 2A ve daha yüksek) veya kalıcı disfajisi olan tüm hastalarda darlık oluşumunu değerlendirmek için alımdan iki- üç hafta sonra baryum kontrast çalışmaları yapılmalıdır.

XVI.D. Geç Komplikasyonlar

Darlık oluşumu, kostik hasarın birincil komplikasyonudur. Striktür gelişen çoğu hasta iki ay içinde obstrüktif semptomlarla başvurur. Darlığın varlığı radyografik kontrast çalışmaları ile doğrulanır. Darlık gelişirse, normal yutmayı sürdürmek veya yeniden sağlamak için özofagus dilatasyonu yapılır.

XVII. Kaynaklar

1. Cheng, H. T., Cheng, C. L., Lin, C. H., Tang, J. H., Chu, Y. Y., Liu, N. J., & Chen, P. C. (2008). Caustic ingestion in adults: the role of endoscopic classification in predicting outcome. *BMC gastroenterology*, 8, 1-7.
2. Gumaste, V. V., & Dave, P. B. (1992). Ingestion of corrosive substances by adults. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, 87(1).
3. Cello, J. P., Fogel, R. P., & Boland, C. R. (1980). Liquid caustic ingestion spectrum of injury. *Archives of internal medicine*, 140(4), 501-504.
4. Zargar, S. A., Kochhar, R., Nagi, B., Mehta, S., & Mehta, S. K. (1992). Ingestion of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, 87(3).
5. Johnson, E. E. (1963). A study of corrosive esophagitis. *The Laryngoscope*, 73(12), 1651-1696.
6. Friedman, E. M. (1989). Caustic ingestions and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. *Pediatric Clinics of North America*, 36(6), 1403-1410.
7. Fisher, R. A., Eckhauser, M. L., & Radivoyevitch, M. (1985). Acid ingestion in an experimental model. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 161(1), 91-99.
8. Poley, J. W., Steyerberg, E. W., Kuipers, E. J., Dees, J., Hartmans, R., Tilanus, H. W., & Siersema, P. D. (2004). Ingestion of acid and alkaline agents: outcome and prognostic value of early upper endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*, 60(3), 372-377.
9. Adam, J. S., & Birck, H. G. (1982). Pediatric caustic ingestion. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 91(6), 656-658.
10. v Mühlendahl, K. E., Oberdisse, U., & Krienke, E. G. (1978). Local injuries by accidental ingestion of corrosive substances by children. *Archives of toxicology*, 39, 299-314.
11. Fraser, L., Wynne, D., Clement, W. A., Davidson, M., & Kubba, H. (2012). Liquid detergent capsule ingestion in children: an increasing trend. *Archives of disease in childhood*, 97(11), 1007-1007.

12. Valdez, A. L., Casavant, M. J., Spiller, H. A., Chounthirath, T., Xiang, H., & Smith, G. A. (2014). Pediatric exposure to laundry detergent pods. *Pediatrics*, 134(6), 1127-1135.
13. Harley, E. H., & Collins, M. D. (1997). Liquid household bleach ingestion in children: a retrospective review. *The Laryngoscope*, 107(1), 122-125.
14. Hawkins, D. B., Demeter, M. J., & Barnett, T. E. (1980). Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. *The laryngoscope*, 90(1), 98-109.
15. Wason, S. (1985). The emergency management of caustic ingestions. *The Journal of Emergency Medicine*, 2(3), 175-182.
16. Sarfati, E., Gossot, D., Assens, P., & Celerier, M. (1987). Management of caustic ingestion in adults. *Journal of British Surgery*, 74(2), 146-148.
17. Ryu, H. H., Jeung, K. W., Lee, B. K., Uhm, J. H., Park, Y. H., Shin, M. H., ... & Min, Y. I. (2010). Caustic injury: can CT grading system enable prediction of esophageal stricture?. *Clinical Toxicology*, 48(2), 137-142.
18. Chirica, M., Bonavina, L., Kelly, M. D., Sarfati, E., & Cattani, P. (2017). Caustic ingestion. *The Lancet*, 389(10083), 2041-2052.
19. Keh, S. M., Onyekwelu, N., McManus, K., & McGuigan, J. (2006). Corrosive injury to upper gastrointestinal tract: Still a major surgical dilemma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(32), 5223.
20. Oakes, D. D., Sherck, J. P., & Mark, J. B. (1982). Lye ingestion: clinical patterns and therapeutic implications. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 83(2), 194-204.
21. Di Saverio, S., Biscardi, A., Piccinini, A., Mandrioli, M., & Tugnoli, G. (2015). Different possible surgical managements of caustic ingestion: diagnostic laparoscopy for Zargar's grade 3a lesions and a new technique of "Duodenal Damage Control" with "4-tubes ostomy" and duodenal wash-out as an option for extensive 3b lesions in unstable patients. *Updates in surgery*, 67, 313-320.
22. Dapri, G., Himpens, J., Mouchart, A., Ntounda, R., Claus, M., Dechamps, P., ... & Cadière, G. B. (2007). Laparoscopic transhiatal esophago-gastrectomy after corrosive injury. *Surgical endoscopy*, 21, 2322-2325.

23. Kamijo, Y., Kondo, I., Kokuto, M., Kataoka, Y., & Soma, K. (2004). Miniprobe ultrasonography for determining prognosis in corrosive esophagitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology|ACG*, 99(5), 851-854.
24. Cabral, C., Chirica, M., de Chaisemartin, C., Gornet, J. M., Munoz-Bongrand, N., Halimi, B., ... & Sarfati, E. (2012). Caustic injuries of the upper digestive tract: a population observational study. *Surgical endoscopy*, 26, 214-221.
25. Zargar, S. A., Kochhar, R., Mehta, S., & Mehta, S. K. (1991). The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointestinal endoscopy*, 37(2), 165-169.
26. Chirica, M., Brette, M. D., Faron, M., Bongrand, N. M., Halimi, B., Laborde, C., ... & Cattan, P. (2015). Upper digestive tract reconstruction for caustic injuries. *Annals of surgery*, 261(5), 894-901.
27. Borja, A. R., Ransdell Jr, H. T., Thomas, T. V., & Johnson, W. (1969). Lye injuries of the esophagus: analysis of ninety cases of lye ingestion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 57(4), 533-538.
28. Ferguson, M. K., Migliore, M., Staszak, V. M., & Little, A. G. (1989). Early evaluation and therapy for caustic esophageal injury. *The American journal of surgery*, 157(1), 116-120.
29. Fisher, J., Mittal, R., Hill, S., Wulkan, M. L., & Clifton, M. S. (2013). Yield of chest radiography after removal of esophageal foreign bodies. *Pediatrics*, 131(5), e1497-e1501.
30. Chirica, M., Resche-Rigon, M., Zagdanski, A. M., Bruzzi, M., Bouda, D., Roland, E., ... & Cattan, P. (2016). Computed tomography evaluation of esophagogastric necrosis after caustic ingestion. *Annals of surgery*, 264(1), 107-113.
31. Hoffman, R. S., Burns, M. M., & Gosselin, S. (2020). Ingestion of caustic substances. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1739-1748.
32. Usta, M., Erkan, T., Cokugras, F. C., Urganci, N., Onal, Z., Gulcan, M., & Kutlu, T. (2014). High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. *Pediatrics*, 133(6), e1518-e1524.
33. Thomson, M., Tringali, A., Dumonceau, J. M., Tavares, M., Tabbers, M. M., Furlano, R., ... & Zambelli, A. (2017). Paediatric gastrointestinal endoscopy:

ISBN: 978-625-6517-35-6

European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition and European society of gastrointestinal endoscopy guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(1), 133-153.

BÖLÜM-16

Siyanür, Kadmiyum, Civa Zehirlenmeleri

Doç. Dr. Hüseyin MUTLU¹

Dr. Fatih MUTLU²

¹Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği
hmutlu70@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-1930-3293.

² Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği
doktor.fatihmutlu@gmail.com, ORCID: 0009-0005-4824-5861.

I. Siyanür Zehirlenmeleri

I. A. Giriş ve Fizyopatoloji

Tarihte bilinen en hızlı öldürücü zehirler arasında yer alan mitokondriyal bir toksindir. Hem eski hem de modern zamanlarda bir infaz yöntemi olarak kullanılan siyanür, maruziyetten dakikalar ila saatler sonra ölüme neden olur. Sanayileşmiş ülkelerde siyanür zehirlenmesinin en yaygın nedeni ev yangınlarıdır. Hem karbon hem de nitrojen içeren ürünlerin yanması sırasında siyanür açığa çıkabilir. Araç yangınları da kurbanları siyanüre maruz bırakabilir. Madencilikte metal çıkarma, mücevher üretiminde galvanik kaplama, fotoğraflılık, plastik ve kauçuk imalatı, deriden tüy alma ve kemirgen pestisitleri ve fumigantların tümü siyanür zehirlenmelerine neden olabilir. Hipertansif acil durumların tedavisinde kullanılan bir ilaç olan sodyum nitroprussid, molekül başına beş siyanür grubu içerir. Uzun süreli sodyum nitroprussid infüzyonu alan hastalarda, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda veya pediatrik hastalarda toksik siyanür seviyelerine ulaşılabilir. Acıbadem, defne, kayısı, erik, şeftali, armut ve elmayı içeren Rosaceae familyası, bildirilen birçok siyanür zehirlenmesinden sorumludur. Potasyum siyanür ve sodyum siyanür gibi siyanür tuzlarının yutulması hem intihar hem de cinayet/terör eylemleri için bir yöntem olmaya devam ediyor (1).

Siyanür hücresel bir toksindir. Hem Fe^{3+} hem de kobalta bağlanır. Siyanür hücresel sitokrom oksidaza bağlanarak enzim inhibisyonu ile elektron transportu, oksidatif fosforilasyon ve aerobik glukoz metabolizmasını durdurur. Bu inhibisyon, derin hücresel hipoksi ve ölümle sonuçlanır. Serbest siyanür tiyosiyana metabolize olarak idrarla atılabilen daha az toksik forma dönüşür (2).

I.B. Klinik

Siyanür zehirlenmesinin klinik özellikleri maruz kalma yoluna, kaynağına, şiddetine ve geçen zamana bağlıdır. Merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem disfonksiyonu en belirgindir. Solunum yoluyla hidrojen siyanüre maruz kaldıktan hemen sonra semptomlar başlar. Başlangıçta, küçük miktarlarda HCN'nin solunması baş ağrısı, anksiyete, mide bulantısı ve metalik bir tada neden olur. Buna karşılık, siyanojen klorür maruziyeti ağırlıklı olarak göz ve mukoza zarı tahrişine ve ardından bronkore, öksürük ve nefes darlığı gibi pulmoner semptomlara neden olur. 100 ppm'nin 30 dakika veya 300 ppm'nin beş dakika solunması genellikle ölümcüldür.

- Merkezi sinir sistemi – Baş ağrısı, anksiyete, konfüzyon, vertigo, bilinç kaybı, nöbetler

- Kardiyovasküler – Başlangıçta taşikardi ve hipertansiyon, ardından bradikardi ve hipotansiyon ve aritmiler
- Solunum – İlk takipne, ardından bradipne, pulmoner ödem
- Gastrointestinal – Kusma, karın ağrısı
- Cilt – Kızarma, siyanoz, dermatit
- Böbrek – Böbrek yetmezliği
- Hepatik – Hepatik nekroz
- Çeşitli – Rabdomiyoliz, funduskopide görülen parlak kırmızı venüller, acı badem veya sıra dışı koku

Siyanür zehirlenmesi oksijenin dokular tarafından kullanılmasını bozduğu için, venöz oksihemoglobinin konsantrasyonu yüksektir ve venöz kanın parlak kırmızı bir görünüme sahip olmasına neden olur. Fizik muayenede bu, ciltte "kiraz kırmızısı" bir renk olarak ortaya çıkabilir. Ancak bu işaret, siyanür toksik hastalarının yaklaşık %11 gibi küçük bir kısmında mevcuttur.

Milyonda yaklaşık 200 parça konsantrasyonlarda HCN gazına inhalasyon yoluyla maruz kalma muhtemelen ani ölümle sonuçlanacaktır. Bununla birlikte, daha uzun süreler boyunca daha düşük konsantrasyonlar da ciddi semptomlara ve ölüme neden olabilir. Oral maruziyetten kaynaklanan ortalama öldürücü doz 1,52 mg/kg'dır. Ölümcül dermal maruziyetin 100 mg/kg olduğu tahmin edilmektedir (3).

Gecikmeli sekel olarak şiddetli siyanür zehirlenmesinden kurtulanlarda gecikmiş başlangıçlı Parkinsonizm veya diğer nörolojik sekel gelişebilir. Bazal gangliyonlar siyanür toksisitesine karşı özellikle hassastır. Bazal gangliyon hasarı, doğrudan hücresel hasara veya hipoksik etkilere ikincil olabilir. Beynin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), maruziyetten birkaç hafta sonra radyolojik değişiklikler gösterebilir.

Kronik siyanür maruziyeti, baş ağrısı, disguzi (anormal tat), kusma, göğüs ağrısı, karın ağrısı ve anksiyete gibi belirsiz semptomlara neden olur. Kronik, düşük seviyeli siyanür maruziyetiyle ilişkili en az üç sinsi sendrom vardır: tütün ambliyopisi, tropikal ataksik nöropati ve Leber kalıtsal optik nöropatisi.

Birincil ayırıcı tanı, hidrojen sülfid ve azot gazı maruziyetidir. Ayırıcı tanıda karbon monoksit de yer almalıdır ve özellikle ev veya sanayi yangınlarında bu iki durum eş zamanlı olarak ortaya çıkabilmektedir (4).

I.C. Tanı

Potansiyel olarak zehirlenmiş hastada rutin laboratuvar değerlendirmesi aşağıdakileri içermelidir:

- Mental durumundaki herhangi bir değişikliğin nedeni olarak hipoglisemiye dışlamak için bakım noktası glikoz konsantrasyonu
- Asetaminofen ve salisilat konsantrasyonları
- QRS veya QTc aralıklarını etkileyen ilaçların neden olduğu iletim sistemi zehirlenmesini ekarte etmek için elektrokardiyogram (EKG)
- Doğurganlık çağındaki kadın hastalarda gebelik testi
- Anyon açıklı metabolik asidozu değerlendiren Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^- ve arteriyel veya venöz kan gazı
- Hiperlaktatemi doğrulamak için kan laktat konsantrasyonu
- Karboksihemoglobin ve methemoglobin seviyeleri (ko-oksimetri ile ölçülür), özellikle birlikte karbon monoksit maruz kalma (örn. ev veya araç yangını) veya methemoglobinemi oluşturan ilaçlara maruz kalma ile ilgili herhangi bir endişe varsa

Anyon açıklı asidoz — Siyanür zehirlenmesinde artan anyon açıklı ciddi bir metabolik asidoz beklenir. Siyanür, hücresel solunum üzerindeki inhibitör etkilerine ek olarak, anyon açıklı metabolik asidozu şiddetlendiren kardiyovasküler kollaps ve nöbetleri indükleyebilir.

Laktat: Siyanürle zehirlenmiş hastaların kan laktat konsantrasyonu yükselmiştir. Plazma laktat konsantrasyonlarının siyanür toksisitesinin ciddiyeti ile yakından ilişkili olduğunu bulmuştur. Laktat ile sistolik kan basıncı, solunum hızı ve arteriyel pH arasında anlamlı ters korelasyonlar vardı. Aslında, 10 mmol/L veya daha yüksek laktat konsantrasyonlarının, duman inhalasyonu kurbanlarında siyanür zehirlenmesi için hem duyarlı hem de özgül olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, normal bir serum laktatı, diğer teşhisleri düşünmeye yönlendirirken, seri laktat ölçümleri siyanür zehirlenmesi için tedavi edilen hastaların ilerlemesini izlemek için kullanılabilir (5).

Venöz PO₂: Siyanürle zehirlenmiş hastada venöz-arteriyel PO₂ gradyanında daralma (yani venöz hiperoksi) görülebilir. Siyanür, hücresel oksidatif fosforilasyonu inhibe ederek kandan periferik doku oksijen ekstraksiyonunda belirgin bir azalmaya neden olur. Bu yüksek merkezi venöz oksijenasyon ile

sonuçlanır. Muayenede cilt kızamık ve retinadaki venüller parlak kırmızı görünebilir (6).

Siyanür konsantrasyonu (seviyesi): Kan siyanür konsantrasyonları, teşhisin doğrulanması için elde edilebilir, ancak sonuçlar tedaviyi geciktirir hem de hayatta kalma ile doğrudan ilişkili değildir.

Cyantesmo test şeritleri, atık suların test edilmesinde ve otopsiler sırasında kullanılan kolorimetrik şeritlerdir. Bu testin rutin klinik kullanım için değerlendirilmesinden önce ek çalışmalara ihtiyaç vardır (7). Siyanür konsantrasyonu testinin sınırlamaları göz önüne alındığında, antidot tedavisi klinik tabloya göre ampirik olarak uygulanmalı ve kan siyanür seviyeleri esas olarak doğrulama işlevi görmelidir.

Siyanür zehirlenmesi nadir görülen bir durumdur. Bu nedenle, tanı koymak, klinisyenin öykü ve klinik tabloya dayalı olarak yüksek bir şüphe indeksini sürdürmesini gerektirir. Yangın kurbanı olan veya yutulduğu bildirilen, işyerinde maruz kalan veya yakın zamanda sodyum nitroprussid ile tedavi edilen hastaların tümü potansiyel olarak siyanürle zehirlenmiş olarak değerlendirilmelidir. Net bir öykü mevcut olmadığında, klinisyenler mental durumu değişmiş ve etiyojisi bilinmeyen metabolik asidozu olan herhangi bir hastayı olası bir siyanür zehirlenmesi kurbanı olarak düşünmelidir. Kan siyanür konsantrasyonları toksisite ile ilişkili olmayabilir ve sonuçlar nadiren akut olarak zehirlenen hastaların klinik yönetimine rehberlik edecek şekilde zamanında elde edilebilir. Bununla birlikte, önemli ölçüde siyanür maruziyeti olan hastaların çoğunda, tipik olarak 10 mmol/L'yi aşan, derin bir laktik asidoz olacaktır (8). Ek olarak, oksijenin hücresel kullanımı bloke edildiğinden, venöz kan yüksek oranda oksijenlenir. Tipik olarak, siyanür toksisitesinde, aynı anda elde edilen bir arteriyel kan gazından ve bir venöz kan gazından PO₂ arasındaki fark 10 mmHg'nin altında olacaktır.

Siyanür toksisitesi genellikle QT aralığının kısalmasına ve ardından “T-on-R” fenomenine neden olur. Pulse oksimetre okuması önemli hücresel hipoksiye rağmen siyanür toksisitesinde normale yakın olabilir (9).

Ayrırcı tanılar: Karbon monoksit zehirlenmesi sunumda siyanüre benzer.

- Mental durumu değişmiş, nöbetler, hipotansiyon ve laktik asidozu olan bir hasta aşağıdakilerle zehirlenebilir:

- Trisiklik antidepressanlar, Isoniazid, Organofosfatlar, Salisilatlar, Methemoglobin üreten ajanlar, Strychnine

• Bir gaza maruz kaldıktan sonra aniden yere yığılan bir hasta aşağıdakilerle zehirlenebilir:

- Karbon monoksit, Hidrojen sülfür gazı, Fosfin, Arsine, Boğucu maddeler

I.D. Tedavi

İlk müdahale ekipleri, siyanür gazına maruz kaldıktan sonra yanıt vermeyen bir hastayı kurtarıırken KKD giymelidir. Cildinde siyanür tuzları olan hastalarda partiküler madde fırçalanmalı ve ardından topikal irrigasyon yapılmalıdır; diğer maruz kalma yollarından dekontaminasyon nadiren endikedir (10).

İlk tedavi, yeterli oksijenasyon ve vasküler perfüzyonun sürdürülmesine odaklanır, Standart antiaritmik ilaçlar, siyanürün neden olduğu kardiyak aritmilerin tedavisi için uygundur. Hipotansiyon varsa kristaloid sıvılar ve norepinefrin gibi vazopresörler gerekebilir (11).

Şu anda, bilinen veya şüphelenilen siyanür zehirlenmesini tedavi etmek için iki spesifik antidot türü kullanılabilir. Tarihi bir tedavi yöntemi, amil nitrit, sodyum nitrit ve sodyum tiyosülfatın uygulanmasını içerir. Bu ilaç kombinasyonu ile amil nitrit ampül kırılarak açılır ve gazlı bez veya kumaşın üstüne dökülerek hastanın dakikada 30 saniye solumasına izin verilir. Her 3 veya 4 dakikada bir yeni bir ampüle ihtiyaç vardır. İntravenöz erişim sağlandıktan sonra 300 mg sodyum nitrit uygulanabilir. Sodyum nitrit güçlü bir vazodilatör olduğu için hipotansiyon meydana gelebilir. Bu nedenle, sodyum nitrit minimum 5 dakikada uygulanır. Sodyum nitrit uygulamasından sonra sodyum tiyosülfat 12,5 g dozunda verilir. Nitritlerin işlevi methemoglobinemiği indüklemektir. Tiyosülfat, hidrojen siyanürün renal olarak atılan rodan yoluyla tiyosiyanata transulfurasyonunu artırır. Duman solunduğunda olabileceği gibi, karbon monoksit toksisitesinin bir arada bulunduğu şüpheleniliyorsa nitritlerden kaçınılmasını önerilir. Hidroksokobalamin, siyanür zehirlenmesi için en son tanıtılan ve tercih edilen antidottur, başlangıçta 5 g, gerekirse ek 5 g, maksimum kümülatif 10 g doza kadar verilir. Hidroksokobalamin, daha sonra böbrek atılımına uğrayan siyanokobalamin oluşturmak için siyanüre bağlanır. Hidroksokobalamin hem hastanede hem de hastane dışı ortamlarda kullanım için güvenli görünmektedir. Uygulama, gerçek bir alerjik reaksiyon olmayan deride kırmızı bir renk değişikliğine ve idrarda koyu mor bir renk değişikliğine neden olabilir. Kullanımı ayrıca magnezyum, demir, aspartat aminotransferaz, total bilirubin ve kreatinin laboratuvar ölçümlerindeki değişikliklerle de ilişkilidir. Bilinen veya şüphelenilen siyanür toksisitesi olan bir hastayı tedavi ederken (karbon monoksit zehirlenmesiyle birlikte olsa bile), hem sodyum tiyosülfat hem de hidroksokobalamin güvenle uygulanabilir (12-15).

II. Kadmiyum Zehirlenmeleri

II. A. Giriş ve Fizyopatoloji

Kadmiyum ticari olarak televizyon ekranlarında, lazerlerde, pillerde, boya pigmentlerinde, kozmetiklerde ve çeliğin galvan izlenmesinde nükleer fisyonunda bir bariyer olarak kullanılır ve 1960'lardan önce kurşun su borularındaki contaları kaynaklamak için çinko ile birlikte kullanılırdı. Kadmiyum'ye insan maruziyeti, esas olarak inhalasyon veya yutma yoluyla gerçekleşir. Parçacık boyutuna bağlı olarak, solunan kadmiyum tozunun yüzde on ila ellisi emilir. Deri teması yoluyla emilim ihmal edilebilir düzeydedir. Sigara içimi insan kadmiyum maruziyetinin en önemli kaynağı olarak kabul edilmektedir. Kan ve böbrek Kadmiyum seviyeleri, sigara içenlerde içmeyenlere göre sürekli olarak daha yüksektir. İnhalasyonun sık nedeni endüstriyeldir ve kaynak veya lehimleme gibi mesleki ortamlarda önemli olabilir ve ciddi kimyasal pnömonilere neden olabilir (16).

Kadmiyum maruziyeti, kontamine gıdaların (örn. kabuklular, organ etleri, yapraklı sebzeler, Japonya ve Çin'in belirli bölgelerinden gelen pirinç) veya suyun (eski Zn/Kadmiyum sızdırmaz su boruları veya endüstriyel kirlilik) yutulmasından kaynaklanır ve uzun vadeli sağlık etkileri oluşturabilir. İlaçların ve diyet takviyelerinin kontaminasyonu da bir kontaminasyon kaynağı olabilir (17).

Emilimden sonra kadmiyum, genellikle metallotiyonin gibi bir sülfhidril grubu içeren proteine bağlı olarak vücutta taşınır. Yaklaşık %30'u karaciğerde ve %30'u böbreklerde birikir, geri kalanı vücutta dağılır ve klirens yarılanma ömrü yirmi beş yıldır (18).

Kadmiyum, özellikle böbrek tübülünün proksimal S1 segmentinde oksidatif stres, DNA ekspresyonunda epigenetik değişiklikler, taşıma yollarının inhibisyonu veya yukarı regülasyonu yoluyla doku hasarına neden olur. Diğer patolojik mekanizmalar arasında Zn veya Mg'nin fizyolojik etkisine rekabetçi müdahale, HEME sentezinin inhibisyonu ve potansiyel olarak apoptozu indükleyen mitokondriyal fonksiyon bozukluğu yer alır (19).

II.B. Klinik

Kadmiyum toksisitesinin klinik belirtileri maruz kalma yoluna, miktarına ve hızına bağlıdır.

Kadmiyumun akut inhalasyonu ile öksürük, hırıltılı solunum, baş ağrısı ve ateşe hatta yüksek dozlarda trakeobronşite, pnömonitise, akciğer ödemi ve

ölüme neden olabilir (20). Kadmiyum tuzlarının oral alımı dakikalar içerisinde bulantı, kusma, karın krampları, bazen kanlı diyareye neden olabilir. Şok ya da ABY nedeniyle ölüm görülebilir.

İnsanda toksik etkinin ana organı böbrektir, proksimal tübülün S1 segmentinden, protein, amino asit, glikoz, bikarbonat ve fosfat yeniden emiliminde kusurlara neden olur. (Fanconi sendromu) Vücut kadmiyumunun yaklaşık %30'u böbrek tübül bölgesinde birikmektedir, tübüler hasar metallotiyoneine bağlı olmayan kadmiyum miktarıyla orantılıdır. Diyabetikler, Kadmiyum maruziyetinden kaynaklanan renal tübüler hasara daha duyarlıdır. Kadmiyum böbrekte D vitamini metabolizmasını da bozabilir (21,22). Bazı hastalar tekrarlayan kalsiyum içeren taşlar nedeniyle başvurur ve hiperkalsiüri saptanır. Kadmiyum fosfatüriyi indükleyerek ve fosfat alımını azaltarak osteomalaziye yol açar. Kadmiyum, osteoblastlar için toksiktir ve osteoklastları uyarak osteoporozu indükler. Hematopoez, özellikle eritropoetin üretiminin belirgin şekilde baskılanmasıyla bağlantılı olarak şiddetli aneminin gözleendiği itai-itai hastalığında olumsuz etkilendir. Benzer şekilde, bağışıklık sistemi, çeşitli seviyelerde Kadmiyum kaynaklı bozulmaya maruz kalır. Lenfosit proliferasyonu ve doğal öldürücü hücre aktivitesi Kadmiyum tarafından baskılanır. Metallothionein, Kadmiyum immün toksisitesine karşı korur (21). Kadmiyum, tüm hipofiz hormonlarını düzensizleştirir. Yüksek kan Kadmiyum seviyeleri baskılanmış TSH üretimi ile ilişkilendirilirken, artan idrar Kadmiyum seviyeleri yüksek serum T3 ve T4 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (23).

II.C. Tanı

Kadmiyum zehirlenmesinde tanı maruz kalım öyküsü ile maruz kalım yoluna bağlı ortaya çıkan gastroenterit ya da solunum sıkıntısı semptomlarına dayanır. Kanda tespit edilmesi tanıyı doğrular. İdrar ile atılımı çok az olduğu için idrarda kadmiyum aranması tanı değeri taşımaz. Tam kan böbrek fonksiyon testleri elektrolit kan gazı ve akciğer grafisi önemlidir. İnterstisyel böbrek hastalığı belirtileri veya osteoporoz belirtileri veya semptomları ile başvuran maruziyet öyküsü olan hastalarda kronik kadmiyum toksisitesi tanısı düşünülmelidir (24).

Kadmiyuma maruz kalma öyküsü veya klinik toksisite kanıtı (Fanconi sendromu ve idrarda beta2-mikroglobülin atılımında artış gibi) durumunda, anormal derecede artmış kan kadmiyum konsantrasyonu ve idrar kadmiyum/kreatinin oranı kronik toksisitenin kanıtı olarak düşünülmelidir. İdrardaki kadmiyum, kümülatif kadmiyum maruziyetini yansıtır (25).

Kadmiyum nefrotoksitesinin teşhisini doğrulamak için en az bir tübüler proteinin artan atılımı gösterilmelidir. Önce beta2-mikroglobulinin idrarla

atılımını ölçüyoruz. Kan ve idrar kadmiyum konsantrasyonlarında artış olan hastalarda, beta2-mikroglobulin atılımında artış tanısasal olarak kabul edilir. Tübüler reabsorptif kapasitedeki küçük değişiklikler bile idrar beta2-mikroglobulin atılımında belirgin bir artışa neden olur (26).

Kadmiyum ile ilişkili böbrek hastalığı olan hastalarda düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin (beta2-mikroglobulin gibi) atılımı artmış olsa da bu sadece albümini saptayan idrar çubuğu ile saptanmaz. Bununla birlikte, protein atılımındaki hafif artışlar, 24 saatlik idrar toplanmasının protein miktarının belirlenmesi veya spot idrarda protein-kreatinin oranı ile tespit edilebilir (25).

II.D. Tedavi

Genel destekleyici tedavi dışında, akut kadmiyum alımını veya inhalasyonunu tedavi etmek için özel bir yöntem yoktur. Hayvanlarda çeşitli şelasyon ajanları denenmesine rağmen, hiçbirinin insanlarda etkili olduğu gösterilmemiştir. Akut kadmiyum maruziyeti (inhalasyon veya ağız yoluyla) durumunda, derhal bir zehir kontrol merkezi ile iletişime geçilmelidir.

Kadmiyumla ilişkili kronik böbrek hastalığı (KBH) için spesifik bir tedavi yoktur. Kadmiyum kaynaklı osteomalazi, yüksek dozlarda D vitamini ile tedavi edilmiştir. Kadmiyuma maruz kalınan kaynaklardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (26).

Şelatör olarak süksimerin geleneksel olarak uygulandığı yerler olmasına rağmen kullanılmasında sınırlı kanıtlar bulunur. EDTA, klinik kullanım için en yaygın olarak kabul edilen ajandır. EDTA, kurşun ve diğer ağır metaller için FDA tarafından onaylanmıştır ve uzun bir güvenli kullanım geçmişine sahiptir. Saatte 1 gramdan hızlı verilmemeli ve seans başına 3 gramdan fazla dozda verilmemelidir. Seanslar en az beş gün arayla yapılmalı ve gerekli minerallerin replasmanı seanslar arasında ağızdan yapılmalıdır. Kadmiyum ayrıca sauna sırasında terde önemli ölçüde bulunur ve bu, EDTA ile intravenöz şelasyondan daha yavaş bir hızda olsa da tübüler hasar riski olmaksızın vücut Kadmiyum yükünü azaltmak için orta derecede başarılı bir yöntem gibi görünmektedir (26-28).

III. Cıva Zehirlenmeleri

III.A. Giriş ve Fizyopatoloji

Cıva oda sıcaklığında sıvı formda bulunan tek metaldir. Piller, barometreler, termometreler, kaplamalar, seramikler, diş dolgusu, floraslan lambalar, boyalar, madencilik saç boyası ve kozmetiklerde bulunur. 3 farklı formu vardır; elemental Cıva, inorganik cıva tuzları ve organik cıva. Elemental cıva, oda sıcaklığında

uçucu olan ve şiddetli veya uzun süreli maruz kalmalarda pulmoner ve nörolojik toksisitenin yanı sıra nefrotoksisiteye neden olan gümüş renkli bir sıvıdır. Elemental cıva oda sıcaklığında buhar oluşturur ve ana emilim yolu akciğerlerdir. Elemental cıva, gastrointestinal sistem veya cilt yoluyla zayıf bir şekilde emilir. Akciğere alınan cıva buharının küçük bir kısmı ekshalasyonla atılsa da emilen cıvanın çoğu dışkıyla atılır. Merkezi sinir sistemi, buharın inhalasyon maruziyetinden kaynaklanan cıva için ana birikme bölgesidir (29).

Cıva, sülfhidril gruplarına bağlanarak biriktiği organlardaki çeşitli enzim ve protein sentezlerini etkiler. Örnek olarak +2 değerlikli cıva tuzları proksimal renal tübüllerde nekroza neden olur (30).

III. B. Klinik

Cıva toksisitenin klinik belirtileri, maruz kalınan forma, maruz kalımın yoluna, ciddiyetine ve süresine bağlıdır. Elementel, inorganik tuzlar veya organik cıva farklı klinikler verebilir.

Akut Elementel Cıva buharı 1000 mcg/m³'ten daha yüksek konsantrasyonlarda solunduğunda ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir interstisyel pnömoni meydana gelebilir. Daha düşük dozlarda da ortaya çıkabilen belirtileri; Öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma, ateş, ağız ve boğazda yanma, bulantı, kusma, kanlı diyare ve renal tübüler nekrozdur.

Subakut veya kronik düşük konsantrasyonlarda elemental cıva buharlarına maruz kalmak, ağırlıklı olarak sinir sistemi etkilerine neden olur. 25 mcg/m³ kadar düşük konsantrasyonlarda cıva buharlarına maruz kalma nedeniyle titreme ve uykusuzluk gibi hafif nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkabilir. Semptomlar tipik olarak 100 mcg/m³ altında hafif kalırken, daha yüksek konsantrasyonlar el yazısını zorlaştıran parmaklarda ve ellerde niyet titremeleri gibi ciddi semptomlara yol açabilir (31).

Tübüler disfonksiyon: Hem elemental cıva buharına hem de inorganik cıvaya mesleki olarak maruz kalma, böbrek tübüler fonksiyonunda hafif anormallikler ile ilişkilendirilmiştir.

İnorganik cıva tuzları oldukça irritandır ve akut oral alım sonrası oral mukozada grileşme, karın ağrısı ile birlikte şiddetli hemorajik gastroenterite neden olur. Şok ve kardiyovasküler kollaps hızlıca gelişir. ABH hem cıva iyonlarının direk toksitesinden hem de şoka bağlı olarak azalmış böbrek perfüzyonundan kaynaklanır. Kronik alım sonrası metalik tat, diş kaybı, aşırı salivasyon ve bulantı görülebilir. Eretizm ve akrodinide görülebilir.

Organik cıva, metil, dimetil ve etil cıva en yıkıcı etkilerini santral sinir sistemi üzerinde gösterir. Latent dönem ardından ilk semptom orofasiyal parestezidir ve baş ağrısı, ataksi, tremor ve yorgunluk izler. Hafif gastrointestinal, renal ve pulmoner semptomlarda gelişebilir (32).

Şiddetli vakalarda, kalıcı merkezi sinir sistemi bozukluğu meydana gelebilir. Maternal deniz ürünleri alımından kaynaklanan metil cıvadan kaynaklanan fetal toksisite, geri dönüşü olmayan beyin hasarı ile sonuçlanmıştır.

Eretizm tarihsel olarak Çılgın Şapkacı sendromu olarak bilinir. Belirtileri kişilik değişikliği, kaygı, sinirlilik, uyarılabilirlik, korku, patolojik utangaçlık, uykusuzluk, hafıza kaybı, depresyon, yorgunluk, halsizlik ve uyuşukluk. Diğer semptomlar terleme, pul pul dökülen döküntü ve saç dökülmesini içerebilir (30).

Akrodinya küçük çocuklarda, tarihsel olarak hem iç hem de dış mekan boyalarında kullanılan elementer cıva, inorganik tuzlar ve organik fenil cıva bileşiklerine maruz kaldıktan sonra bildirilen spesifik bir sendromdur. Akrodini, vücutta döküntü, ekstremitte ödemi ve avuç içi ve ayak tabanlarında tahriş ile karakterizedir, ardından deri soyulması, sinirlilik, fotofobi, ateş, uykusuzluk ve aşırı terleme (31).

III. C. Tanı

Özellikle tremor veya eretizm veya akrodini gibi karakteristik bulguların yanı sıra maruziyeti bilinen hastalar cıva toksitesi düşündürür. Oral alım hızlı ve ölümcül seyreden koroziv gastroenterite neden olur. Tanısı zordur. 5 günlük deniz ürünleri içermeyen diyetten sonra ölçüm yapılmalıdır.

Kanda ve/veya 24 saatlik idrarda cıva ölçümü yapılarak tanı doğrulanır. Tercih edilen test, hastanın cıvaya akut veya kronik maruz kaldığından şüphelenilip şüphelenilmemesine bağlıdır. Akut toksisiteden şüphelenilen kararsız hastada tam kan cıva ölçümü yapılmalıdır. Ancak, 24 saatlik idrar cıva ölçümü, elemental cıvaya stabil ve kronik maruz kaldığından şüphelenilen hastalarda toksisiteyi değerlendirmek için tercih edilen testtir. Tam kan cıva konsantrasyonları çok büyük, akut cıva maruziyetini doğru bir şekilde yansıtabilirken, dokulara yeniden dağıtım gerçekleştiği için bu test daha az güvenilir hale gelir ve 24 saatlik idrar testini stabil, kronik veya düşük dereceli cıva maruziyetlerinde daha güvenilir hale getirir. Radyo opak olduğu için batin, akciğer veya yumuşak doku grafilerinde maruz kalım şekline bağlı olarak görülmesi mümkündür. MRI bulguları vizüel korteks, serebral vermis ve hemisferlerin ve post santral kortekste belirgin atrofidir.

Ayrııcı tanı da demir, arsenik, fosfor, asit ve alkali madde alımından sonra benzer gastroenterit belirtileri görülebilir. Cıvanın neden olduğu davranış bozukluğu ve tremor; demans, hipertiroidi, ensefalopati, Parkinson, CO zehirlenmesi, laküner enfarktüs, etanol ve ilaç yoksunluğun da görülebilir (29,30-33)

III. D. Tedavi

Genel Önlemler: Akut olarak zehirlenmiş hastada ilk tedavi, cıva türü veya maruz kalma yolu ne olursa olsun, kaynaktan uzaklaştırma ve destekleyici bakımdır. Profilaktik antibiyotiklerin veya steroidlerin rolü yoktur. Solunum semptomlarıyla başvuran ve inhalasyon yoluyla akut elementer cıva buharına maruz kalan hastalar, ek oksijen, bronkodilatörler ve pnömoni veya pulmoner ödemi değerlendirmek için görüntüleme dahil olmak üzere destekleyici bakım almalıdır. Metalik cıvanın akut aspirasyonu durumlarında aspirasyon ve postüral drenaj endikedir. Kendi kendine metalik cıva enjeksiyonu, sızmış olduğu dokunun cerrahi olarak debridmanını gerektirebilir (34).

Elemental cıva toksisitesi olan tüm hastalar, cıvaya maruz kalma kaynağından derhal uzaklaştırılmalıdır. Destekleyici bakım sağlanmalı ve şelasyon gerekip gerekmediğini belirlemek için cıva konsantrasyonunun ölçülmesi için tam kan cıva düzeyi ve 24 saatlik idrar gönderilmelidir. Solunum yetmezliği gelişirse endotrakeal entübasyon veya pozitif basınçlı ventilasyon gerekebilir.

Akut elemental cıva buharına maruz kalan ve gastrointestinal semptomları olan hastalar, sıvı resüsitasyonuna tabi tutulmalı ve elektrolit anormallikleri veya sıvı ve elektrolit kayıplarından kaynaklanan böbrek hasarı açısından izlenmelidir. Oral aktif kömür ve diğer gastrointestinal dekontaminasyon stratejileri önerilmemektedir (32).

İnorganik Cıva tuzları için, önemli miktarda kusması yoksa agresif İV hidrasyon ve gastrik lavajı da kapsayan GI dekontaminasyon uygulanmalı ve kontraendike değilse (kanama vs.) aktif kömür verilmelidir.

Organik cıva için, akut oral alımına bağlı toksitede mide dekontaminasyonu ve destekleyici tedavi uygulanır. Oral alımdan sonra birkaç saat içinde şelasyon uygulanabilir.

Antidot Tedavisi

BAL(Dimerkaprol), klinik olarak anlamlı akut inorganik cıva ve elemental cıva zehirlenmesi için kullanılır. BAL, organik metil cıva bileşikleriyle zehirlenen hastalarda kontrendikedir çünkü cıvanın kan-beyin bariyerinden geçişini artırabilir. BAL 5mg/kg dozunda İM olarak her 4 saatte bir 2 gün, ardından

2,5mg/kg dozunda İM her 6 saatte bir 2 gün, sonrasında klinik iyileşme gerçekleşene kadar veya DMSA tedavisine geçene kadar her 12-24 saatte bir 5mg/kg İM maksimum 10 gün verilir (35).

Süksimer (DMSA), hem akut hem de kronik cıva zehirlenmelerinde kullanılmıştır ve metilcıva için mevcut en iyi şelatör olabilir. Orta derece akut ve kronik zehirlenmelerde ve ciddi akut organik cıva zehirlenmelerinde 10mg/kg oral 8 saatte bir 5 gün sonrasında 12 saatte bir 14 gün verilir (36).

D Penisilamin de kullanılabilir, ancak yalnızca gastrointestinal kanalda ilave cıva yoksa uygulanmalıdır çünkü bağırsak lümeninden cıva emilimi penisilaminler tarafından artırılabilir (37).

IV. Kaynaklar

1. Beasley, D. M., & Glass, W. I. (1998). Cyanide poisoning: pathophysiology and treatment recommendations. *Occupational medicine* (Oxford, England), 48(7), 427–431
2. Nagahara, N., Li, Q., & Sawada, N. (2003). Do antidotes for acute cyanide poisoning act on mercaptopyruvate sulfurtransferase to facilitate detoxification?. Current drug targets. *Immune, endocrine and metabolic disorders*, 3(3), 198–204.
3. Tshala-Katumbay, D. D., Ngombe, N. N., Okitundu, D., David, L., Westaway, S. K., Boivin, M. J., Mumba, N. D., & Banea, J. P. (2016). Cyanide and the human brain: perspectives from a model of food (cassava) poisoning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1378(1), 50–57.
4. Hendry-Hofer, T. B., Ng, P. C., Witeof, A. E., Mahon, S. B., Brenner, M., Boss, G. R., & Bebart, V. S. (2019). A Review on Ingested Cyanide: Risks, Clinical Presentation, Diagnostics, and Treatment Challenges. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*, 15(2), 128–133.
5. Hsiao, P. J., Chang, C. F., Chiu, C. C., Chan, J. S., Chiang, W. F., Wu, C. C., Lin, S. H., & Chen, J. S. (2015). High Anion Gap Metabolic Acidosis after a Suicide Attempt with Cyanide: The Rebirth of Cyanide Poisoning. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 54(15), 1901–1904.
6. Çıkrıkçı Işık, G. & Çevik, Y. (2020). General Approach to Cyanide Poisoning: A Review Article. *Eurasian Journal of Toxicology*, 2 (1), 1-6.
7. Rella, J., Marcus, S., & Wagner, B. J. (2004). Rapid cyanide detection using the Cyantesmo® kit. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42(6), 897-900.
8. Baud, F. J., Haidar, M. K., Jouffroy, R., Raphalen, J. H., Lamhaut, L., & Carli, P. (2018). Determinants of Lactic Acidosis in Acute Cyanide Poisonings. *Critical care medicine*, 46(6), e523–e529.
9. Muncy, T. A., Bebart, V. S., Varney, S. M., Pitotti, R., & Boudreau, S. (2012). Acute electrocardiographic ST segment elevation may predict hypotension in a swine model of severe cyanide toxicity. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(3), 285–290.

10. Lam, K. K., & Lau, F. L. (2000). An incident of hydrogen cyanide poisoning. *The American journal of emergency medicine*, 18(2), 172–175.
11. Reade, M. C., Davies, S. R., Morley, P. T., Dennett, J., Jacobs, I. C., & Council, A. R. (2012). management of cyanide poisoning. *Emergency medicine Australasia: EMA*, 24(3), 225-238.
12. Petrikovics, I., Budai, M., Kovacs, K., & Thompson, D. E. (2015). Past, present and future of cyanide antagonism research: From the early remedies to the current therapies. *World journal of methodology*, 5(2), 88.
13. Hendry-Hofer, T. B., Ng, P. C., Witeof, A. E., Mahon, S. B., Brenner, M., Boss, G. R., & Bebarta, V. S. (2019). A review on ingested cyanide: risks, clinical presentation, diagnostics, and treatment challenges. *Journal of Medical Toxicology*, 15, 128-133.
14. Suzuki, Y., Taguchi, K., Kure, T., Enoki, Y., Otagiri, M., Sakai, H., & Matsumoto, K. (2021). Long-term pharmaceutical stability of liposome-encapsulated methemoglobin as an antidote for cyanide poisoning. *International Journal of Pharmaceutics*, 610, 121260.
15. Haden, M., Wheatley, N., Gray, L. A., Bradberry, S. M., Sandilands, E. A., Thanacoody, R. H., & Coulson, J. (2022). Potential cyanide poisoning reported to the UK national poisons information service: 2008–2019. *Clinical toxicology*, 60(9), 1051-1058.
16. Bernhoft R. A. (2013). Cadmium toxicity and treatment. *The Scientific World Journal*, 2013, 394652.
17. Genchi, G., Sinicropi, M. S., Lauria, G., Carocci, A., & Catalano, A. (2020). The Effects of Cadmium Toxicity. *International journal of environmental research and public health*, 17(11), 3782.
18. Jafarpour, D., Shekarforoush, S. S., Ghaisari, H. R., Nazifi, S., Sajedianfard, J., & Eskandari, M. H. (2017). Protective effects of synbiotic diets of *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus plantarum* and inulin against acute cadmium toxicity in rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 291.
19. Ma, Y., Su, Q., Yue, C., Zou, H., Zhu, J., Zhao, H., Song, R., & Liu, Z. (2022). The Effect of Oxidative Stress-Induced Autophagy by Cadmium Exposure in Kidney, Liver, and Bone Damage, and Neurotoxicity. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13491.

20. Beton, D. C., Andrews, G. S., Davies, H. J., Howells, L., & Smith, G. F. (1966). Acute cadmium fume poisoning: five cases with one death from renal necrosis. *Occupational and Environmental Medicine*, 23(4), 292-301.
21. Zhu, M., Zhou, W., Bai, L., Li, H., Wang, L., & Zou, X. (2019). Dietary Cadmium Chloride Supplementation Impairs Renal Function and Bone Metabolism of Laying Hens. *Animals: an open access journal from MDPI*, 9(11), 998.
22. Chwalba, A., Orłowska, J., Słota, M., Jeziorska, M., Filipecka, K., Bellanti, F., Dobrakowski, M., Kasperczyk, A., Zalejska-Fiolka, J., & Kasperczyk, S. (2023). Effect of Cadmium on Oxidative Stress Indices and Vitamin D Concentrations in Children. *Journal of clinical medicine*, 12(4), 1572.
23. Buha, A., Matovic, V., Antonijevic, B., Bulat, Z., Curcic, M., Renieri, E. A., Tsatsakis, A. M., Schweitzer, A., & Wallace, D. (2018). Overview of Cadmium Thyroid Disrupting Effects and Mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 19(5), 1501.
24. Chakraborty, S., Dutta, A. R., Sural, S., Gupta, D., & Sen, S. (2013). Ailing bones and failing kidneys: a case of chronic cadmium toxicity. *Annals of clinical biochemistry*, 50(5), 492-495.
25. Nomiyama, K. A. Z. U. O. (1975). Toxicity of cadmium—mechanism and diagnosis. *Progress in Water Technology*, 7, 15-23.
26. Rahimzadeh, M. R., Rahimzadeh, M. R., Kazemi, S., & Moghadamnia, A. A. (2017). Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian journal of internal medicine*, 8(3), 135.
27. Đukić-Ćosić, D., Baralić, K., Javorac, D., Djordjevic, A. B., & Bulat, Z. (2020). An overview of molecular mechanisms in cadmium toxicity. *Current opinion in toxicology*, 19, 56-62.
28. Genchi, G., Sinicropi, M. S., Lauria, G., Carocci, A., & Catalano, A. (2020). The effects of cadmium toxicity. *International journal of environmental research and public health*, 17(11), 3782.
29. Gage, J. C. (1961). The distribution and excretion of inhaled mercury vapour. *Occupational and Environmental Medicine*, 18(4), 287-294.
30. Clarkson, T. W., Vyas, J. B., & Ballatori, N. (2007). Mechanisms of mercury disposition in the body. *American journal of industrial medicine*, 50(10), 757-764.

31. Zahir, F., Rizwi, S. J., Haq, S. K., & Khan, R. H. (2005). Low dose mercury toxicity and human health. *Environmental toxicology and pharmacology*, 20(2), 351-360.
32. Ozuah, P. O. (2000). Mercury poisoning. *Current problems in pediatrics*, 30(3), 91-99.
33. Sarikaya, S., Karcioğlu, O., Ay, D., Cetin, A., Aktas, C., & Serinken, M. (2010). Acute mercury poisoning: a case report. *BMC Emergency Medicine*, 10(1), 1-3.
34. Ekino, S., Susa, M., Ninomiya, T., Imamura, K., & Kitamura, T. (2007). Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *Journal of the neurological sciences*, 262(1-2), 131-144.
35. Baum, C. R. (1999). Treatment of mercury intoxication. *Current Opinion in Pediatrics*, 11(3), 265-268.
36. Kark, R. P., Poskanzer, D. C., Bullock, J. D., & Boylen, G. (1971). Mercury poisoning and its treatment with N-acetyl-D, L-penicillamine. *New England Journal of Medicine*, 285(1), 10-16.
37. Risher, J. F., & Amler, S. N. (2005). Mercury exposure: evaluation and intervention: the inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and treatment of putative mercury poisoning. *Neurotoxicology*, 26(4), 691-699.

BÖLÜM-17

Talyum ve Arsenik Zehirlenmeleri

Doç. Dr. Hüseyin MUTLU¹

Dr. Fatih MUTLU²

¹Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği
hmutlu70@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-1930-3293.

² Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği
doktor.fatihmutlu@gmail.com, ORCID: 0009-0005-4824-5861.

I. Talyum Zehirlenmeleri

I. A. Giriş ve Fizyopatoloji

On dokuzuncu yy. sonlarına kadar pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmış ancak bu çabalar sıklıkla ölümle sonuçlanmıştır. Talyum tuzlarını renksiz kokusuz ve tatsız olması ve suda kolay çözünmesi nedeniyle ideal bir cinayet aracı olarak kullanılır. Günümüzde mücevher, yarı iletken, düşük sıcaklık termometresi, havai fişek ve optik alet yapımında ve tıbbi uygulamalarda ise izotop olarak kardiyak görüntüleme amaçlı kullanılmaktadır.

Talyumun metabolizmasının potasyum metabolizmasına benzemesi sebebi ile Na-K-ATP taşıyıcı enzimlere bağlanarak biyolojik membranlardan K⁺ geçişini engellediği düşünülmektedir (1).

I. B. Klinik

Talyum zehirlenmesinde alımdan 12-14 saat sonra bulantı kusma ve bazen kanlı olmak üzere diyare tipik olarak ortaya çıkan semptomlardır. Kan ve sıvı kaybına bağlı şok tablosu gelişebilir. 2-3 gün içinde deliryum, nöbet, solunum yetmezliği ve ölüm meydana gelir.

Kronik zehirlenmede ağırlı periferik nöropati, kore, stomatit, miyopati, oftalmopleji gelişebilir. Gastroenterit ile beraber ağırlı parestezi ve saç dökülmesi olması Talyum zehirlenmesini akla getirmelidir (2).

I. C. Tanı

Kan ve idrarda tarama yapılabilir. 200 µg/L ve üzeri değerler toksik kabul edilir. Postmortem incelemeler ile yıllar sonra bile tanı konabilir. Saç analizleri sınırlı değere sahiptir ancak eski maruz kalımları göstermek için adli vakalarda önem taşıyabilir. Direkt grafiler oral alımdan kısa süre sonra fayda sağlayabilir. Tam kan sayımı, elektrolitler, KCFT ve BFT dikkatle değerlendirilmelidir (1-3).

I. D. Tedavi

•Destekleyici bakım: Gerekğinde hava yolu, solunum ve dolaşım için destekleyici bakım sağlanır.

•Mide Lavajı: Çoğu zehirlenmede nadiren yararlı olsa da yüksek dozda talyum alımından sonraki bir saat içinde başvuran hastalarda standart tedaviye uygun olmayan geri dönüşümsüz toksisite geliştirme riskinin yüksek olması nedeniyle gastrik lavaj önerilir. Ancak spontan kusma meydana gelmişse gastrik lavaj gerekli değildir.

•İleri eliminasyon yöntemleri: Talyumun gastrointestinal eliminasyonu aşağıdaki rejimlerden biri tarafından artırılır ve gerçekleştirilmelidir.

-Prusya mavisi:125mg/kg her 12 saatte bir oral yolla (genellikle 50mL %15 mannitol içinde çözünmüş halde)

-İlk dozda verilen katartik ile çoklu doz aktif kömür (MDAC): Diğer çoğu ağır metalin aksine, talyum aktif kömürle iyi adsorbe edilir. Talyum ayrıca önemli miktarda enterohepatik dolaşıma girer. Bu nedenle MDAC, talyumun dolaşımdan çıkarılmasında ve fekal atılımın teşvik edilmesinde bir miktar fayda sağlayabilir.

Prusya mavisi birçok uzman tarafından tercih edilmektedir çünkü talyuma Aktif kömürden daha iyi bağlandığı in vitro olarak gösterilmiştir. Ancak, Prusya mavisi birçok sağlık kuruluşunda hemen bulunamayabilir. Bu durumda Prusya mavisi elde edilene kadar mümkün olan en kısa sürede MDAC uygulamasına geçilmelidir.

•Tüm bağırsak irrigasyonu: Tüm bağırsak irrigasyonunun kanıtlanmış bir faydası olmamasına rağmen (polietilen glikol-elektrolit solüsyonunun NG veya OG tüpü yoluyla 1 ila 2 L/h), MDAC veya Prusya mavisi uygulaması mümkün olmadığında bu tedavinin talyum zehirlenmesinde rolü olabilir. Tüm bağırsak irrigasyonu, MDAC ile aynı anda uygulanamaz ve bu tedavinin tolere edilemeyeceği hastalar için saklanmalıdır. Ayrıca oral Prusya mavisi tedavisi alan hastalarda antidot emilimini sınırlayacağı için verilemez.

Ekstrakorporeal uzaklaştırma: Vaka raporlarına göre, talyum klirensini artırmak için hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve sürekli renal replasman tedavisi kullanılabilir. Bu teknikler arasında hemodiyaliz en hazır olanıdır, hızlı toksin uzaklaştırmanın en etkili yoludur ve maksimum klinik fayda için mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır (1-3).

II. Arsenik Zehirlenmeleri

II. A. Giriş ve Fizyopatoloji

Arsenik yer kabuğunda ve çok sayıda cevherde bulunan doğal olarak oluşan bir elementtir. Metallerle kompleks oluşturduğu için metaloit olarak sınıflandırılır; ayrıca oksijen, hidrojen, klor, karbon ve kükürt gibi diğer elementlerle de reaksiyona girer. Tatsız ve kokusuz bir metaloitir. Elementel arsenik nadirdir ve element daha çok organik veya inorganik bileşikler halinde bulunur. Elementel ve Organik formların sınırlı bir toksitesi varken, Arsenit ve Arsenat gibi inorganik bileşikler oldukça toksiktir (4).

İnsan maruziyeti, volkanik patlamalar ve arseniğin topraktan ve kayalardan içme suyuna sızması gibi doğal kaynaklardan meydana gelebilir. Yarı iletkenler (galyum arsenit), fosil yakıt yanması, ergitme/rafine etme, madencilik, metalurji, dekoratif cam yapımı, bazı Asya halk ilaçları, homeopatik ilaçlar ve bitkisel preparatlarda bulunan ilaçlar/kontamine ilaçlar, bazı yasadışı şekilde damıtılmış alkol ürünleri, basınçla işlenmiş ahşapla temas, endüstriyel veya diğer kaynaklardan gelen kirli kuyu suyu, tehlikeli atık veya kirlenmiş toprak ve su, arsenik bileşikleriyle (bağırsak parazitlerini kontrol etmek için kullanılır) yem takviyesi verilen tavuğun yutulması gibi pek çok yoldan maruziyet olabilir.

Arsenik Gastrointestinal, respiratuar ve parenteral yollardan iyi emilir ve sağlam olmayan deriden absorbe edilir. Toksisite için birincil hedef organlar, gastrointestinal sistem, deri, kemik iliği, böbrekler ve periferik sinir sistemidir. Az miktarda inorganik arseniğin kronik alımı saç, tırnak, cilt ve sistein içeren proteinler açısından zengin dokularda en yüksek konsantrasyonda bulunur. En toksik form olan trivalent arsenik (+3), sülfhidril gruplarına (proteinler, glutatyon, sistein) hevesle bağlanır ve hücresel solunum, glukoneogenez, glukoz up-take'i ve glutatyon metabolizması gibi çok sayıda enzim sistemine müdahale eder (5).

II. B. Klinik

Akut toksisite tipik olarak gastrointestinal sistemde başlar ve mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve şiddetli sulu ishali içerir (kolera benzeri). Ağır zehirlenmiş hastalarda nefeste ve dışkıda sarımsak kokusu olabilir. Bu semptomları kısa süre sonra dehidratasyon, hipotansiyon takip eder.

Akut arsenik zehirlenmesi ayrıca QTc uzamasına ve ardından torsades de pointes'e neden olabilir. Şiddetli vakalarda, hastalarda kardiyak aritmiler, şok ve ARDS ve bazen de ölüm görülebilir. Bazı vakalarda akut ensefalopati gelişebilir ve deliryum, koma ve nöbetlerle birkaç gün içinde ilerleyebilir. Ayrıca baş ağrısı, konfüzyon ve hafıza sorunları gibi daha kalıcı merkezi sinir sistemi semptomları da görülebilir. Böbrek hasarı proteinüri, hematüri, akut tübüler nekroz ve anüriye yol açabilir (6).

Şiddetli şekilde zehirlenen kişiler ilk hastalıktan sağ çıkarsa, genellikle bir hafta içinde hepatit ve pansitopeni geliştirirler ve ardından maruziyetten bir ila üç hafta sonra ağırlı sensorimotor periferik nöropati yaşayabilirler. Bu, distal parestezilerle başlar, ardından hızla yükselen bir duyu kayıp ve zayıflık olarak tanımlanır, bu da bazen Guillain-Barré sendromunu taklit edebilir.

Maruz kalma sona erdiğinde kan değışiklikleri genellikle tersine çevrilebilir. Bazı vakalarda, özellikle daha hafif zehirlenme vakalarında, periferik nöropatiden kısmi iyileşme meydana gelebilir (7).

Şiddetli akut zehirlenmeden sonra gelişebilen diğer semptomlar arasında dermatolojik lezyonlar (yamalı alopesi, yaygın kaşıntılı maküler döküntü, ağızda herpes benzeri ülserler), solunum semptomları (kuru, kesici öksürük) ve/veya tırnaklarda Mees çizgileri (1 ila 2 mm genişliğinde enine beyaz çizgiler) yer alır. Mees çizgilerinin görünür hale gelmesi genellikle en az 30 gün sürer.

Daha az şiddetli akut zehirlenme olan hastalar, farenjitli taklit edebilen metalik bir tat ve tahriş olmuş mukoza zarlarının yanı sıra intravenöz sıvı tedavisi gerektirebilecek kalıcı gastroenterit ve hafif hipotansiyon yaşayabilir.

Kronik etkiler, akut zehirlenmenin sekelleri olarak veya daha düşük arsenik seviyelerine kronik uzun süreli maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Gizli toksisite (kanseri gibi) maruziyet sona erdikten sonra ortaya çıkabilir.

Arsenik bileşiklerine kronik maruz kalma iş yerinde, genellikle arsenik içeren buharların veya tozların solunması yoluyla veya arsenikle kirlenmiş su içmek gibi iş dışı çevresel maruziyetler yoluyla meydana gelmiştir. Kronik toksisitenin klinik etkileri sinsi bir başlangıca sahip olabilir ve bu nedenle teşhis edilmesi daha zor olabilir. Kronik maruziyette, cilt belirtileri ve periferik nörolojik şikayetler genellikle gastrointestinal semptomlardan daha belirgindir; ayrıca gelecekteki kanser riskinde artış vardır.

Deri lezyonları, hipo-hiperpigmentasyon erken bir bulgu olabilir. Özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında yaygın olarak hiperkeratoz ve pullanma da oldukça karakteristiktir. Ekzematöz lezyonlar da tarif edilmiştir. Deri belirtileri makülopapüler döküntüleri, tırnak değışikliklerini ve periungual pigmentasyonu da içermektedir.

Deri karsinomları ve Bowen hastalığı (in situ skuamöz hücreli karsinom), arsenik zehirlenmesinin latent etkileriyle ilişkilidir.

Arsenik maruziyeti ile cilt, mesane, böbrek, akciğer, karaciğer ve prostat kanserleri dahil olmak üzere çeşitli malignite türleri arasında bir ilişki olduğunu gösteren birçok epidemiyolojik çalışma vardır (4-7).

II. C. Tanı

Kesin nedeni belli olmayan şiddetli gastroenteriti olan ve hipotansiyon gelişen hastada akut arsenik zehirlenmesi akla gelmelidir. Periferik nöropati, tipik cilt

bulguları veya açıklanamayan rekürren gastroenterit atakları olan hastalarda kronik arsenik maruziyeti akla gelmelidir.

Anamnezde alım öyküsü, mesleki maruziyet sorgulanmalı. Fizik muayenede hiper-hipopigmentasyon, hiperkeratotit alanlar, tırnaklardaki mee çizgileri ve periferik nöropati incelenmeli. Abdominal grafi ile barsaklardaki radyopak metalik kirlenmeler izlenbilir. EKG ile subakut zehirlenmelerde uzamış QT görülebilir. Tam kan sayımında normositik, normokromik veya megaloblastik anemi ve/veya trombositopeni görülebilir. Akut zehirlenmede lökositoz görülebilirken, kronik toksitede lökopeni görülmesi daha sıktır.

Akut zehirlenme kesin tanısı 24 saat idrarda Arsenik ölçümü ile olur. 5 günlük deniz ürünleri içermeyen diyetten sonra ve metal içermeyen kapta toplanmalıdır. Tek bir balık yemeği bile idrar Arsenik miktarını 1000mcg/L üzerine çıkarabilir. Normal idrar Arsenik miktarı 50mcg/L nin altındadır. Arseniğin dokulardaki hızlı dağılımı nedeniyle kan arsenik ölçümü güvenilir değildir. İdrar seviyeleri normal ancak şüphe devam ediyorsa saç ve tırnak incelemesi yapılabilir (6,7).

II. D. Tedavi

Stabilizasyon ve Destekleyici Bakım: Arsenik zehirlenmesinin ilk yönetimi, şok, aritmiler ve nöbetlerin destekleyici bakımı ile yaşamı tehdit eden durumları ele almalıdır. Sıvı resüsitasyonu, arsin gazı maruziyetinden hemen sonra böbrek perfüzyonunun korunmasına yardımcı olur. Hipotansiyon ve disritmiler en sık ölüm nedenidir. Sıvı replasmanı yetersiz kalırsa vazopressör tedavi gerekebilir. VT, VF gelişirse lidokain, amiodaron ve elektriksel kardiyoversiyon yapılabilir (4).

Dekontaminasyon ve Geliştirilmiş Eliminasyon: Geniş çaplı bir orogastrik tüp ile lavaj yapılmalıdır. Diğer metallerde olduğu gibi oral aktif kömür de arseniği adsorbe etmez ve önerilmez. Abdominal grafide radyoopasite görülürse tüm bağırsak irrigasyonu yapılabilir. Akut böbrek yetmezliği durumunda hemodiyaliz bir miktar arseniği uzaklaştırabilir. Şiddetli bir arsin maruziyetinden sonra erken dönemde değişim transfüzyonları veya plazma değişimi yapılabilir.

Akut Arsenik Zehirlenmesi. Semptomatik bir hastada doğrulanmış bir maruz kalma öyküsü varsa, şelasyona laboratuvar onayı beklenmeden mümkün olduğunca erken başlanmalıdır.

Kas içi BAL, kritik olan hastalarda tercih edilen şelatördür. Süksimer ağızdan verilebilir, ancak kullanımı genellikle arsenik zehirlenmesinden kaynaklanan şiddetli gastroenterit nedeniyle sınırlıdır. d-Penisilamin yüksek yan etki profiline

sahiptir ve BAL veya süksimerden çok daha az etkilidir, bu nedenle sadece BAL veya süksimer bulunmadığında kullanılmalıdır (6).

Ciddi hastalarda labaratuvar sonuçları beklenmeden şelasyon tedavisi verilmelidir. Şelatörün uygulanmasının geciktirilmesi şelasyonun etkinliğini azaltır.

Şelasyon, arsin gazı maruziyetlerinde yararlı değildir. Arsin gazı zehirlenmesinde, eritrositlere sıkıca bağlı olan arsini uzaklaştırmak için exchange transfüzyonu, sürekli venovenöz hemodiyaliz ve plazma exchange kullanılmıştır.

Kronik Arsenik Zehirlenmesi: Kronik arsenik toksisitesinin tedavisi üriner arsenik düzeylerinin yükseldiği doğrulandıktan sonra semptomatik bir hastada başlanmalıdır. Süksimer ile oral şelasyon (DMSA) tercih edilen tedavidir ancak morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir. Dermatolojik belirtiler şelasyon ile gerilemez (7).

III. Kaynaklar

1. Lin, G., Yuan, L., Peng, X., Long, J., Wang, C., Bai, L., Lu, X., Dong, J., Liu, Y., Wang, Y., & Qiu, Z. (2019). Clinical characteristics and treatment of thallium poisoning in patients with delayed admission in China. *Medicine*, 98(29), e16471.
2. Liu, H., & Liao, G. (2021). Long-term misdiagnosis and neurologic outcomes of thallium poisoning: A case report and literature review. *Brain and behavior*, 11(3), e02032.
3. Zhong, Q., Qi, J., Liu, J., Wang, J., Lin, K., Ouyang, Q., Zhang, X., Wei, X., Xiao, T., El-Naggar, A., & Rinklebe, J. (2022). Thallium isotopic compositions as tracers in environmental studies: A review. *Environment international*, 162, 107148.
4. Nurchi, V. M., Djordjevic, A. B., Crisponi, G., Alexander, J., Bjørklund, G., & Aaseth, J. (2020). Arsenic Toxicity: Molecular Targets and Therapeutic Agents. *Biomolecules*, 10(2), 235.
5. Mochizuki H. (2019). Arsenic Neurotoxicity in Humans. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3418.
6. Garza-Lombó, C., Pappa, A., Panayiotidis, M. I., Gonsebatt, M. E., & Franco, R. (2019). Arsenic-induced neurotoxicity: a mechanistic appraisal. *Journal of biological inorganic chemistry: JBIC: a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry*, 24(8), 1305–1316
7. Mawia, A. M., Hui, S., Zhou, L., Li, H., Tabassum, J., Lai, C., Wang, J., Shao, G., Wei, X., Tang, S., Luo, J., Hu, S., & Hu, P. (2021). Inorganic arsenic toxicity and alleviation strategies in rice. *Journal of hazardous materials*, 408, 124751.

BÖLÜM-18

Alkol Zehirlenmeleri

Uz. Dr. Mustafa Ümit Can DÖLEK ¹

¹Ahmet Yesevi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı
umitcandolek@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2895-7472

Alkol zehirlenmeleri, etil alkol (etanol), metil alkol (metanol), etilen glikol ve izopropanol gibi alkollerin toksik etkileri sonucu meydana gelir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2018 yılında dünya genelinde 3 milyondan fazla ölüm alkol tüketimiyle ilişkilendirilmiştir. Bu ölümlerin yaklaşık 1,3 milyonu alkollü karışımların (örneğin metanol veya diğer toksik alkol içeren içecekler) tüketilmesi sonucu meydana gelmiştir. Ülkemizde de özellikle metanol zehirlenmelerine bağlı ölümler dönem dönem, düşük maliyetli içki elde edebilmek için yapılan, yasadışı içeceklerin tüketilmesine bağlı sıklıkla ortaya çıkmaktadır (1).

Alkollere bağlı zehirlenmelerde patolojik etkiler alkolün kendisine (etanol ve izopropanol) ya da toksik metabolitlerine (etilen glikol ve metanol) bağlı olabilir. Etanol ve izopropanol sarhoşluk ve gastrointestinal sistem tahrişlerine neden olurken, ciddi metabolik asidoz oluşturma eğiliminde değillerdir. Metanol ve etilen glikol ise hayatı tehdit eden çoklu organ hasarına ve metabolik asidoza neden olabilirler. Metanol, etilen glikol ve izopropanol toksik alkol olarak gruplanır.

I. Metanol zehirlenmeleri

Metanol; oral, inhalasyon ve dermal yolla çok az miktarda alımlarda bile ciddi zehirlenmelere yol açabilen metabolitleriyle oldukça toksik bir alkoldür. Oda sıcaklığında berrak, uçucu ve hafif tatlı bir tadı vardır. Metanol zehirlenmesi genellikle kazara veya kasıtlı olarak metanolün içilmesiyle oluşur. Damıtma ve fermantasyon hataları ile içecek kontaminasyonuna bağlı kazara salgın zehirlenmeler meydana gelebilir (2). Metanol içeren ürünler arasında cam temizleme suyu, antifrizi, karbüratör temizleyici, fotokopi makinesi sıvısı, parfümler, yiyecek ısıtma yakıtı ve diğer türden yakıtlar bulunur. Gelişmiş tedavi protokolleri uygulanmasına rağmen metanol zehirlenmelerinde mortalite ve morbidite yüksektir (3).

I. A. Patofizyoloji;

Emilim, Metabolizma ve Eliminasyonu

Metanol hızla gastrointestinal sistemden emilir ve dolaşıma karışır. Plazma pik konsantrasyonuna yaklaşık 30-60 dakika içerisinde ulaşır. Metanol, karaciğerde sıralı bir şekilde metabolize olur. Alkol dehidrogenaz, metanolün formaldehide oksidasyonundan sorumlu olan temel enzimdir. Formaldehidin formik asite dönüşümü aldehid dehidrogenaz tarafından kolaylaştırılır. Formik asit metabolizması, tetrahidrofolatın varlığına bağımlıdır ve 10-formil tetrahidrofolat oluşturarak karbondioksit ve suya metabolize olur. (Şekil-1)

Formaldehidin formik aside dönüşümü çok hızlıdır ve yarılanma ömrü 1-2 dakikadır. Serumda formaldehid birikimi görülmemektedir. Formik asitin insanlarda yarılanma ömrü 20 saate kadar uzayabilir. Metanol zehirlenmesi olan hastalarda, metanolün eliminasyonu doza bağlı olarak değişir. Yüksek konsantrasyonlarda, eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 24 saat olabilir, düşük konsantrasyonlarda ise 1-3 saat arasında olabilir. Metanol zehirlenmesi olan hastalarda formik asit eliminasyonu hemodiyaliz sırasında birinci düzen kinetiğine uygun olarak gerçekleşir ve plazma yarılanma ömrü 165 dakikadır. Formik asidin yavaş klirensi, formik asit ve protonların böbrekte sürekli klorür iyonlarıyla geri dönüşümüyle ilişkilendirilebilir ve formik asidin metanol ve kendi metabolizmasında sıfırıncı düzen kinetiğiyle paraleldir. Formik asidin uzun süreli varlığı, mesleki maruziyet ve zehirlenme durumlarında metanol maruziyetinin izlenmesi için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (4)

Zehrin etki mekanizması;

Metanol formaldehit ve daha sonra formik asite metabolize edilir. Formaldehitin kendisi potansiyel olarak toksiktir ancak hızlı şekilde metabolizma edildiği için vücut sıvılarında tespit edilemez. Formik asit daha yavaş metabolize edilir ve elimine etme hızı daha yavaş olduğu için vücutta birikir. Toksik etkiden formik asit sorumludur.

Metanol zehirlenmesine bağlı klinik bulgu ve belirtiler, maruziyet şekli, miktarı ve antidotu olan etanol ile alınması gibi birçok faktöre bağlıdır. Başlangıçta asidozdan formik asidin formik asit ve hidrojen iyonlarına ayrışması sorumludur. Oksidatif metabolizmanın engellenmesi, asidoz ile birleşerek laktat üretimine neden olur ve asidik durumu kötüleştirir. pH'nın azalması, özellikle merkezi sinir sistemine formik asidin geçişini kolaylaştırır. Formik asit, sitokrom oksidazı inhibe ederek adenosin trifosfat üretimini azaltır. Bu inhibisyon etkisi, asitik bir ortamda daha da güçlenir. Yani pH düştükçe, inhibisyon etkisi daha fazla artar. Bu ölümcül döngünün net etkisi, "hipoksi döngüsü" olarak adlandırılan, doku hipoksisine ve hücresel solunumun inhibisyonuna neden olur (4).

Görmeyle ilgili etkilerini koroid kapilleri aracılığıyla merkezi sinir sistemine rahatça geçen formik asit üzerinden retina ve retrolaminar optik sinir diskini hedef alarak yapar. Bu hücrelerde mitokondri ve sitokrom oksidaz düzeyleri düşüktür ve hipoksiye oldukça duyarlıdır. Mitokondriyal sitokrom oksidazın inhibisyonu, adenosin trifosfat üretiminin azalmasına ve miyelin kılıfının hasarına ve görme kaybına neden olur (5).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları ile otopsi sonuçları, özellikle putamen olmak üzere bazal

gangliyonların ödem ve nekrotik hasar belirtilerini, ayrıca subkortikal beyaz cevherde kanamaları ortaya koymuştur. MRG çalışmaları, bu bölgedeki hasarın yerel hücrel ödemden kaynaklandığını göstermiştir. Bu durum, formik asidin sitokrom oksidazı inhibe etmesi sonucu Na-K ATPaz pompasının başarısız olmasından kaynaklanmaktadır. Putamendeki hasarda ise, komşu beyaz cevher veya diğer bazal gangliyonlara kıyasla oksijen ve glukoz tüketim hızlarının daha yüksek olması nedeniyle, arteriyel hipotansiyon sonucunda gelişen iskemi veya formik asidin doğrudan toksik etkisi gibi mekanizmalar suçlanmaktadır (6).

I. B. Klinik bulgular ve Tanı

Metanol zehirlenmesinde erken dönemde klinik bulgular nonspesifiktir. İlk başvuruda sarhoşluk hali sık görülür, ancak metanol etanol kadar sarhoş edici etkiye sahip değildir ve ataksi, konfüzyon ve merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olabilir. Metanol toksisitesi ile ilişkili nörolojik semptomlar arasında baş ağrısı, vertigo, baş dönmesi ve nöbetler yer alır. Mukozal harabiyet nedeniyle bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem bulguları ilk başvuruda sık görülür. Klinik bulgular maruziyetten 12 ila 24 saat sonra görülebilir, çünkü metanol formik aside metabolize edilerek dokulara zarar verir (7). Formik asit oluşumuyla birlikte metabolik asidoza eşlik eden bulanık görme, çift görme, fotofobi, erken veya geç körlük ortaya çıkabilir. Retina ve optik sinir dokusu formik asitin toksik etkilerine özellikle hassastır. Görme bozuklukları hastaların %30-70'inde görülür (8).

Oküler toksisite, fotofobi, bulanık veya "kar alanı" görme gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Erken oftalmolojik bulgular arasında ışığa azalmış pupiller yanıt ve optik disk hiperemisi bulunur. Papilödem, nistagmus (seyrek) ve kalıcı hasar durumunda reaktif olmayan midriyazis de klinik bulgular arasında yer alır. Formik asit kaynaklı retina hasarından kaynaklanan bulanık görme genellikle geçicidir. Optik atrofi ve optik nöropati, görme geri kazanımı için kötü bir prognoz gösterir (4).

Toksik alkol zehirlenmesi şüphesi varsa rutin değerlendirmelere ek olarak metanol seviyeleri istenmelidir. Ancak serum metanol seviyeleri acil servislerde hızlı bir şekilde elde edilemeyebilir ve metanol maruziyetinin zamanlamasına bağlı olarak negatif sonuç hastalığı kesin olarak dışlamaz. Ayrıca serum metanol konsantrasyonunun klinik etkilerle korelasyonu bireysel varyasyonlar, toksik metabolitlerin seviyeleri, beraberinde alınan etanol veya diğer gıdalar gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Klinik semptomlar ve mortalite serum metanol seviyesinden ziyade metabolik asidozla daha yakından ilişkilidir. (Liu vd., 1998)

Dolayısıyla, aynı serum metanol konsantrasyonuna sahip iki hastanın klinik bulguları ve sonuçları önemli ölçüde farklı olabilir. Genellikle 20 mg/dL (200 mg/L) altında zirve metanol konsantrasyonları semptomsuz bireylerle ilişkilidir. Metanol seviyeleri 50 mg/dL (500 mg/L) üzerinde olduğunda ve eşlik eden artmış anyok açıkli metabolik asidoz varsa, ciddi zehirlenme durumunu gösterebilir. Tanı konulurken klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Klinik bulguların yanı sıra artmış anyon açıkli metabolik asidoz toksik alkol maruziyeti düşündürülebilir.

Anyon açığı şu formülle hesaplanır:

$$\text{Anyon açığı} = \text{Na}^+ - ([\text{HCO}_3^-] + [\text{Cl}^-])$$

Normal Anyon açığı değeri 8-12 mEq/L arasındadır. Albümin düşüklüğü, anyon açığı hesaplanırken yanıltıcı olabilir; Anyon açığı Figge denklemi kullanılarak düzeltilebilir:

$$\text{Düzeltilmiş Anyon Açığı} = \text{Anyon açığı} + (2.5 \times [44 - \text{ölçülen serum albumini}])$$

Toksisiteye maruziyetin zamanlamasına bağlı olarak, serum bikarbonat düzeylerindeki değişimler tanı koymada konsantrasyondaki mutlak değişimlerden daha faydalı olabilir. Eğer alternatif bir etiyoloji yoksa, azalan bikarbonat konsantrasyonu, toksik alkolün devam eden metabolizması sonucu organik asit metabolitlerinin birikimiyle ilişkilidir. Metanol metabolizması arttıkça, osmolal açık azalırken anyon açığı artar. (Kostic & Dart, 2003) Bu nedenle, toksik alkol zehirlenmesi şüphesi olan bir hastada, anyon açığı ve osmolal açık değerleri birlikte değerlendirilmelidir. (Şekil-2)

Serum osmolaritesi hesaplamak için en yaygın kullanılan formül aşağıdaki gibidir:

$$\text{Hesaplanan osmolarite (mOsm/L)} = 2\text{Na}^+ + (\text{BUN}/2.8) + (\text{glukoz}/18) + (\text{etanol}/4.6)$$

"Osmolar açık = ölçülen osmolalite (mOsm/kg)- hesaplanan osmolarite (mOsm/L)

Metanol zehirlenmesinin miyoglobininürik böbrek yetmezliğine yol açabilir. Şiddetli metanol zehirlenmesinin yaygın bir komplikasyonu nekrotizan pankreatittir (9). Ayrıca şiddetli metanol zehirlenmesinde ortalama eritrosit hacmi yükselir, bu muhtemelen genel hücresel şişmeye bağlıdır (10).

Klinik belirtiler sonrası ilk 24 saat içinde genellikle nörogörüntüleme normaldir. Metanol zehirlenmesi için en tipik bulgu, putamenin bilateral nekrozudur. Ancak bu bulgu metanol zehirlenmesine spesifik değildir. Bazal

gangliyon lezyonları, kanama veya kaudat nükleusta anormal görünüm özellikle serebral bulguları olan hastalarda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme de saptanabilir (11).

I. C. Yönetim

Metanol zehirlenmelerinin tedavisinde, standart stabilizasyon ve resüsitasyon uygulamalarının yanı sıra metabolik asidozu düzeltmek, toksik metabolitlerin oluşumunu önlemek, metanolün ve metabolitlerinin eliminasyonunu sağlamak temel prensiplerdir. Metanol çok hızlı emildiği için rutin olarak mide dekontaminasyonu yapmanın faydası yoktur. Eğer eşlik eden başka maddelerle zehirlenmeden şüpheleniliyorsa veya yutma vakasından hemen sonra başvuran hastalar için düşünülebilir. Aktif kömürün metanol zehirlenmelerinde faydası yoktur. Bir birey metanol ve etanolü birlikte aldıktan sonra başvurursa, metanolün metabolize olmasının engellenmesi olasıdır ve asidoz görülmeyebilir. Öncelik serum etanol konsantrasyonunu değerlendirmek, asidozun varlığını belirlemek ve metanol varlığını ölçmektir. Her iki durumda da serum metanol konsantrasyonu belirlendikten veya osmolar açık hesaplandıktan sonra, metanolün metabolize olmasının engellenmesi veya daha fazla eliminasyon için planlar yapılabilir. Bir hastanın muhtemel metanol aldığı için oftalmolojik belirtiler ve asidoz gibi bulguları olması durumunda öncelik, sodyum bikarbonat ile asidozu düzeltmek, folik asit vererek formik asit metabolizmasını karbondioksite dönüştürmeyi artırmaya çalışmak, metanolün formik asite ilerleyen metabolizmasını fomepizol veya etanol ile engellemek ve gerektiğinde metabolik anormalliklerin daha fazla düzeltilmesi için hemodiyalize almaktır. Tedavi serum metanol ölçüm sonuçları beklenmeden başlatılmalıdır (3).

Metabolik bozuklukların düzeltilmesi; Asidozun derecesi kötü prognozla ilişkili olduğu için pH değeri 7,3'ün altında olan durumlarda intravenöz sodyum bikarbonat çözeltisi verilerek asidoz normal aralığa (7,35-7,45) düzeltilmelidir. Özellikle alkol dehidrogenaz enzimi inhibe edilemediyse ve hala formik asit üretimi devam ediyorsa yüksek dozlarda sodyum bikarbonat verilebilir (12). Hemodiyaliz sırasında diyalizata bikarbonat eklenmesi de serum bikarbonat konsantrasyonunu düzeltmeye yardımcı olabilir, ancak asidozun düzeltilmesi için diyaliz beklenmemelidir. Asidozun düzeltilmesi, formik asit miktarını azaltır ve sadece genel asit-baz dengesini düzeltmekle kalmaz, aynı zamanda muhtemelen spesifik patofizyolojiyi etkileyerek sonucu iyileştirir.

Metanol metabolizmasının Engellenmesi

Fomepizol;

Fomepizol alkol dehidrogenazın güçlü bir inhibitörüdür. Maruziyetten hemen sonra fomepizol uygulandığında toksik metabolitlerin oluşumunu önler veya azaltır. Bu hepatik metabolizmanın inhibisyonu, metanolün önemli ölçüde eliminasyon hızının azalmasına neden olur. Metanol alımından hemen sonra fomepizolün mümkün olan en kısa sürede uygulanması, formik asit üretimini önlemek için önemlidir (13).

Fomepizol kullanımı için önerilen endikasyonlar;
Belgelenmiş plazma metanol konsantrasyonu ≥ 20 mg/dL

veya

Metanol maruziyeti öyküsü ve >10 mOsm/L ozmolar açık

veya

Metanol maruziyeti için güçlü klinik şüphe ve aşağıdakilerden en az ikisi:

1. Arteriyel pH <7.3
2. Serum bikarbonat seviyesi <20 mEq/L (mmol/L)
3. Osmolar açık >10 mOsm/L

Fomepizol yükleme dozu 15 mg/kg IV ardından idame 48 saate kadar her 12 saatte bir 10 mg/kg IV, 48 saat sonra her 12 saatte bir 15 mg/kg olarak uygulanır. (Tintinalli J., t.y.)

Fomepizol tedavisi sırasında hemodiyaliz sıklıkla uygulanır ve olgu raporları hemodiyalizle önemli miktarda antidotun uzaklaştırıldığını göstermektedir. Hemodiyaliz alan hastalarda idame dozu verilirken doz ayarlaması gerekir. Gebelerde ve emzirenlerde fomepizol kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Fomepizole pirazol bileşiklerine bilinen aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalara uygulanmamalıdır. Fomepizolün eliminasyonu karaciğerde olur (14).

Etanol; Etanol, metanolün alkol dehidrogenaz enzimine göre yaklaşık 10 kat daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir. Bu nedenle, etanol, alkol dehidrogenazın reseptör bölgelerini işgal ederek metanolün toksik metaboliti olan formik aside dönüşümünü yarışmalı bir şekilde inhibe eder. Etanolün doz ayarlaması oldukça zordur. Yükleme dozu 0.6-0.7 g etanol/kg'dır.

Başlangıçta, serum etanol konsantrasyonu yakından izlenmeli (örneğin, her 1-2 saatte bir) ve serum konsantrasyonunun terapötik aralıkta, yani 100-150 mg etanol/dL aralığında kalmasını sağlamak için kontrol edilmelidir. İdame dozu yaklaşık olarak saatte 110 mg etanol/kg (1.4 mL %10 etanol/kg/saat) olarak kabul

edilir. Gerçek doz, alkolsüz içki tüketmeyenler için 66 mg etanol/kg/saat (0.8 mL %10 etanol/kg/saat) ile alkol bağımlıları için 154 mg etanol/kg/saat (2.0 mL %10 etanol/kg/saat) arasında değişir. (Donald G. Barceloux 2002, t.y.) İntravenöz yöntemle etanol yükleme dozu 8 ml/kg 10% etanol ardından idame dozu saatte 1-2 ml/kg 10% etanol olacak şekilde verilir. Karışım 100 ml %100 etanolü 900 ml %5 dekstroz çözeltisine ekleyerek hazırlanabilir. Diyaliz sırasında doz ikiye katlanır (15).

Fomepizolün etanole göre kullanımı daha kolay ve etki süresi daha uzundur. Etanolün dozajı karmaşık olup, reçete, formülasyon ve uygulama hatalarına yol açma riski vardır. Fomepizol merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olmaz, bu yüzden merkezi sinir sistemi depresan etkisi olan diğer maddeleri kullanan bir hastanın değerlendirilmesini karmaşıkleştırmaz. Etanol çocuklarda hipoglisemiye yol açabilir, kötüye kullanım öyküsü olan hastaların tedavisini karmaşıkleştirebilir, bağımlılığa neden olabilir ve vasküler hasara yol açabilir. Ayrıca, disülfiram, metronidazol veya klorpropamid kullanan bir hastaya etanol uygulandığında yüz kızarması ve hipotansiyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Etanol, hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve özellikle son zamanlarda gastrointestinal ülser öyküsü olan hastalarda oral yol tercih edilmemelidir. Fomepizole ulaşamadığında ya da fomepizol kullanımının kontraendike olduğu durumlarda etanol kullanılabilir (17).

Hemodiyaliz asidozun düzeltilmesi, metanol ve formik asidin uzaklaştırılması için hemodiyaliz rutin olarak kullanılmaktadır. Hemodiyaliz endikasyonları; önemli metabolik asidoz (pH 7,25-7,30), görme bozuklukları, yoğun destekleyici tedaviye rağmen kötüleşen vital bulgular, böbrek yetmezliği veya konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen elektrolit dengesizliğidir. Buna ek olarak, geleneksel bir hemodiyaliz endikasyonu, serum metanol konsantrasyonunun 50 mg/dL (500 mg/L) veya daha yüksek olmasıdır. Bu konsantrasyon genellikle hemodiyaliz için bir gösterge olarak kullanılır (18).

Folinik asit, folik asidin indirgenmiş formudur. Organizmada hızla tetrahidrofolik asit türevlerine dönüştürülür ve vücuttaki folatın temel biyoaktif ve depolama formları haline gelir. Folinik asit, metabolik indirgeme gerektirmediği için folik asidin tercih edilen formudur, ancak folinik asit mevcut değilse folik asit uygun bir alternatiftir. Metanol zehirlenmesinde, yüksek dozlarda folat veya folik asit, formik asidin karbondioksit ve suya parçalanmasını kolaylaştırabilir. Teorik olarak, folat depolarının artması, formik asidin detoksifikasyonunu hızlandırmalı ve birikerek son organ hasarına neden olmasını önlemelidir (18). Önerilen dozlama, her 4 ila 6 saatte bir intravenöz olarak 1 miligram/kg'lık (en fazla 50 miligram) bir dozdur (19).

I. D. Prognoz Hastalar genellikle hızlı teşhis ve tedavi edilirse iyileşir. Retinal toksisite ve bazal gangliyon toksisitesi kalıcı semptomlara neden olabilir. Hastalar geç başvurdıklarında veya teşhis zamanında alamadıklarında ciddi mortalite ve morbidite riski yüksektir. Şüpheli metanol alımı olan bir hastanın aynı kriterlere göre 12 saat boyunca gözlem altında tutulması gerekmektedir. Metanole spesifik belirtiler ve semptomlar gösteren hastalar yoğun bakım ortamına yatırılmalıdır. Hemodiyaliz veya yoğun bakım hizmeti sunamayan tesislerde görülen hastalar, durumları yeterince stabil ise, mümkün olan en kısa sürede bu hizmeti sunabilen kurumlara sevk edilmelidir. İntihar eğiliminde olan hastalar, durumları düzeldikten ve taburcu edilmek üzere olduğunda, psikiyatrik değerlendirme almalıdır.

II. Etilen glikol zehirlenmeleri

Etilen glikol, renksiz, kokusuz ve tatlı bir sıvıdır. Bu madde, koruyucu madde, hidrolik fren sıvısı bileşeni, köpük stabilizatörü, kimyasal sentez için bileşen olarak kullanılır ve en yaygın olarak otomotiv soğutucusu (antifriz) olarak kullanılır. Etilen glikol zehirlenmesinin klinik özellikleri sarhoşluk, bilinç değişikliği, şiddetli metabolik asidoz, oksalat kristalüri ve akut böbrek yetmezliğidir. Ciddi vakalarda hipokalsemi, çoklu organ yetmezliği ve ölüm meydana gelir. Mortalite ve morbiditeyle alakalı yeterli veri bulunmamaktadır (20).

II. A. Patofizyoloji

Etilen glikol sindirim sisteminde hızla emilir; ancak ciltten ve solunum yoluyla emilimi çok sınırlıdır. Etilen glikolün serumdaki pik konsantrasyonu maruziyetten 1-4 saat sonra ortaya çıkar. Etilen glikolün düşük buhar basıncı, oda sıcaklığında toksikolojik olarak anlamlı miktarda buhar maruziyetini imkânsız kılar. Etilen glikol, yüksek oranda suda çözünebilen ve tüm dokulara eşit ve nispeten hızlı bir şekilde dağılan bir maddedir. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 0.5-0.8 L/kg'dır (21).

Etilen glikolün ardışık olarak glikoaldehit, glikolik asit, glioksilik asit ve oksalik aside okside edilir. Hem etanol hem de fomepizol, farklı mekanizmalarla bu yolakta rekabetçi olarak bu adımı inhibe ederek etilen glikolün serum içindeki eliminasyon yarılanma ömrünü uzatır. Etilen glikolün metabolizmasındaki hız kısıtlayıcı adım, glikolik asid oksidaz enzimiyle glikolik asitin glioksilik asite dönüşümüdür (Şekil-3). Etilen glikol metabolizmasında nikotinamid-adenin dinükleotidin (NAD) nikotinamid-adenin dinükleotidin hidrojene (NADH) dönüşümünü gerektirir. NAD/NADH oranının azalması, pirüvatın laktata dönüşümünü artırarak laktik asidoza yol açar. Bu nedenle, artmış anyon açıklı

metabolik asidozun temel nedeni, öncelikle glikolik asidin oluşumu ve daha az ölçüde laktik asidin oluşumudur (22).

Glikoksilik asitin küçük bir kısmı hızlı bir şekilde oksalata metabolize edilir ve kalsiyum ile birleşerek kalsiyum oksalat kristallerini oluşturur. Bu kristaller, başlıca böbrek tübüllerinde olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinde görülür (23).

Etilen glikol, zehirlenmeyle ilişkili başlangıçta sarhoşluk hissi oluşturur. Glikolaldehitler, glikolik asit ve glioksilik asit doğrudan merkezi sinir sistemi depresyonuna katkıda bulunabilir (24). Etilen glikolün ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir, bu nedenle sürekli stupor veya koma, muhtemelen bir metabolik ensefalopatiye (asidoz, elektrolit dengesizliği, hipoksemi) ve serebral ödeme bağlı olarak ortaya çıkar. Hipokalsemi nöbet gelişimine katkıda bulunabilir (25)

Etilen glikol zehirlenmesinin klasik patolojik bulguları akut tübüler nekroz ve böbreklerde kalsiyum oksalat kristallerinin varlığıdır. Ciddi etilen glikol zehirlenmeleri genellikle geri dönüşümlü oligürik veya anürik böbrek yetmezliği oluşturur. Kalsiyum oksalat kristallerinin proksimal renal tübül epitelyumuna birikmesi, böbrek yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunur, ancak etilen glikolün sadece küçük bir kısmı oksalata dönüşür. Kalsiyum oksalat kristallerinin birikmesi aynı zamanda hidronefroza yol açar. Bununla birlikte, oksalat kristallerinin oluşumu, etilen glikol zehirlenmesinden kaynaklanan böbrek toksisitesini tamamen açıklamaz (26). Böbrek toksisitesinin diğer önerilen mekanizmaları doğrudan sitotoksisiteyi içerir. Böbrek toksisitesinin tam mekanizması net olmamakla birlikte, etilen glikolün toksik metabolitleri muhtemelen öncelikle proksimal tübülerde akut tübüler nekrozun gelişimine katkıda bulunur (20).

II. B. Klinik bulgular ve Tanı

Etilen glikolün toksik etkisi için 3 aşama tanımlanmıştır.

1-Nörolojik Bulgular

2-Kardiyopulmoner Bulgular

3-Renal Bulgular

Etilen glikol zehirlenmesinde teorik olarak belirlenen aşamaların klinik uygulamada büyük değişkenlikler gösterebildiği ve aşamaların bazen birbirine karışabileceği unutulmamalıdır. Ölüm herhangi bir aşamada görülebilir. Maruziyetten saatler sonra başvuran hastalar solunum sıkıntısı, böbrek yetmezliği

veya koma halinde olabilirler. Her aşamanın şiddeti ve klinik seyri maruz kalınan etilen glikol miktarı, eş zamanlı etanol tüketimi, tıbbi müdahalenin zamanlaması gibi birçok faktöre bağlıdır. Başvuruda kötü prognoz göstergeleri hiperkalemi, ciddi metabolik asidoz, renal yetmezlik ve nöbetlerdir. Nöbetler mortalite için kötü prognoz göstergesidir (27).

Etilen glikol zehirlenmesinin akut nörolojik aşaması, maruziyetten 30 dakika ila 12 saat arasında gelişen öfori ve sarhoşluk hali ile kendini gösterir. Etilen glikol metabolizması ilerledikçe metabolik asidoz şiddetlenir ve merkezi sinir sistemi depresyonu artar. Genellikle bu etkilerin 4 saat içinde ortaya çıkması beklenir ancak eğer aynı zamanda etanol alındıysa, etanol dozuna bağlı olarak klinik belirtiler gecikebilir. Daha ciddi zehirlenme durumlarında, bilinç değişikliği koma seviyesine ilerler ve bu duruma hipotoni ve hiporefleksi eşlik eder. Daha seyrek olarak nöbetler ve menenjit gibi belirtiler de görülebilir. Serebral ödemin ve merkezi sinir sistemi depresyonunun sitotoksik hasar ve kalsiyum oksalat birikimine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Ek nörolojik belirtiler arasında nistagmus, ataksi, oftalmopleji ve miyoklonik kasılmalar bulunur. Etilen glikol zehirlenmesi maruziyetinin 5-20 gün sonrasında geç nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Bu bulgular genellikle II, V, VII, VIII, IX, X ve XII. kranial sinirlerin etkilendiği olgularda görülür (28). Özellikle bol miktarda etilen glikol (>100 mL) alımından sonra bilateral yüz sinir felci sıkça gözlenir (29). Görüntülemelerde bilgisayarlı tomografide herhangi bir bulgu saptanmazken, manyetik rezonans görüntüleme kalsiyum oksalat kristallerinin birikimine bağlı lokal infiltrasyonu gösterebilir (30).

Kardiyopulmoner aşama, maruziyetten 12-24 saat sonra ortaya çıkar. Bu aşamada, metabolik asidoza bağlı olarak taşipne ve taşikardi gelişebilir. Ayrıca, Pulmoner ödem ve Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) ile hipoksi meydana gelebilir (31). Dokularda glikolat ve oksalat kristali birikimi, kalp yetmezliği, akut akciğer hasarı ve miyozit gibi çoklu organ sistem yetmezliğine yol açar (32). Eğer herhangi bir aşamada hipokalsemi varsa, QT aralığının uzamasına, miyokard depresyonuna ve disritmilere neden olabilir. Çoğu ölüm bu aşamada meydana gelir.

Renal aşama, genellikle maruziyetten 24-72 saat sonra gecikmeli olarak ortaya çıkar ve ciddi etilen glikol zehirlenmesinin en yaygın ciddi komplikasyonudur. Proksimal tübüllerde kalsiyum oksalat kristali birikimi nedeniyle böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu sıklıkla hemodiyaliz gerektirir ve bazı durumlarda maruziyetten sonra aylarca devam edebilir. Etilen glikol zehirlenmesini takiben genellikle böbrek fonksiyonu

normale döner, ancak bazen böbrek hasarı kalıcı olabilir. Uzun süreli hemodiyaliz nadiren gereklidir (27).

Etilen glikol için en iyi tanı testi etilen glikol seviyesinin ölçülmesidir. Etilen glikol düzeyi 20 mg/dL'den fazla ise zehirlenmeyi düşündürür. Ancak geç başvurularda etilen glikolün metabolize olup serumda düşük seviyelerde görülebileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda genellikle metabolik asidoz gelişir. Metabolik asidozun şiddeti, etilen glikol konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olmamakla birlikte, etilen glikol alımından sonra 72 saat içinde serum kreatinin seviyesindeki artışla ilişkilidir. Etilen glikol diğer alkollere göre nispeten daha az osmolar açığa çıkarabilir. Artmış bir osmolar açığa etilen glikol alımını düşündürülebilir, ancak normal bir osmolar açığa etilen glikol zehirlenmesini dışlamaz. Yükselmiş glikolik asit ve düşük bikarbonat konsantrasyonları, toksik metabolitlerin etkisini yansıttığı için zehirlenmenin ciddiyetini, serum etilen glikol konsantrasyonundan daha iyi gösterir.

Antifrizlerin içerdiği sodyum fluoresin, idrarda *Wood* floresan yöntemiyle tespit edilebilir. Ancak, tüm etilen glikol ürünleri fluoresin içermez ve dolayısıyla idrarda tespit edilemeyebilir. Ayrıca, teknik faktörler bu tespiti etkileyebilir ve yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Etilen glikol zehirlenmesi olan hastaların yaklaşık yarısında idrarda kalsiyum oksalat kristalleri görülebilir. Bu kristaller genellikle hippurat kristalleriyle karıştırılabilir. Kalsiyum oksalat kristalleri, zehirlenmeden sonra 4 ila 6 saat içinde ortaya çıkar ve özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun süre kalabilir (33).

II. C. Yönetim

Etilen glikol zehirlenmelerinin yönetim prensipleri birçok yönüyle metanol zehirlenmelerine benzerdir. Etilen glikol gastrointestinal sistemden hızla emilir, bu nedenle barsak dekontaminasyonu faydası yoktur. Eğer eşlik eden başka maddelerle zehirlenme şüphesi varsa veya hasta maruziyetten hemen sonra başvurmuşsa gastrointestinal dekontaminasyon düşünülebilir. Metabolik asidozun (pH <7.2) sodyum bikarbonat ile düzeltilmesi, etilen glikolün idrarla atılımını artırabilir ve kalsiyum oksalat tarafından indüklenen akut böbrek hasarının gelişimini geciktirebilir. Toksik metabolitlerin gelişimini önlemek için mümkün olan en kısa sürede fomepizol ile alkol dehidrogenaz blokajı sağlanmalıdır. Fomepizol mevcut değilse etanol tedavisi kullanılabilir ancak rutin kullanımı önerilmez. Fomepizol, yükleme dozu 15 mg/kg intravenöz olarak 30 dakika süreyle verilir ve ardından 12 saatlik aralıklarla 10 mg/kg intravenöz olarak 30 dakika süreyle idame dozu uygulanır. Alternatif olarak, etanol 10 mL/kg, %10 oranında intravenöz olarak verilir ve etanol seviyesini 100-150

mg/dL (22-33 mmol/L) aralığında tutmak için saatte 100 mg/kg şeklinde uygulanır. Gebelerde ve pediatrik popülasyonda kullanımıyla alakalı çok az veri vardır. Gebelerde 1. trimesterde alkol kullanımı organogeneze etki edebilir. Çocuklarda hipoglisemi gelişimi için dikkatli olunmalıdır.

Serum etilen glikol konsantrasyonunun 50 mg/dL'nin üzerinde olması, yoğun destek tedaviye rağmen kötüleşen vital bulgular, belirgin metabolik asidoz (pH <7,25-7,30), geleneksel tedaviye yanıt vermeyen böbrek yetmezliği ve elektrolit bozuklukları durumunda hemodiyaliz gerekir (34).

Etilen glikol zehirlenmesinde, glisilatın glisilin ve α -hidroksi- β -ketoadipik asit gibi zararsız maddelere çevirmek amacıyla piridoksin, tiamin ve magnezyum kullanılabilir. Magnezyum, tek seferlik olarak intravenöz yolla 2 gram magnezyum sülfat şeklinde verilir. Tiamin ve piridoksin ise yüksek dozlarda uygulanır: tiamin intravenöz yolla 100 miligram ve piridoksin intravenöz yolla 50 ila 100 miligram uygulanır (35).

II. D. Taburculuk

Etilen glikol zehirlenmesi olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Erken dönemde hemodiyaliz açısından değerlendirilmelidirler. Hemodiyaliz imkânı yoksa hemodiyaliz olan kuruma sevki sağlanmalıdır. Etilen glikol konsantrasyonu düşük olan ve belirtileri olmayan hastalar taburcu edilebilir. Psikiyatrik sorunları veya kendine zarar verme ihtimali olan hastalar için psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Tüm zehirlenmeler olduğu gibi etilen glikol zehirlenmelerinin de bildirimi zorunludur.

III. İzopropanol zehirlenmeleri

İzopropanol, açık renkte, renksiz ve yanıcı bir sıvıdır. Hafif bir acı tada sahiptir ve kokusu etanol ile aseton karışımını anımsatır. Endüstride yaygın olarak çözücü ve dezenfektan olarak kullanılır. Aynı zamanda birçok cilt ve saç ürünü, mücevher temizleyicileri, deterjanlar, boya incelticileri ve buz çözücülerinde bulunur. Zehirlenme genellikle yutma sonucunda meydana gelir, ancak kötü havalandırılan alanlarda veya alkol banyosu sırasında inhalasyon veya dermal temas yoluyla da gerçekleşebilir. İzopropanol merkezi sinir sisteminin güçlü bir depresanıdır. Aynı konsantrasyonda etanolden daha fazla sarhoşluk yapar. Alkol bağımlıları tarafından sıklıkla alternatif bir zehirleyici madde olarak kullanılır (36).

III. A. Patofizyoloji

Diğer toksik alkol türleri gibi, izopropanolün emilimi hızlıdır ve yutma sonrası yaklaşık %80'i 30 dakika içinde emilir. Genellikle, izopropanolün kan seviyeleri maruziyetten sonra 30 dakika ile 3 saat arasında zirve yapar. Emilen izopropanolün yaklaşık %80'i karaciğerde metabolize edilir. İzopropanol karaciğerde alkol dehidrogenaz enzimi aracılığıyla asetona parçalanır. Şekil-4 İzopropanolün yarılanma ömrü 3 ila 7 saattir. İzopropanol ile etanol tüketildiğinde, izopropanolün yarılanma ömrü artar çünkü etanol, izopropanole kıyasla alkol dehidrogenaz ile daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Bununla birlikte, asetonun yarılanma ömrü 22 saattir ve öncelikli olarak böbrekler aracılığıyla atılır (36).

İzopropanol, toksik etkilerini asetondan ziyade metaboliti olan izopropanol aracılığıyla gerçekleştirir. İzopropanolün toksisitesi merkezi sinir sistemi depresyonuna, solunum sistemi baskılanmasına ve hipotansiyona neden olan beyin sapı depresyonuna neden olur. İzopropanol toksisitesinin belirgin özellikleri ketozis ve asidoz olmadan artmış osmolar açıklıktır (37). Periferik vazodilatasyon veya azalmış kalp inotropisi hipotansiyona katkıda bulunabilirken, sinüs taşikardisi hipotansiyona karşı kompensatuvar bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Periferik vazodilatasyon ve merkezi sinir sistemi depresyonu aynı zamanda hipotermiye de yol açabilir. İzopropanol ayrıca mukozal yüzeyleri tahriş ederek gastrointestinal bozukluklara neden olabilir.

III. B. Klinik bulgular ve Tanı

En sık görünen klinik bulgu merkezi sinir sistemi depresyonudur. Mukozal harabiyet nedeniyle bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem bulguları ilk başvuruda sık görülür. Alkol alımından sonra belirtiler genellikle 30 ila 60 dakika içinde ortaya çıkar. Etkilerin en yoğun olduğu zaman ise birkaç saat sonra gerçekleşir ve bu belirtiler uzun süre devam edebilir. Belirtiler, halsizlik veya uyuklama, sersemlik ve koma şeklinde değişebilir. Diğer yaygın nörolojik etkiler arasında hiporefleksi, hipotoni, ataksi ve baş ağrısı bulunur. Nöbetler zaman zaman bildirilmiştir. Hem miyozis hem midriyazis yapılabilir (38).

En sık görülen metabolik etki artmış osmolar açıklık, ketonemi ve ketonüridir. Rabdomiyoliz, hemoliz, hepatik disfonksiyon ve hepatomegali gibi diğer komplikasyonlar bildirilmiştir. Oligüri, akut renal tübüler nekroz, yüksek kan üre azotu (BUN) veya kreatinin gibi belirtilerle akut böbrek hasarı kanıtları da olabilir. Rabdomiyoliz, hemoliz ve hipotansiyon, böbrek hasarına katkıda bulunabilir.

Akut, bilinmeyen bir alım sonrası, toksik alkol konsantrasyonlarını ölçmek en iyi tanı testleri olacaktır. Ancak, bu konsantrasyonlar genellikle gaz

kromatografisi-kütle spektrometrisi yöntemiyle ölçülür, bu nedenle çoğu hastanede bu testler bulunmamaktadır (39). Diğer toksik alkol türlerinin aksine, izopropanol alımı ketozis ile uyumlu laboratuvar sonuçlarına neden olur, ancak belirgin bir metabolik asidoz görülmez ve serum glukoz seviyesi normaldir. İzopropanol zehirlenmelerinde asetonun metabolizmasında ketonla sonlanması diğer toksik alkollerden ayrı olarak metabolik asidoz gelişmemesinin nedenidir. Bununla birlikte izopropanol zehirlenmelerinde başvuru anında artmış osmolar açıklık görülebilir. Serumda izopropanolün 1 mg/dL artışı serum osmolalitesinin 0.17 mOsm/kg artışına neden olabilir (40).

III. C. Tedavi

İzopropanol alımının tedavisi genellikle destekleyici tedavi yeterlidir. Bilinen hızlı emilim nedeniyle gastrik boşaltma veya aktif kömür kullanımı sınırlıdır. Erken başvuran ve ek zehirlenmelerden şüphelenilen hastalarda düşünülebilir. Diğer toksik alkol zehirlenmelerinin aksine, alkol dehidrogenaz inhibitörleri kullanılmamalıdır çünkü metabolitler herhangi bir asidoz veya önemli organ toksisitesi ile ilişkili değildir. Fomepizol tedavisi izopropanolün eliminasyon süresini uzatır ve sarhoşluk dönemini uzatır. Kronik alkolizme bağlı olarak malnütrisyon endişesi varsa, tiamin, folik asit ve bir multivitamin başlanabilir.

Hemodiyaliz genellikle toksinin uzaklaştırılması için endike değildir, ancak eğer bir hastada dirençli hipotansiyon ve laktik asidoz mevcutsa veya serum izopropanol konsantrasyonu 500 mg/dL'den fazlaysa düşünülebilir. İzopropanolün hızlı emilimi nedeniyle, alımın ardından 6 saat içinde koma gelişmeyen hastaların ekstrakorporeal toksin uzaklaştırma ihtiyacı olası değildir. Genel olarak, diyaliz ihtiyacı oldukça nadirdir.

III. D. Taburculuk

İzopropanol'ün hızlı emilimi nedeniyle, alımın ardından 6 saat geçtikten sonra stabil ve uyanık olan hastaların önemli komplikasyonlar geliştirme olasılığı düşüktür ve klinik olarak sarhoşluk belirtileri olmadığı sürece takip edilerek acil servisten taburcu edilebilirler. Tüm zehirlenme vakalarının bildirimi zorunlu olduğu unutulmamalıdır. İntihar amaçlı alımlarda psikiyatri görüşü alınması gerekmektedir.

IV. Etanol zehirlenmeleri

Etanol yaygın şekilde kötüye kullanılan renksiz uçucu bir sıvıdır. İçki olarak tüketilebilir. Ayrıca, günlük hayatta kolonya, parfüm ve dezenfeksiyon amacıyla da kullanılabilir. Akut etanol zehirlenmelerinde, ölüm riski veya sağlık sorunları

genellikle doğrudan etanolün toksik etkilerinden ziyade, ikincil yaralanmalardan kaynaklanır. Ölüm aspirasyon ya da solunum depresyonu nedeniyle gelişir. Etanol, zehirlenme durumunda solunum baskılanmasına, hipotermiye, hipoglisemiye ve diğer yan etkilere neden olabilir.

IV. A. Patofizyoloji

Alınan etanolün çoğu ince bağırsaktan az bir kısmı da mideden emilir. Plazenta dahil tüm vücuda eşit olarak dağılır. Vücuda alınan ve dolaşıma geçen alkolün %90'ı, ortalama saatte 15-20 mg/dL karaciğerde metabolize edilir. Alkolün %2 ila %10'u ise akciğerler, idrar ve ter yoluyla atılırken, çoğu aldehit dehidrogenaz aracılığıyla hepatositlerde hızla asetaldehite metabolize olur (Şekil-5). Aşırı alkol tüketimi, alkolün vücutta birikmesine ve zehirlenme belirtilerine neden olur. Bu durum, diğer alkol eliminasyon sistemlerinin (özellikle mikrozomal etanol oksidasyon sistemi) alkolü asetaldehide dönüştürme reaksiyonundan kaynaklanır. Asetaldehit daha sonra hızla aldehit dehidrogenaz aracılığıyla karbondioksit ve suya dönüştürülür. Tüm bu reaksiyonlar sonucunda serbest radikaller oluşur ve özellikle nörolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler ve solunum düzeylerinde hasara neden olabilir.

Etanol, merkezi sinir sistemindeki etkilerini γ -aminobütirik asit (GABA) reseptörlerini artırarak ve aynı zamanda uyarıcı N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörlerini bloke ederek gerçekleştirir. Fazla miktarda etanolün metabolizması, NADH/NAD⁺ oranını artırır, bu durum piruvat'ın laktata dönüşmesine neden olur, piruvatı glukoneojenez yoluyla uzaklaştırılır (41). Kronik bir alkolik, aniden etanol veya gıda şeklinde kalori tüketmeyi bıraktığında, vücut alternatif yakıt kaynakları kullanır ve yağ dokusunu parçalamaya başlar. Yağ asitlerinin bu metabolizması ketoasidoz ile sonuçlanabilir.

IV. B. Klinik bulgular ve Tanı

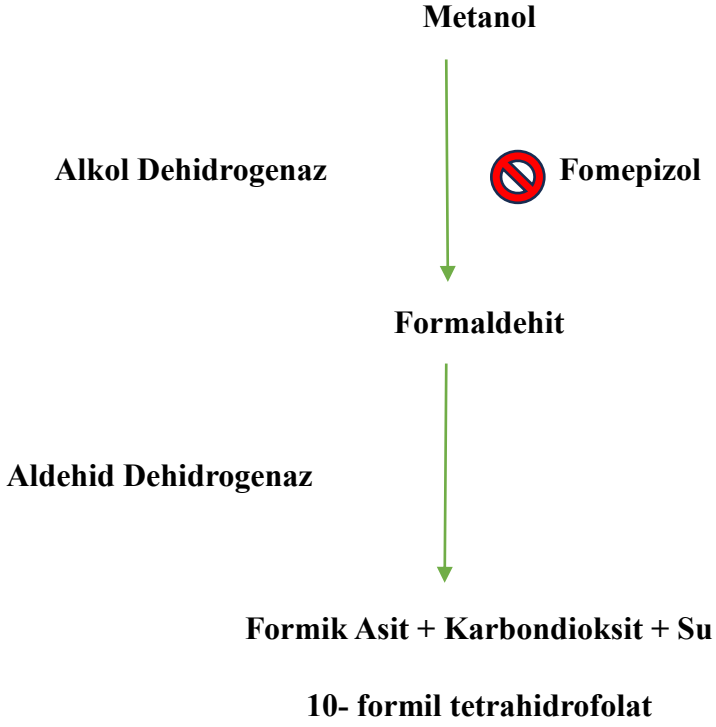
Alkolün etkileri, kandaki alkol konsantrasyonu yanı sıra bireysel faktörlere (vücut ağırlığı, cinsiyet, yaş), içilen miktar, içkinin alkol yüzdesi, aç veya tok karınla alınması, alkol alırken tüketilen yiyecekler ve genetik faktörlere bağlı olarak değişebilir. Alkol hafif konfüzyondan ciddi koma haline kadar geniş bir yelpazede etkilere neden olabilir. Etanolün temel klinik özelliği sarhoşluk halidir. Önce öfori veya ajitasyon belirtileri başlayabilir. Şiddetlenerek konuşma bozuklukları, nistagmus, ataksi ve azalmış motor koordinasyon gibi belirtilere yol açabilir. Aşırı tüketim sonucunda ciddi solunum depresyonu gelişebilir (41). Ayrıca, alkol periferik vazodilatasyona neden olarak yüzde kızarma, hipotansiyon, refleks taşikardi ve ciltte sıcaklık artışına yol açabilir. Bununla

birlikte alkolün neden olduğu hipotansiyon genellikle hafif ve geçicidir. Nörolojik depresyonla birlikte mide bulantısı ve kusma gibi belirtiler de ortaya çıkabilir. Aşırı bira tüketimi sonucu diyabetes insipidus tablosu gelişebilir. Kronik alkol tüketimi, karaciğerin amonyak metabolizmasının bozulmasına ve hepatik ensefalopati ile birlikte tiamin metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak Wernicke-Korsakoff sendromu gibi tipik komplikasyonlara neden olabilir.

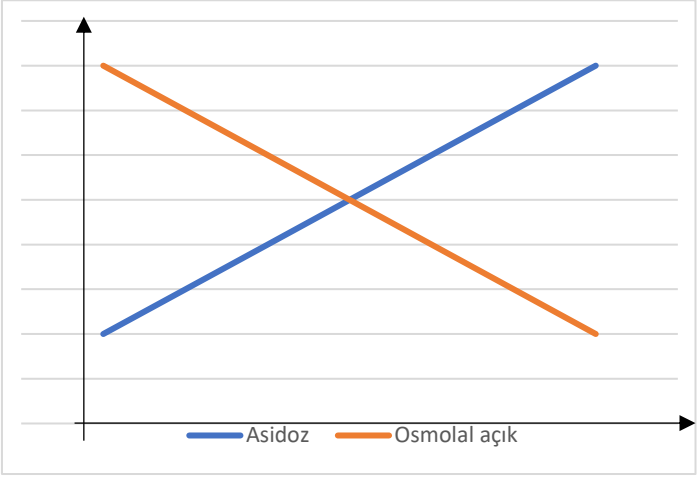
Alkol zehirlenmesi tanısı DSM 5 tanı kriterlerine göre, klinik olarak anlamlı olan bulguların varlığına dayanır. Bu kriterler arasında, konfüzyon, koordinasyon bozukluğu, dengesiz yürüyüş, nistagmus gibi fizyolojik belirtilere ek olarak, davranışsal veya psikolojik değişiklikler, konjunktival enjeksiyon, bozulmuş dikkat veya hafıza, sersemlik ve hatta koma da yer alır. Bilinç bulanıklığı ile başvuran hastalardan parmak ucu kan şekeri ve etanol seviyeleri görülmelidir. Bilinç durumu açılmayan ya da kötüleşen hastalarda diğer nedenler araştırılmalıdır. Osmolar açığının en sık sebebi etanol zehirlenmesidir, artmış anyon açıklı metabolik asidoz etanol zehirlenmelerinde beklenmez.

IV. C. Tedavi

Tedavi, sarhoşluk hali bitene kadar gözlemektir. Alkolle birlikte madde alımı, intihar, cinayet ve travma vakaları sıkça görülür. Taburculuk öncesi, altta yatan zihinsel sağlık bozukluğu nedeniyle daha fazla bakım veya hastaneye yatış gerektiren durumlar (örn. intihar veya cinayet ideasyonu) için yeniden değerlendirme yapılmalıdır. Eşlik eden diğer zehirlenme ve travma durumları göz ardı edilmemelidir. Hipoglisemi, IV dekstroza 0,5-1 gram/kg ile tedavi edilmelidir. Uzun süreli sürdürülen IV karbonhidrat tedavisi, akut Wernicke ensefalopatisi gibi durumları tetikleyebilir, ancak tek doz IV glukozun bu sendromu oluşturduğuna dair kanıt yoktur. Alkol almış hastalarda vitamin eksikliği sıklığı düşüktür ve intravenöz vitamin içeren sıvıların rutin kullanımı gereksizdir (35). Wernicke ensefalopatisi, anormal mental durum, ataksi ve nistagmus gibi belirtilerle karakterizedir ve normal diyetine dönülene kadar günde 100 miligram tiamin tedavisi gerektirir.



Şekil-1 Metanol metabolizması



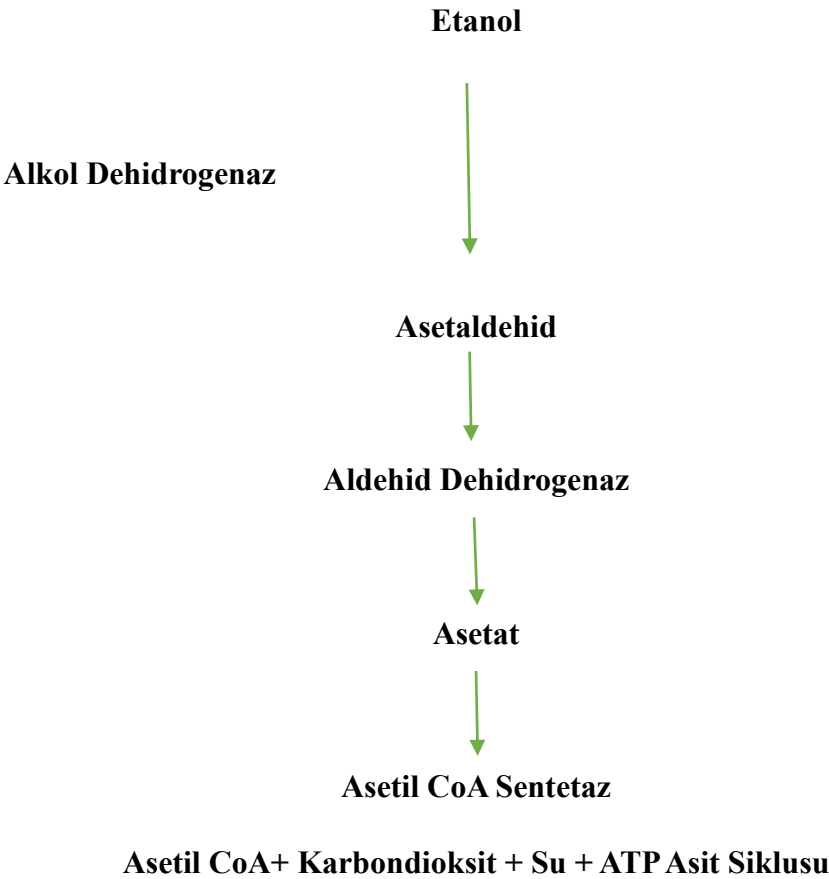
Şekil-2: Metanol zehirlenmesinde anyon açığı ve osmolar açıklık arasındaki zamansal ilişki



Şekil-3 Etilen Glikol Metabolizması



Şekil-4 İzoproporapanol Metabolizması



Şekil-5 Etanol Metabolizması

V. Kaynaklar

1. Taşkin, Ö., Açikalin, A., & Dişel Rana. (2022). Metil Alkol Zehirlenmeleri. *Anatolian Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1080055>
2. Hovda, K. E., Hunderi, O. H., Tafford, A.-B., Dunlop, O., Rudberg, N., & Jacobsen, D. (2005). Methanol outbreak in Norway 2002-2004: Epidemiology, clinical features and prognostic signs. *Journal of Internal Medicine*, 258(2), 181-190.
3. Ng, P. C. Y., Long, B. J., Davis, W. T., Sessions, D. J., & Koyfman, A. (2018). Toxic alcohol diagnosis and management: An emergency medicine review. *Internal and Emergency Medicine*, 13(3), 375-383.
4. Donald G. Barceloux. (2002). American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning.
5. Seme, M. T., Summerfelt, P., Neitz, J., Eells, J. T., & Henry, M. M. (2001). Differential recovery of retinal function after mitochondrial inhibition by methanol intoxication. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42(3), 834-841.
6. Blanco, M., Casado, R., Vázquez, F., & Pumar, J. M. (2006). CT and MR imaging findings in methanol intoxication. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 27(2), 452-454.
7. Jones, A. W. (2021). Clinical and forensic toxicology of methanol. *Forensic Science Review*, 33(2), 117-143.
8. Liberski, S., Kaluzny, B. J., & Kocięcki, J. (2022). Methanol-induced optic neuropathy: A still-present problem. *Archives of Toxicology*, 96(2), 431-451.
9. Hantson, P.; Mahieu, P. (2000). Pancreatic Injury Following Acute Methanol Poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38, 297–303.
10. Swartz, R. D., Millman, R. P., Billi, J. E., Bondar, N. P., Migdal, S. D., Simonian, S. K., Monforte, J. R., McDONALD, F. D., Harness, J. K., & Cole, K. L. (1981). Epidemic Methanol Poisoning: *Clinical and Biochemical Analysis of a Recent Episode: Medicine*, 60(5), 373-382.
11. Deniz, S. (2000.). DiffusionWeighted Magnetic Resonance Imaging in a Case of Methanol Intoxication. *Neurotoxicology*, 21, 405–408.
12. Kraut, J. A. (2016). Approach to the Treatment of Methanol Intoxication. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(1), 161-167.
13. Brent, J. (2009). Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *The New England Journal of Medicine*, 360(21), 2216-2223.

14. Beatty, L., Green, R., Magee, K., & Zed, P. (2013). A Systematic Review of Ethanol and Fomepizole Use in Toxic Alcohol Ingestions. *Emergency Medicine International*, 2013, 1-14.
15. Le Daré, B., & Gicquel, T. (2019). Therapeutic Applications of Ethanol: A Review. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 22, 525-535.
16. Zakharov, S., Pelclova, D., Navratil, T., Belacek, J., Komarc, M., Eddleston, M., & Hovda, K. E. (2015). Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clinical Toxicology*, 53(8), 797-806.
17. Kute, V. B., Godara, S. M., Shah, P. R., Gumber, M. R., Goplani, K. R., Vanikar, A. V., Munjappa, B. C., Patel, H. V., & Trivedi, H. L. (2012). Hemodialysis for methyl alcohol poisoning: A single-center experience. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 23(1), 37-43.
18. Theobald, J., & Lim, C. (2019). Folate as an Adjuvant Therapy in Methanol Poisoning. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(4), 521-527.
19. Walls R. M. (t.y.). *Rosen's emergency medicine: Concepts and clinical practice (Ninth)*. Elsevier. Retrieved May 24 2023 from https://nls.ldls.org.uk/welcome.html?ark:/81055/vdc_100053443881.0x000001.
20. Miller, H., Barceloux, D. G., Krenzelok, E. P., Olson, K., & Watson, W. (1999). American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 37(5), 537-560.
21. Peterson, C. D., Collins, A. J., Himes, J. M., Bullock, M. L., & Keane, W. F. (1981). Ethylene Glycol Poisoning: Pharmacokinetics during Therapy with Ethanol and Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 304(1), 21-3.
22. Egbert, P. A., & Abraham, K. (1999). Ethylene glycol intoxication: Pathophysiology, diagnosis, and emergency management. *ANNA Journal*, 26(3), 295-300, 335; quiz 301-302.
23. Stašinskis, R., Stašinska, K., Mukāns, M., Graudiņš, A., Liguts, V., & Lejnieks, A. (2022). Changes in ionized calcium in ethylene glycol poisoning. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 35(4), 460-465.
24. Reddy, N. J., Sudini, M., & Lewis, L. D. (2010). Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethylene glycol and methanol poisonings. *Clinical Toxicology*, 48(10), 967-973.
25. Cox, R. D., & Phillips, W. J. (2004). Ethylene Glycol Toxicity. *Military Medicine*, 169(8), 660-663.

26. Bokor, J., Danics, K., Keller, E., & Szollosi, Z. (2018). Time-dependent changes in kidney histopathology in ethylene glycol poisoning. *Medicine, Science and the Law*, 58(4), 257-260.
27. Lung, D. D., Kearney, T. E., Brasiel, J. A., & Olson, K. R. (2015). Predictors of Death and Prolonged Renal Insufficiency in Ethylene Glycol Poisoning. *Journal of Intensive Care Medicine*, 30(5), 270-277.
28. Grigorasi, G. R., Nistor, I., Corlade-Andrei, M., Voroneanu, L., Siriopol, D., Apetrei, M., Cimpoesu, D. C., & Covic, A. (2022). Outcomes of death and prolonged renal insufficiency in ethylene glycol poisoned patients. *International Urology and Nephrology*, 54(1), 149-155.
29. Mallya, K. B., Mendis, T., & Guberman, A. (1986). Bilateral Facial Paralysis Following Ethylene Glycol Ingestion. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 13(4), 340-341.
30. Malhotra, A., Mongelluzzo, G., Wu, X., Durand, D., Kalra, V. B., LeSar, B., & Liu, R. (2017). Ethylene glycol toxicity: MRI brain findings. *Clinical Neuroradiology*, 27(1), 109-113.
31. Catchings, T. T., Beamer, W. C., Lundy, L., & Prough, D. S. (1985). Adult respiratory distress syndrome secondary to ethylene glycol ingestion. *Annals of Emergency Medicine*, 14(6), 594-596.
32. Bobbitt, W. H., Williams, R. M., & Freed, C. R. (1986). Severe ethylene glycol intoxication with multisystem failure. *The Western Journal of Medicine*, 144(2), 225-228.
33. Corley, R. A., Meek, M. E., & Carney, E. W. (2005). Mode of Action: Oxalate Crystal-Induced Renal Tubule Degeneration and Glycolic Acid-Induced Dismorphogenesis—Renal and Developmental Effects of Ethylene Glycol. *Critical Reviews in Toxicology*, 35(8-9), 691-702.
34. Brent, J. (2001). Current Management of Ethylene Glycol Poisoning: Drugs, 61(7), 979-988.
35. Tintinalli J. (t.y.). Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide (9th ed.). McGraw-Hill Education. Retrieved May 24 2023 from <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2353>.
36. Dhillon, S., & Von Burg, R. (1995). Isopropyl alcohol. *Journal of Applied Toxicology*, 15(6), 501-506.
37. Jammalamadaka, D., & Raissi, S. (2010). Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. *The American Journal of the Medical Sciences*, 339(3), 276-281.
38. Slaughter, R. J., Mason, R. W., Beasley, D. M. G., Vale, J. A., & Schep, L. J. (2014). Isopropanol poisoning. *Clinical Toxicology*, 52(5), 470-478.

39. Kemble, D. J., & Cervinski, M. A. (2020). A Single-Column Gas Chromatography Method for Quantifying Toxic Alcohols. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 5(2), 300-310.
40. Lacouture, P. G., Wason, S., Abrams, A., & Lovejoy, F. H. (1983). Acute isopropyl alcohol intoxication. *The American Journal of Medicine*, 75(4), 680-686.
41. Goforth, H. W., & Fernandez, F. (2012). Acute neurologic effects of alcohol and drugs. *Neurologic Clinics*, 30(1), 277-284, ix.

BÖLÜM-19

Zehirlenmeler ve Rabdomiyoliz

Doç. Dr. Hatice Şeyma AKÇA¹

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği
haticeseymaakca@kmu.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2823-9577

I. Tanım

Rabdomiyoliz kısaca kasların nekroze olması ve kas içi bileşenlerin plazmaya salınımıyla karakterize klinik durumdur. Ciddi kas ağrıları ile sık karşılaştığımız bu klinik tabloda, elektrolit dengesizliği, miyoglobinin ve kas enzimlerinin ciddi yükselmesi ile akut böbrek yetmezliği gelişebilir (1). İlk kez 1908'de Sicilya'da yaşanan deprem sonrası ezilme sendromu olarak rapor bildirildi (2).

Daha sonra bildiriler bomba saldırıları ve savaşlarla beraber devam etti. Akut böbrek hasarının miyoglobinin içerdiği hemden kaynaklandığı tespit edildi. Genellikle bildiriler travma ve ezilme sendromu olarak değerlendirildi. Rabdomiyolizin travma dışında da nedenlerinin olabileceğinin bildirilmesi son elli yılda gerçekleşti (1,2).

II. Patofizyoloji

Kas nekrozu ile birlikte ATP (adenozin trifosfat) tükenir ve plazma zarındaki Na^+/K^+ ATP az ve Ca^{+2} -ATP az pompalarının işlev bozukluğuna neden olur. Kas içi enzimler başta kreatin kinaz (CK) olmak üzere ve kas içi elektrolitler plazmaya salınır. İntraselüler iyonize kalsiyum artışı ve mitokondriyal kalsiyum artışı gerçekleşir. Hücre içi kalsiyum artışı kontraktileteye, mitokondriyal disfonksiyona neden olur (1,3,4).

Mitokondriyal kalsiyum artışı ile reaktif oksijen türleri artar (5). Organizmanın antioksidan kapasitesi azalır ve reaktif oksijen türleri ile birlikte oksidatif stres gelişir (6).

Serbest oksijen radikalleri biyomolekülleri oksitlerler ve hücre disfonksiyonuna (1,7) ve mitokondriyal DNA mutasyonuna neden olurlar (8). Sonuç olarak apoptoz ve hücre ölümü gerçekleşir (9).

III. Rabdomiyoliz Nedenleri

-Genetik nedenler: lipid metabolizması bozukluklarının olduğu ya da glikojenolitik enzim eksikliklerinin neden olduğu kalıtsal hastalıklar. En bilineni Mc-Ardle's hastalığıdır (10).

-Travmatik nedenler: ezilme (crush sendromu), soğuk ısırgığı, yanma ve elektrik çarpması, status epileptikus, tetani, distoni ve miyokloni ile giden hastalıklar, yoğun egzersiz (fiziksel performans gerektiren işlerde çalışanlarda, maraton koşucularında, sporcularda akılda tutulmalıdır)

-Non-travmatik Nedenler: tromboz, emboli, toksin (yılan zehiri, arı sokması vs), sıcak çarpması, toksik şok sendromu, metabolik hastalıklar, inflamatuvar

hastalıklar, elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar, inflamatuvar miyopatiler ve ilaçlar (1)

IV. Semptomlar

Kas ağrıları

Koyulaşmış ya da kırmızı idrar

Halsizlik

Ateş

Taşikardi

Kusma (11).

V. Bulgular

Plazmada kreatin kinaz (CK) yüksekliği (24 saat içerisinde yükselmeye başlar ve üç gün plazmada kalır), miyogloblin yüksekliği (ilk yükselen enzim. 24 saatin sonunda azalır) görülür. Potasyum, fosfor, ürik asit, kalsiyum, karbonik anhidraz, AST (alanin aminotransferaz), LDH (laktat dehidrogenaz), üre, kreatinin, PT (protrombin zamanı) artar; intravasküler volüm, albümin, hematokrit, platelet azalır. Yüksek anyon gapli metabolik asidoz meydana gelir. Üriner analizde ise, idrar koyu renktedir, asidiktir, miyogloblinüri ve proteinüri görülür (12,13).

VI. İlaçlara Bağlı Rabdomiyoliz

Proton pompa inhibitörleri gastrik bölgede H⁺/K⁺ ATP az 'ı geri dönüşümsüz olarak bloke ederler (14). Yedi milyondan fazla proton pompa inhibitörü kullanıcısı ile yapılan bir çalışmada, rabdomiyoliz gelişen 3670 hasta tanımlandı ve bunların sadece %1.27'si yalnızca proton pompa inhibitörü kullanan hastalardı (15). Bunun yanında omeprazolün rabdomiyolizle ilişkisi olabileceğini bildiren olgu sunumu düzeyinde bildiriler mevcuttu (16). Esomeprazolün uzun süre kullanımına bağlı rabdomiyoliz gelişen hasta da literatürde yerini aldı (17). Kokain, kanabinoid ve maruhananın kardiyak toksisite ve ani ölüme neden olduğu bilinmektedir (18). Eroin, sempatik aktivasyonu inhibe ederek parasempatik sistem aktivasyonuna neden olur. Bradikardi, hipotansiyon ve solunum depresyonu gelişir (19).

Amfetaminler ise sempatik sistemi aktive ederler. Otonomik sistem aktivasyonu ile seratonin, dopamin ve norepinefrin salınımına neden olurlar. Dopamin aktivasyonu ve miyositlerin doğrudan etkilenmesi ile kas hiperaktivitesi ve rabdomiyoliz gelişir (20,21). Kırk yaşında, metamfetamin

kullanımı olduğu bilinen erkek hastanın otopsisinde kasların hemorajik olduğu, idrarda hemoglobüri yanında normal aralığı 20-100 IU olan plazma kreatin kinaz seviyelerinin 400000 IU'nun üzerinde olduğu tespit edildi (21).

Uzun süreli tedavilerde de rabdomiyoliz gelişebilmektedir. İnfluenza nedeniyle zanamivir başlanan 14 yaşındaki bir hastada, tedavi sonrasında kreatin kinazın 30000'in üzerine çıktığı ve miyoglobinemi geliştiği tespit edildi (22). Yirmi bir haftalık gebede kullanılan ritodrin tedavisinin başlamasından altı hafta sonra (23); meme kanseri tanısı alan hastalarda, rosuvastatin ve tikagrelor kullanımının başlamasından 1-6 hafta sonra (24), metastatik akciğer kanseri tanısı alan yetmiş yaşındaki erkek hastada osimertinib tedavisinin başlamasından beş ay sonra (25), prostat kanseri olan 55 yaşında erkek hastada, hastane enfeksiyonu nedeniyle başlanan i.v. daptomisin infüzyonu sonrası (26), sekiz yıldan uzun süreli olarak olanzapin kullanan hastada nöroleptik malign sendrom kliniği birlikte (27) rabdomiyoliz görüldü. İzotretinoinin yaklaşık 2 ay kullanılması ile de rabdomiyoliz geliştiği bildirildi (28). Herhangi bir hastalığı olmayan genç hastada tek doz sildenafil kullanımı sonrası (29) rabdomiyoliz görüldüğü literatürde bildirildi.

Bunun yanında ilaç etkileşimleri de rabdomiyolize neden olabilmektedir. Literatürde çoğunlukla olgu sunumu mevcuttur (30-33). Altmış iki yaşında ek hastalıkları bulunan bir hastaya vadaustat ve rosuvastatin tedavisinin başlamasından yaklaşık dört ay sonra rabdomiyoliz gelişti (30). Eravasiklin ve rosuvastatin tedavisi alan hastada, rosuvastatinin kesilmesinden sonra da yüksek seyretmeye devam eden ve eravasiklinin kesilmesiyle normale dönen kreatin kinaz seviyeleri gözlemlendi (31). Metisilin dirençli stafilokokus aureus enfeksiyonu nedeniyle daptomisin ve rifampin tedavisi başlanan hastada, tedavi başlangıcından iki hafta sonra rabdomiyoliz geliştiği bildirildi (32). Uzun süreli statin tedavisi sonrası ezetimibin de tedavi protokolüne eklendiği, kardiyak öyküsü olan 64 yaşındaki kadın hastada, tedavi başlangıcından iki hafta sonra (33) kreatin kinaz yüksekliği geliştiği bildirildi.

İntoksikasyonlara bağlı da kreatin kinaz ve rabdomiyoliz gelişebilmektedir (34,

Otuzdan fazla sildenafil sitrat tablet alan 61 yaşındaki erkek hastanın acil servise nörolojik semptomlarla başvurduğu ve rabdomiyoliz geliştiği tespit edildi (34).

Bin dört yüzden fazla hastanın dahil edildiği bir intoksikasyon çalışmasında 140 hastada rabdomiyoliz gelişmişti ve rabdomiyoliz gelişen hastaların %69'unun psikotropik ilaçlara bağlı olduğu tespit edildi (35). Alkol

intoksikasyonu olan adolesanlarda yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %5’inde yüksek kreatin kinaz seviyeleri mevcuttu ve kanda alkol konsantrasyonu yüksekliği ile kreatin kinaz seviyesi yüksekliği arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (36). Zehirlenmelere bağlı rabdomiyolizin incelendiği bir çalışmada, en sık rabdomiyolize neden olan etken metadondur (37).

Doz aşımına bağlı gelişen rabdomiyoliz, olgu sunumlarına da konu oldu (38-41). Dikuat 30 ml alarak intihar girişiminde bulunan bir hastada (38), klorfeniramin intoksikasyonu nedeniyle nöbet gelişen bir hastada (39), tramadol intoksikasyonuna bağlı nörolojik belirtilerle acil servise başvuran bir hastada (40), datura çayı içilmesi sonrası glaskov koma skalasında düşüklük ve ciltte kızarıklık nedeniyle acil servise yakınları tarafından getirilen hastada (41) rabdomiyoliz geliştiği tespit edildi.

VI. Rabdomiyoliz Komplikasyonları

VI.A. Erken dönem komplikasyonları

Kompartman sendromu

Elektrolit bozukluğu ve asidoz

Hipovolemi

Hepatik disfonksiyon

VI.B. Geç dönem komplikasyonları

Miyoglobinin indüklediği akut böbrek yetmezliği

DIC

VII. Rabdomiyoliz Yönetimi

Sıvı replasman ve elektrolit bozukluklarının tedavisi temel amaçtır (42). Renal replasman tedavileri ve böbrek yetmezliği gelişirse diyaliz endikedir (2,43).

İ.v. Sıvı retansiyonu ve üriner alkalizasyon

Ringer laktat ile normal salin arasında etkin tedavi açısından fark bulunamamıştır. Normal salin tercih ediliyor fakat masif transfüzyonde kloremin, hiperkloremik asidoz, tübüler obstrüksiyon, hiperkalemi meydana gelebilir (44).

Metabolik asidoz varlığında normal salin ve sodyum bikarbonat öneriliyor.

Bikarbonat verilen hastada hedef: idrar PH 6.5 üzeri olmasıdır. Serum PH:7.40-7.45 olmalıdır. Hedefe ulaşıldığında bikarbonat kesilir. Kalsiyum

düşerse normal saline geçilir (toplam düzeltilmiş kalsiyum konsantrasyonu < 9 mg/dL veya iyonize kalsiyum konsantrasyonu $< 4,5$ mg/dL).

Yalnızca salin verilen hastalarda hedef: hiperkloremik metabolik asidoz gelişirse isolyte veya ringer laktat ile değiştirilebilir. (Kesin kanıt değil)

10-20 L toplam sıvı verilmesi beklenebilir. 3ml/kg/saat ya da 200 ml/saat idrar çıkışı hedeflenir (45).

CK 1000 U/L altına inene kadar tedaviye devam edilir (46).

Diüretikler:

Mannitol: osmotik diüretik olduğundan tercih ediliyor (47). Sıvı tedavisine üstünlüğü ya da sıvı tedavisiyle birlikte verilmesinin tek başına sıvı tedavisine üstünlüğü kanıtlanamadı. Mannitol tedavisi veriliyorsa plazma osmolalitesi izlenmelidir (48).

Furasemid, asetozalamid gibi diüretikler çalışma aşamasındadır. Glutasyon ve vitamin E analoglarının faydalı olduğu gösterildi fakat yeterli çalışma bulunmamaktadır. Komplikasyon geliştiğinde renal replasman tedavileri verilmelidir (49,50).

VIII. Kaynaklar

1. Giannoglou, G.D., Chatzizisis, Y.S., Misirli, G. (2007). The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med*, 18, 2, 90-100.
2. Vanholder, R., Sever, M.S., Ereke, E., Lameire, N. (2000). Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*, 11, 1553-61.
3. Khan, F.Y. (2009). Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med*, 67, 9, 272-83.
4. Carafoli, E. (1987). Intracellular calcium homeostasis. *Annual review of biochemistry*, 56, 1, 395-433.
5. Smith, M.A., Reid, M.B. (2006). Redox modulation of contractile function in respiratory and limb skeletal muscle. *Respiratory physiology & neurobiology*, 151, 2-3, 229-41.
6. Touyz, R.M. (2005). Reactive oxygen species as mediators of calcium signaling by angiotensin II: implications in vascular physiology and pathophysiology. *Antioxidants & redox signaling*, 7(9-10), 1302-14.
7. Scheffler, I.E. (2001). A century of mitochondrial research: achievements and perspectives. *Mitochondrion*, 1(1), 3-31.
8. DiMauro, S., Tanji, K., Bonilla, E., Pallotti, F., & Schon, E.A. (2002). Mitochondrial abnormalities in muscle and other aging cells: classification, causes, and effects. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 26, 5, 597-607.
9. Zamzami, N., Hirsch, T., Dallaporta, B., Petit, P. X., & Kroemer, G. (1997). Mitochondrial implication in accidental and programmed cell death: apoptosis and necrosis. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 29, 185-193.
10. Tsujino, S., Shanske, S., & DiMauro, S. (1993). Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *New England Journal of Medicine*, 329, 4, 241-5.
11. Criddle, L.M. (2003). Rhabdomyolysis. *Critical Care Nurse*, 23, 5, 14-30.
12. Warren, J.D., Blumbergs, P. C., & Thompson, P. D. (2002). Rhabdomyolysis: a review. *Muscle & nerve*, 25, 3, 332-47.
13. Beetham, R. (2000). Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Annals of clinical biochemistry*, 37, 5, 581-7.

14.Shin, J.M., Sachs, G. (2008) Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*, 10, 528–34.

15.Altebainawi, A.F., Alfaraj, L.A., Alharbi, A.A., Alkhuraisi, F.F., Alshammari, T.M. (2023). Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: a post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 14. Doi:10.1177/20420986231154075.

16.Jeon, D.H., Kim, Y., Kim, M.J., et al. (2016). Rhabdomyolysis associated with single-dose intravenous esomeprazole administration: a case report. *Medicine*, 95, e4313.

17.Nishikawa, J., Hosokawa, A., Fuchino, M., et al. (2018). Rhabdomyolysis associated with long-term treatment of esomeprazole. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 115, 299–304.

18.Fischbach, P. (2017). The role of illicit drug use in sudden death in the young. *Cardiology in the Young*, 27(S1), S75-S79.

19.Kiyatkin, E. A. (2019). Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology*, 151, 219-226.

20.Kevil, C. G., Goeders, N. E., Woolard, M. D., Bhuiyan, M. S., Dominic, P., Kolluru, G. K., ... & Orr, A. W. (2019). Methamphetamine use and cardiovascular disease: in search of answers. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 39(9), 1739-46.

21.Chansaengpetch, N., Worasuwannarak, W., Worawichawong, S. (2023). Methamphetamine-induced profound rhabdomyolysis and myoglobin cast nephropathy: A case report and a literature review, *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 96, 102530.

22.Alchikh, M., Obermeier, P.E., Schweiger, B., Rath, B.A. (2023). Successful Treatment of Complicated Influenza A(H3N2) Virus Infection and Rhabdomyolysis with Compassionate Use of IV Zanamivir. *Pharmaceuticals*, 16, 1, 85.

23.Sun, L., Tang, M., Peng, M. et al. (2023). Ritodrine-induced rhabdomyolysis and psychiatric symptoms: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 23, 11.

24.Lehtisalo, M., Kiander, W., Filppula, A.M., Deng, F., Kidron, H., Korhonen, M., Sinkko, J., Koivula, K., Niemi, M. (2023). Rhabdomyolysis

during concomitant ticagrelor and rosuvastatin: A breast cancer resistance protein-mediated drug interaction? *Br J Clin Pharmacol*, Doi: 10.1111/bcp.15684.

25.Li, Y., Liu, Y., Zhao, Z., Zhang, Y. (2023). Rhabdomyolysis in a patient with advanced lung cancer treated with osimertinib: a case report. *Transl Lung Cancer Res*, 12, 3, 629-36. Doi: 10.21037/tlcr-22-916.

26.Gunn, J., Zajac, K.K., Esser, K., et al. (2023) A Case of Daptomycin-Induced Rhabdomyolysis: A Life and Limb Threatening Complication. *Cureus*, 15, 4, e38285. Doi:10.7759/cureus.38285.

27.Lim, J.H.B., Robinson, B., Savige, J. (2023). Delayed-Onset olanzapine-induced rhabdomyolysis, *BMJ Case Reports*, 16, e254377.

28.İnci, A., Olmaz, R., Yeşil, B., Özçelik, G., Sarı, F., Sarıkaya, M. (2016). Rhabdomyolysis and Toxic Hepatitis in a Patient Receiving Isotretinoin Treatment; A Case Report, *Türk Neph Dial Transpl*, 25 (Ek / Suppl 1), 89-91.

29.Şimşek, S., İhtiyar, B., Akça, H.Ş., Kokulu, K. & Eroğlu, S.E. (2019). A Rare Cause of Rhabdomyolysis:Sildenafil . *Journal of Emergency Medicine Case Reports*, 10 (4), 98-100. Doi: 10.33706/jemcr.508406.

30.Sakurama, K., Iguchi, Y., Haruki, S. et al. (2023). Rhabdomyolysis caused by interaction between rosuvastatin and vadadustat: a case control study. *J Pharm Health Care Sci*, 9, 13 Doi:10.1186/s40780-023-00281-2.

31.Belk, M.G., Ku, P.M., George, D.L., Hobbs, ALV. (2023). Rhabdomyolysis Suspected to be Caused by Eravacycline Therapy: A Case Report. *Journal of Pharmacy Practice*, Doi:10.1177/08971900221117872.

32.Ganipiseti, V.M., Dudiki, N., Athavale, A., et al. (2023). Daptomycin-Rifampin-Induced Rhabdomyolysis, Acute Renal Failure, and Hepatic Injury: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, 15(3): e36834.

33.Yukselen, Z., Mohamed, A., Filiberti, A., et al. (2023). Ezetimibe induced severe rhabdomyolysis after longstanding high-intensity statin therapy. *J Am Coll Cardiol*, 81(8): 3308.

34.Sechan, Kim., Sungwoo, Choi., Sangun, Nah., Sangsoo, Han. (2023). Multiple Cerebral Infarctions and Rhabdomyolysis After Sildenafil Citrate (Viagra®) Intoxication: A Case Report, *The Journal of Emergency Medicine*, Doi:10.1016/j.jemermed.2023.02.007.

35.Babulovska, A., Chaparoska, D., Velikj-Stefanovska, V., Simonovska, N., Pereska, Z., Berat-Huseini, A., et al. (2023). Rhabdomyolysis and Aminotransferase Activity Due to Acute Intoxication with Psychotropic and Chemical Substances, *IJT*, 17, 1, 62-71.

36.Pigeaud, L., de Veld, L. & van der Lely, N. (2023). Elevated creatinine kinase levels amongst Dutch adolescents with acute alcohol intoxication. *Eur J Pediatr*, 182, 1371–5.

37.Zaare Nahandi, M., Kazemifar, A. M., Rafiee, S., Eskandari, Z., & Banagozar Mohammadi, A. (2023). Xenobiotic-Induced Rhabdomyolysis and its Relationship with Paraclinical Variables in Poisoned Patients. *Journal of Iranian Medical Council*, 6(1), 138-145. Doi:10.18502/jimc.v6i1.11852.

38.Feng, D., Fu, L., Du, X., Yao, L. (2022). Acute diquat poisoning causes rhabdomyolysis, *The American Journal of the Medical Sciences*, 364, 4, 472-80.

39.Guo, Q., Lin, H., Lin J. (2022). Chlorpheniramine poisoning as a potential cause of rhabdomyolysis, *The American Journal of Emergency Medicine*, 57, 236.e1-236.e3.

40.Gholami, F., Sadeghi, M., Zakariaei, Z., Soleymani, M., Malakian, A. (2022). Rhabdomyolysis and acute kidney injury due to suicide attempt with tramadol: A rare case report, *Clin Case Rep*, 10:e05255. Doi:10.1002/ccr3.5255.

41.Camille, J., Dominic, D., Peng, E., & Shiva, J. (2022). Datura poisoning in trinidad: A case report, *Cureus*, 14(10). Doi: 10.7759/cureus.29829.

42.Petejova, N., Martinek, A. (2014). Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*, 18, 224.

43.Koçer, M., Karakısa, H., Avcı, A., Satar S. (2016). Rabdomiyoliz. *Aktd*, 25, 4, 586-607. Doi:10.17827/aktd.253567.

44.Morgan, T.J. (2005). The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III—effects of fluid administration. *Crit Care*, 9, 204-11.

45.Slater, M.S., Mullins, R.J. (1998). Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: A review. *J Am Coll Surg*, 186, 693-716.

46.Lane, R., Phillips, M. (2003). Rhabdomyolysis. *BMJ*, 327, 115-16.

47.Better, O.S., Rubinstein, I., Winaver, J.M., Knochel, J.P. (1997). Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int*, 52, 886-94.

48.Homsı, E., Barreiro, M.F., Orlando, J.M., Higa, E.M. (1997). Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail*, 19, 283-8.

49.Davidov, T., Hong, J.J, Malcynski, J.T. (2006). Novel use of acetazolamide in the treatment of rhabdomyolysis-induced myoglobinuric renal failure. *J Trauma*, 61, 213-5.

50. Abul-Ezz, S.R., Walker, P.D., Shah, S.V. (1991). Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 88, 9833-7.

BÖLÜM-20

Zehirlenmelerde Ekstrakorporeal Tedavi Yaklaşımı

Uz. Dr. Sevil Azazoğlu ERBEK¹

Uz. Dr. Cansu Kılınç BERKTAŞ²

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, dr.sevilazazoglu@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4314-0455

² Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, cansukilinc87@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5387-0734

I.Giriş

Ekstrakorporeal tedavi (EKT) yöntemlerinde kan, dolaşım sisteminin dışına alınarak altta yatan soruna yönelik olarak gerekli işlemlerden geçtikten sonra tekrar dolaşım sistemine geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. EKT' nin zehirlenmelerdeki faydası, bir zehrin toksisitesinin vücut yükü ile ilişkili olduğu ve bu yükü azaltmanın toksisiteyi azalttığı önermesine dayanmaktadır. İlk defa 1913'te Abel ve arkadaşları tarafından salisilatlar köpeklerden çıkarıldığı zaman rapor edilmiştir (1). Kyle ve arkadaşları barbitürat zehirlenmesinin tedavisi için hemodiyalizi (HD) başarıyla uygulayan ilk kişilerdir (2). 1958'de ise George Schreiner, HD'nin akut zehirlenmelerde kullanımına ilişkin ilk kapsamlı incelemeyi yayınlamıştır (3). EKT, 50 yılı aşkın süredir birçok spesifik zehirlenmenin altın standart tedavisi olarak kabul edilmektedir. Zehirlenmelerin tedavisinde uygulanan spesifik yöntemlerin etkilerinin sınırlı olduğu durumlarda da giderek artan yoğunlukta kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan EKT yöntemleri;

1. Hemodiyaliz (HD),
 2. Hemofiltrasyon/ Hemodiafiltrasyon (HF/HDF),
 3. Sürekli renal replasman tedavileri (SRRT),
 4. Hemoperfüzyon (HP),
 5. Periton diyalizi (PD),
 6. Terapötik Plazma Değişimi (TPD)
 7. Exchange transfüzyon (ET),
 8. Ekstrakorporeal Karaciğer Destek Cihazı (Albümin Diyalizi)
- olarak sınıflandırılabilir (4).

II. Zehirlenmelerde ekstrakorporeal tedavi endikasyonları

1. Tüm destekleyici tedavilere rağmen yeterli cevap alınamayan olgular,
2. Metabolitleri nedeniyle gecikmiş ciddi etkileri olan toksin maruziyeti,
3. Doğal uzaklaştırma mekanizmalarının bozulmuş olması,
4. Klinik durumunda ciddi zehirlenmeyi gösteren bulguların gelişmiş olması (hipotansiyon, ciddi metabolik asidoz, solunum depresyonu, disritmiler ya da kardiyak dekompanseasyon varlığı, koma vb) (5).

III. Toksikokinetik Prensipler

Zehirlenmelerde etkenin vücuttan uzaklaştırılabilmesi için EKT yönteminin seçiminde şu özelliklere dikkat edilmesi gerekmektedir; (4,6)

1. **Çözünürlük:** EKT, maddelerin suda çözünür olması (hidrofilik) veya yağda çözünür olmasına göre (lipofilik) değişmektedir. Bu tedavi yöntemi hidrofilik maddeler için daha uygundur.

2. **Molekül ağırlığı:** Çoğu toksinin moleküler ağırlığı 100-1000 Dalton (Da) aralığındadır. Düşük molekül ağırlığına sahip olan maddeler EKT yöntemleri için daha uygundur. Molekül ağırlığı yaklaşık 40 kDa'a kadar olan maddelerle zehirlenmelerde hemofiltrasyon/hemodiyafiltrasyon gibi yöntemler uygulanabilmektedir. Karbamaze-pin, teofilin gibi daha yüksek moleküler ağırlığı olan (yaklaşık 10000 Da'a kadar) maddeler ise hemoperfüzyon ile yüksek akımlı membranlar kullanılarak kandan uzaklaştırılabilmektedir. Çok daha büyük moleküller için ise plazma değişimi önerilmektedir.

3. **Proteine bağlanma özelliği:** İlaçlar kanda plazma proteinlerine (albumin, alfa-1 asid glikoprotein gibi) bağlanarak taşınmaktadır. Kanda serbest olarak bulunan ilaç molekülleri farmakolojik olarak aktif etkiye sahip olup ilaçların eliminasyonunda sadece proteinlere bağlı olmayan "serbest fraksiyon" kısmı glomerüler filtrasyona uğramaktadır. Dolayısıyla glomerüler filtrasyon oranı, plazma proteinlerine bağlanma ile ters orantılıdır. Genellikle proteinlere bağlanma oranı %80'den fazla olan maddeler EKT yöntemleri için uygun değildir. Ancak valproik asid, salisilat gibi normal şartlar-da yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanan ilaçlar zehirlenme sırasında protein bağlanma bölgeleri doymuş olup serbest fraksiyonun artmasına sebep olmakta ve bu durum toksini, EKT yöntemi ile uzaklaştırabilmeyi elverişli hale getirmektedir. Ayrıca fenitoin gibi protein-ilâç kompleksinin kolay ayrışabildiği ilaçların zehirlenmelerinde de EKT yöntemleri kullanılabilmektedir. Proteinlere bağlanma oranı %90'dan büyük olan maddeler için ise plazma değişimi tercih edilmektedir.

4. **Sanal dağılım hacmi:** Bir zehirin Vd'si, vücutta ne ölçüde dağıldığını ölçen görünür bir hacmidir. EKT sadece vasküler alanda bulunan zehirleri ortadan kaldırır. Vd'si yüksek olan zehirler ekstravasküler kompartmanlara dağıldıklarından, işlem sırasında dokudan plazmaya hızlı transferi olmadıkça ekstrakorporeal eliminasyona duyarlı değildirler. Bir zehirin Vd'si ne kadar yüksekse dokularda o kadar fazla bulunur, bu nedenle ekstrakorporeal uzaklaştırma, digoksin, kalsiyum kanal blokerleri veya trisiklik antidepresanlarda olduğu gibi yeniden dağılım kinetiğine dayanır. Karbama-zepin ve metformin istisna olarak yüksek dağılım hacmine sahip olup EKT için uygun maddelerdir.

5. **Renal klerens:** Birim zamanda belirli bir ilâç veya maddenin tamamen temizlenen sanal plazma hacmi olarak tanımlanmakta olup maddenin eliminasyon hızının bir göstergesidir. Renal klerensi <4ml/kg/dak olması veya renal klerense en az %30'luk bir katkı sağlayacak olması durumunda ekstrakorporeal tedavi önerilmektedir. Renal klerens yüksekse ekstrakorporeal tedaviye gerek olmayabilir.

6. **Endojen Klerens:** Ekstrakorporeal bir tedavi, bu zehrin tamamen temizlenmesine önemli ölçüde katkıda bulunmalı, dolayısıyla endojen

klerensinin EKT yöntemindeki klerensten daha küçük bir değer olması gerekmektedir. Karaciğer klerensi 1000 ml/dk'yı aşarsa, ekstrakorporeal klerens (normalde 200 ml/dk) toplam klerensi artırmak için önemsiz olacaktır. Ağırlıklı olarak böbrekler tarafından elimine edilen zehirlerde, akut böbrek hasarı varlığı ekstrakorporeal klerensin toplam temizliğe nispi katkısını artıracaktır. Örneğin, endojen metformin klerensi 600 ml/dk'dır; 50 ml/dk SRRT kullanan bir metformin klerensi varsayıldığında, SRRT toplam klerensin en fazla %10'una katkıda bulunurken, anürik akut böbrek yetmezlikli hastalarda toplam klerense neredeyse tamamen katkıda bulunacaktır. Buna karşılık HD, yoğun karaciğer metabolizması nedeniyle lidokain eliminasyonu için böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak toplam klerense çok az katkıda bulunurken, metanol klerensine büyük ölçüde katkıda bulunacaktır.

Tablo 1. Ekstrakorporeal klerensin toplam klerense katkısına ilişkin örnekler (7)

	Karaciğer Klerensi	Böbrek Klerensi	EKT Klerensi	Ekstrakorporeal klerensin toplam klerense katkısı
Metformin (Normal Böbrek fonksiyonu)	<5 ml/dak	600 ml/dak	50 ml/dak (SRRT)	%8
Metformin (Böbrek Yetmezliği)	<5 ml/dak	<10 ml/dak	50 ml/dak (SRRT)	%75
Lidokain (Normal Karaciğer fonksiyonu)	900 ml/dak		50 ml/dak (HD)	%5
Lidokain (Böbrek Yetmezliği)	500 ml/dak		50 ml/dak (HD)	%9
Metanol (Fomepizol kullanıldıysa)	<10 ml/dak	<10 ml/dak	120 ml/dak (HD)	>%75

III. EKT Yöntemleri

III.A. Aralıklı Hemodiyaliz (HD)

HD sırasında zehir, pasif olarak bir konsantrasyon gradyanı boyunca yarı geçirgen bir zar aracılığıyla difüzyonla kandan uzaklaştırılır. Daha eski geleneksel diyaliz membranları, yaklaşık 1000 Da'lık bir moleküler kesime sahipken modern cihazlar 10.000 Da'lık sentetik yüksek akışlı membranlara sahiptir (8). HD'nin; sıvı uzaklaştırılması (bu ortamda nadiren gerekli olsa da), metabolik anormalliklerin düzeltilmesi, böbrek fonksiyonunun yerine konması ve tüm ekstrakorporeal tedaviler arasında elde edilebilecek en yüksek klerens gibi başka önemli avantajları da vardır. Akut böbrek hasarı ve akut böbrek yetmezliği tedavisinde yaygın kullanımı nedeniyle HD, en uygun ekstrakorporeal tedavidir ve aynı zamanda en ucuz ve uygulanması en hızlı olanıdır (9).

Tablo 2. Hemodiyaliz sırasında toksin atılımını artıracak faktörler (4)

<u>Zehir özellikleri</u> • Moleküler ağırlık: <10.000 Da • Protein bağlanması: Klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda <%80 • Endojen klerens: <200 ml/dk • Vd: <1–2 L/kg vücut ağırlığı <u>Ekstrakorporeal tedavinin özellikleri</u> • Geniş yüzey alanlı diyaliz membranı • Yüksek kan ve diyalizat akışları • Artmış ultrafiltrasyon oranı (replasman solüsyonu ile) • Artmış tedavi süresi • Vasküler alandan azaltılmış resirkülasyon • Paralel bağlı iki farklı ekstrakorporeal devre Vd, dağılım hacmi
--

III.B. Hemofiltrasyon/Hemodiafiltrasyon (HF/HDF)

Hemofiltrasyon, yarı geçirgen bir membran ile ayrılmış iki bölüm arasındaki basınç gradyentine bağlı solüt geçişi ve sıvı akışı tekniğine dayanır. Konveksiyon prensibiyle toksin uzaklaştırılır. Hemodiafiltrasyon ise hem konveksiyon hem diffüzyon tekniğinin birlikte uygulanması prensibine dayanmaktadır. Kaybedilen sıvı, fizyolojik sıvılarla yerine tekrar konur (10). Toksinlerin düşük proteine bağlanma oranı, düşük Vd ve düşük endojen klerensine sahip olması HD'ye benzer şekilde bu yöntemlerle uzaklaştırılması için uygunluğunu belirleyen özelliklerdir. Farklı olarak HF/HDF 50.000 Da'a

kadar olan yüksek molekül ağırlıklı maddeleri elimine edebilir (11,12). Ancak az bulunması, artmış teknik gereksinimler nedeniyle HF/HDF'nin zehirlenme hastalarındaki kullanımı kısıtlıdır (13).

III.C. Sürekli Renal Replasman Tedavileri (SRRT)

Sürekli renal replasman tedavisi, HD/HF/HDF yöntemlerinin daha düşük akımlarda ve sürekli olarak uygulanması yöntemidir (10). Avantajları, sürekli olması ve hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda net ultrafiltrasyon hızını düşürmesidir. Genel olarak yüksek verimli HD veya HF, toksin atılımını en üst düzeye çıkardıkları için SRRT'ye tercih edilir. Ancak bazı merkezlerde personel ve hasta kaynaklı nedenlerle SRRT'nin başlatılması HD'den daha hızlı olabilir, bu durumda SRRT denenmesi makul bir yöntemdir (4).

III.D. Hemoperfüzyon (HP)

Hemoperfüzyon, toksinlerin kömür veya reçine kartuşundan geçirilerek emildiği ve kandan uzaklaştırıldığı bir EKT yöntemidir (14). Molekül ağırlığı ve proteine bağlanma oranları daha yüksek olan toksinler için uygundur. HP'nin HD'ye göre birkaç dezavantajı vardır:

1. Devre, diyalizden daha fazla sistemik antikoagülasyon gerektirir,
2. Hemoliz riski nedeniyle maksimum kan akışı 350 ml/dk ile sınırlıdır, (15)
3. Hemoperfüzyon ayrıca trombositleri, lökositleri, kalsiyumu ve glikozu da adsorbe eder (16,17),
4. Hemoperfüzyon kartuşlarının maliyeti standart hemodiyalizörlerden birkaç kat daha fazladır ve nadiren bulunur (18),
5. Doygunluk ve verimlilik kaybı nedeniyle kartuşların her 2 saatte bir değiştirilmesi gerekir,
6. Hemoperfüzyon, elektrolit ve asit-baz bozukluklarını düzeltmez ve sıvıyı uzaklaştıramaz;
7. Hemoperfüzyon, alkoller ve birçok metali adsorbe edemez.

Bu nedenlerden dolayı, HP'nin endike olduğu çoğu durumda HD genellikle tercih edilir (14). Son zamanlarda, polimer tanecikler içeren bir hemoadsorpsiyon cihazı olan CytoSorb, sepsisli hastalarda inflamatuvar mediatörleri uzaklaştırma konusunda umut vaat etmektedir. Ancak, proteine bağlı zehirlerin uzaklaştırılmasına ilişkin veriler belirsizliğini koruyor (19).

III.E. Periton diyalizi (PD)

Periton diyalizi (PD) akut zehirlenmede sınırlı bir role sahiptir çünkü ulaşılabilecek maksimum klerens 20 ml/dk dır (HD ile elde edilebilen klerensin onda biri) (20). PD'nin bir avantajı, kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde ve yenidoğanlarda teknik olarak daha kolay uygulanabilmesidir (4).

III.F. Terapötik Plazma Değişimi (TPD)

Terapötik plazma değişimi, plazma ve kan hücrelerini filtrasyon veya santrifüjleme yoluyla ayırır ve daha sonra genellikle albümin veya taze donmuş plazma içeren bir çözelti ile değiştirilir. HD üzerinden terapötik plazma değişimi sırasında toksin klirensi, plazma değişiminde %50 ml/dk ile sınırlıdır. TPD'nin avantajı; HP veya HF için kabul edilen eşik değerlere kıyasla yüksek oranda proteine bağlı (%95) veya çok büyük zehirlerin (>50.000 Da) terapötik plazma değişiminin çıkarılmasıdır. TPD'ye özgü komplikasyonlar arasında hipokalsemi ve aşırı duyarlılık reaksiyonları yer almaktadır (21).

III.G. Exchange Transfüzyon (ET)

Exchange transfüzyon sırasında, tam kan veya eritrositler aferez olarak çıkarılarak donör kan ürünleri ile değiştirilir. Ulaşılabılır toksin klerensi çok düşük olmasına rağmen (<10 ml/dk) ekstrakorporeal devre gerektirmediğinden, yenidoğanlarda exchange transfüzyonu gerçekleştirmek daha kolaydır (4).

III.H. Ekstrakorporeal Karaciğer Destek Cihazı (Albümin Diyalizi)

Genellikle albümin diyalizi olarak adlandırılan ekstrakorporeal karaciğer destek cihazları, günümüzde fulminan hepatit veya şiddetli sirozda karaciğer fonksiyonunu desteklemek için sıklıkla transplantasyona köprü olarak kullanılmaktadır. Üç farklı tipi vardır:

1. Tek geçişli albümin diyalizi (TGAD); diyalizata albüminin eklendiği HD'ye benzer bir tekniktir.

2. Moleküler Absorban Resirkülasyon Sistemi (MARS); tek geçişli albümin diyalizi ile aynıdır, ancak atılan albüminle güçlendirilmiş diyalizat, bir diyaliz filtresinden, bir reçineden ve bir kömür kartuşundan geçtikten sonra geri dönüştürülür.

3. Prometheus sistemi; albümin fraksiyonunun bir polisülfon filtreden seçici filtrasyonundan sonra albümin adsorpsiyonunu HD ile birleştirir. Bu tekniklerin mevcudiyeti çok sınırlıdır, pahalıdır ve proteine bağlı zehirlerin uzaklaştırılmasında TPD veya HP'ye göre herhangi bir fayda göstermemiştir .

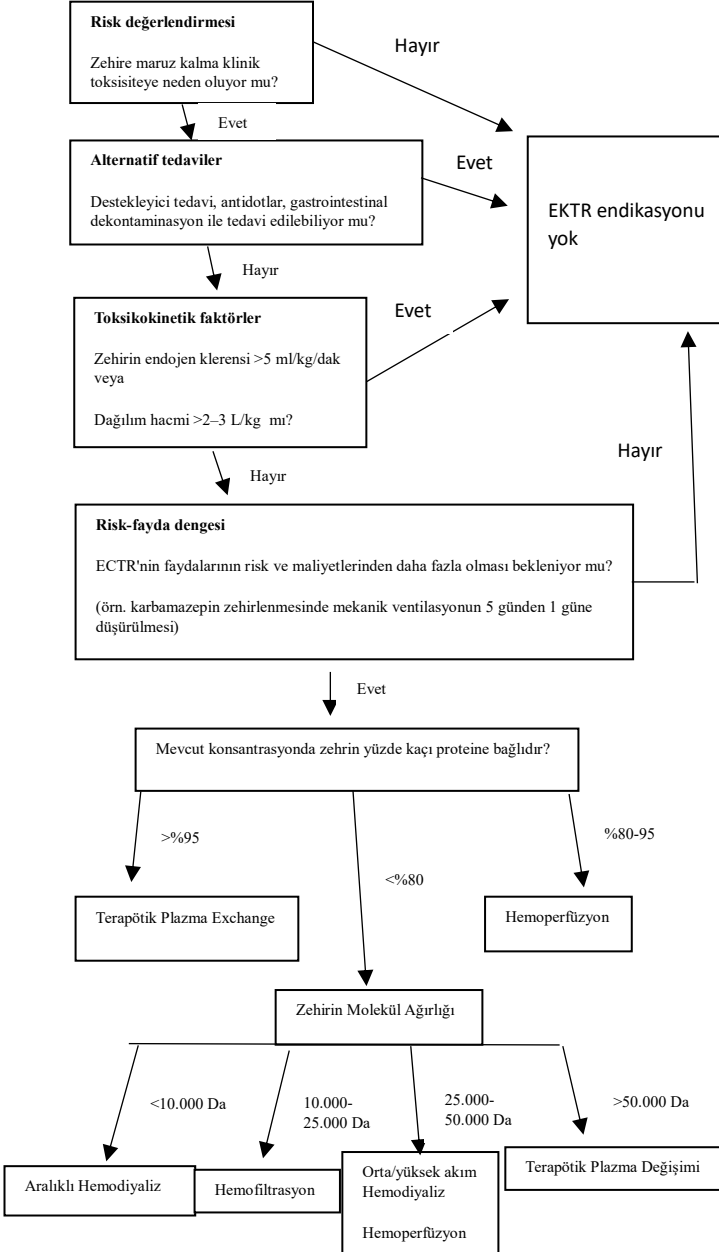
Yüksek verimli ekstrakorporeal bir tedaviye ihtiyaç duyulursa, çoğu zehirlenme için genellikle 6 saatlik tek bir seans yeterlidir, ancak kandaki konsantrasyon yüksekse (örn. toksik alkoller için) daha uzun süreler gerekebilir. Ekstrakorporeal tedaviden sonra seri olarak toksin konsantrasyonları ve klinik durum, yeniden dağılım veya devam eden emilimi hesaba katacak kadar uzun bir süre boyunca izlenmelidir (4).

Tablo 3. EKT yöntemleri ve farklılıklarının özeti (4)

	HD	HF	SRRT	HP	TPD	PD	Albümin Diyalizi	ET
Prensip	Diffüz-yon	Konveksi-yon	Konveksiyon ve /veya Diffüzyon	Adsorpsiyon	Sentrifugasyon / Seperasyon, Filtrasyon	Diffüzyon	Diffüzyon/ Absorbsiyon	Sentrifugasyon/ Seperasyon Filtrasyon
Molekül ağırlığı (Da)		<50.000	<10.000-50.000	<50.000 kömür reçinesi için, <60.000 Cytosorb için	<300.000	<15.000	TGAD/MARS: <60.000 Da Prometheus: <250.000 Da	Sınır yok
Proteine bağlanma	<%80	<%80	<%80	<%95	Kısıtlama yok	<%80-%90	<%95	Kısıtlama yok
Maksimum klerens (ml/dak)	240	240	80	200	50	20	50	10
Maliyet	+	++	++	++	+++	++	++++	++
Komplikasyon	+	+	+	+++	+++	++	++	++

HD:Hemodiyaliz, HF:Hemofiltrasyon, SRRT:Sürekli renal replasman tedavisi, HP:Hemoperfüzyon, TPD:Terapötik Plazma Değişimi, PD:Plazma Değişimi, ET:Exchange Transfüzyon, Da:Dalto

Şekil 1. Zehirlenmelerde ekstrakorporeal tedavi yaklaşımı (4)



III.İ. İlaçlar

Tablo 4. Zehirlenmelerde ilaç/maddenin klinik özellikleri, ekstrakorporeal tedavi endikasyonları ve yönetimi (7)

Madde	Valproik Asit (VPA)	Barbitüratlar
Toksik etki mekanizması	Voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerinden GABA etkilerini artırarak	GABA aracılı inhibisyon ile
Toksik dozu	Akut alımlar için > 200 mg /kg	Hipnotik dozun 5-10 katının aşılması ile
Klinik belirti ve bulgular	-Akut alımlarda; -Gastrointestinal bozukluklar, MSS bulguları (konfüzyon, dezoryantasyon, solunum yetmezliği ile birlikte koma) -Paradoksal nöbetler -Hiperamonyemi, hipokalsemi, hipernatremi -Ciddi zehirlenmelerde kardiyak arrest -Kronik alımlarda; -Karaciğer yetmezliği, Pankreatit, Eritrosit aplazisi, Nötropeni	Letarji, Nistagmus, Ataksi Daha yüksek dozlarda; Hipotansiyon, Koma Solunum arresti
Tanı	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur MSS depresyonunun tipik bulguları, Ayırıcı tanıda diğer MSS depresyonu yapan ilaçlar düşünülmeli Ensefalopati ve hiperammonemi Reye sendromunu taklit eder. Serum valproik asit düzeyi > 450mg / L belirtiler ortaya çıkabilir.	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Serum Fenobarbitürat > 60–80 mg/L Orta ve kısa etkili barbitürat > 20–30 mg/L
EKT Önerileri	-[VPA] > 1300 mg/L (9000 µmol/L) (1D) -Şok varsa (1D) -Beyin ödemi varsa (1D) -[VPA] > 900 mg/L (6250 µmol/L) (2D) ise -Mekanik ventilasyon gerektiren koma veya solunum depresyonu varsa (2D) -Akut hiperammonemi varsa (2D) -pH < 7,10 ise (2B) EKT Seçimi -Aralıklı hemodiyaliz VPA zehirlenmesinde tercih edilen (1D) -Hemodiyaliz mevcut değilse; Aralıklı HP (1D) CRRT (2D) kabul edilebilir alternatifler EKT'nin durdurulması -Klinik iyileşmede (1D) -[VPA] 50 ve 100 mg/L (350 – 700 µmol/L) arasında ise (2D)	-Uzamış koma varsa veya bekleniyorsa (1D) -Sıvı resüsitasyonundan (1D) sonra şok varsa -MDAC (aktif kömür) tedavisine rağmen toksisite devam ederse (1D) -MDAC tedavisine rağmen serum barbitürat konsantrasyonu yükselirse veya yüksek kalırsa (2D) -Mekanik ventilasyon gerektiren solunum depresyonu varsa (2D) EKT Seçimi -Aralıklı HD (tercih edilen) (1D) -HD mevcut değilse; HP (1D) SRRT (3D) EKT'nin durdurulması -Klinik iyileşmenin sağlanmasıyla
Madde	Lityum [Li+]	İzoniazid(INH)
Toksik etki mekanizması	Hücre içine girip sodyum (Na ⁺) ve potasyum (K ⁺) ile yarışarak, hücre membranını stabilize eder (22).	B6 vitamininin aktif formu olan piridoksal 5 fosfatı inhibisyonu Ayrıca koenzim olan piridoksal-5 fosfat ın inhibisyonu ile GABA'nın azalması ve nöbet aktivitesinde artış Laktatın karaciğerde pirüvata dönüşü engelleme ile

Toksik dozu	Akut alımlarda >20-30 tablet alınmasıyla	Akut alımlarda >15 mg/kg veya daha yüksek dozlar nöbetlere neden olabiliyorken; >80 mg/kg dozlar ölümcül olabilmekte Kronik alımlarda > 10 mg/kg
Klinik belirti ve bulgular	Bulantı, kusma, diyare, dehidratasyon, nistagmus, tremor, hiperrefleksi, dişli çark belirtisi, ataksi, ajitasyon, konfüzyon, letarji, bradikardi, T dalgası değişiklikleri, hipoventilasyon: Fotofobi, dehidratasyon, elektrolit imbalansı, tiroid disfonksiyonu, hipertermi, nöbet, koma, rijidite, miyoklonus, serotonin sendromu, non-spesifik T dalga değişiklikleri, bradikardi, hipotansiyon, hipoventilasyon, solunum yetmezliği, Akut solunumsal distress sendromu (ARDS),	-Akut doz aşımından sonra; Mide bulantısı, kusma, ataksi, depresyon, koma, solunum depresyonu ve nöbetler, anyonik gaplı metabolik asidoz - Kronik doz aşımında; Hepatit, periferik nevrit
Tanı	Öykü, belirti ve bulgulara dayanarak tanı konur. Serum lityum düzeyi ölçümü ile tanı desteklenir. Serum lityum düzeyleri ile klinik belirti ve bulgular korelasyon göstermeyebilir (22).	Öykü, belirti ve bulgulara dayanarak tanı konur. Akut başlangıçlı nöbetleri olan hastada, özellikle rutin antikonvülsan ilaçlara yanıt vermiyorsa ve şiddetli metabolik asidoz eşlik ediyorsa, INH toksisitesi düşünülmelidir. Serum 30 mg/L'den yüksek seviyeler akut toksisite ile ilişkili
EKT Önerileri	-Böbrek fonksiyonlarında bozulma ve serum lityum düzeyinin $[Li^+]$ >4.0 mEq/L olması (1D), -Lityum düzeyine bakılmaksızın, bilinç düzeyinde azalma, nöbet veya yaşamı tehdit eden disritmi varlığı (1D) - $[Li^+]$ >5.0 mEq/L (2D), -Konfüzyon varlığı (2D) -Optimum yönetim ile $[Li^+]$ <1.0 mEq/L elde etmek için geçen sürenin 36 saatten uzun olması (2B). <u>EKT Seçimi</u> -Aralıklı HD (1D) -Aralıklı hemodiyaliz yoksa SRRT (1D) -İlk tedaviden sonra hem SRRT hem de aralıklı HD eşit derecede kabul edilir <u>EKT 'nin durdurulması</u> - $[Li^+]$ < 1,0 mEq/L -Klinik iyileşme görüldüğünde (1D) -EKT uygulanması sonrasında tekrar uygulama için 12 saat boyunca seri $[Li^+]$ ölçümleri yapılmalıdır (1D)	-Standart doz piridoksinin uygulanmadığı nadir durumlarda, sadece GABA A reseptör modülatörlerine dirençli nöbetleri olan hastalarda (2C)
Madde	Trisiklik antidepresan (TCA)	Gabapentinoidler (pregabalin ve gabapentin)
Toksik etki mekanizması	-Kardiyovasküler etkiler; Antikolinjerik etkiler ve katekolaminlerin nöronal geri alımının inhibisyonu Periferik alfa-adrenerjik blokaj Hızlı sodyum kanallarının inhibisyonu -MSS etkileri; Antikolinjerik etkiler Beyinde norepinefrin veya serotonin geri alımının inhibisyonu ile	Mekanizması tam bilinmemekle birlikte GABA benzeri etki ile
Toksik dozu	> 10-20 mg/kg'ın alınması potansiyel olarak yaşamı tehdit edici	Doz aşımı ile ilgili mevcut veriler çok az.
Klinik belirti ve bulgular	-Antikolinjerik; Sedasyon, deliryum, koma, nöbet, midriyatik pupil, kuru cilt ve mukoza, terlemede azalma, taşikardi, bağırsak seslerinin azalması veya olmaması ve idrar retansiyonu	MSS depresyonu, somnolans, baş dönmesi, tremor, geveleyerek konuşma, diplopi, taşikardi

	-Kardiyovasküler; PR, QRS ve QT intervallerinde uzama ile birlikte sinüs taşikardisi, Çeşitli derecelerde atriyoventriküler (AV) blok, bradikardi, Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon, torsades de pointes, pulmoner ödem, kardiyojenik şok, ölüm	
Tanı	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. QRS aralığı uzamasının eşlik ettiği uyuşukluk, koma veya nöbetleri olan her hastada trisiklik antidepresan zehirlenmesinden şüphelenilmeli >1 mg/L (1000 ng/mL) genellikle ciddi zehirlenmelerle ilişkilendirilir.	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Doz aşımını takiben gelişen mental durum değişikliği ve ataksi
EKT Önerileri	-TCA zehirlenmesi olan hastalarda EKT yapılmaması öneriliyor. (1D)	-Gabapentinoidlerle ciddi şekilde zehirlenmiş ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle mekanik ventilasyon gerektiren koma varlığında, EKT Seçimi -Aralıklı HD EKT'nin durdurulması -Klinik iyileşmenin sağlanmasıyla EKT yapılan hastaların, olası yoksunluk belirtileri ve semptomları açısından yakın takip edilmesi gereklidir
Madde	Karbamazepin	Metformin
Toksik etki mekanizması	Kalp te ileti bozukluğu. Trisiklik antidepresan imipramin benzeri etki ile konvülsiyon Antikolinerjik etki	İnsülin duyarlılığında artış hepatik glukoz üretiminde, intestinal glukoz absorpsiyonunda azalma
Toksik doz	>10 mg /kg akut alımları	<5 gr genellikle iyi tolere edilmektedir. >25 gr alımlarda ciddi zehirlenme bulguları görülebilmektedir.
Klinik belirti ve bulgular	Ataksi, nistagmus, oftalmopleji, distoni, diskinezi, sinüs taşikardisi - Ciddi zehirlenmelerde; myoklonus, status epileptikus, hipertermi, koma solunum yetmezliği, - Kronik alımlarda; kemik iliği depresyonu, böbrek yetmezliği, kardiyomiyopati ve malign nöroleptik sendrom	Bulantı, kusma, akut pankreatit:miylji abdominal ağrı, laktik asidoz, mental durum değişikliği, konfüzyon depresyon hipotansiyon, hipotermi, , böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği ve ölüm (22).
Tanı	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Artmış serum karbamazepin düzeyi ile birlikte ataksi, stupor ve taşikardi bulgularının eşlik etmesiyle	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur.
EKT Önerileri	-Hayatı tehdit eden disritmi gelişimi (1D), -Tedaviye dirençli tekrarlayan nöbet (1D), -Tekrarlayan doz aktif kömür ve destek tedaviye rağmen ciddi zehirlenme bulgularının devam etmesi (karbamazepin düzeyinde artış olması ya da yüksek kalması) (2D)	- Şok varlığı (1D), -pH≤7.0 (1D), -Laktat konsantrasyonu >20 mmol/L (1D), -Bilinç düzeyinde azalma (2D), Standart destek tedaviye yanıt-alınmaması (1D), EKT Seçimi

	-Mekanik ventilasyon gerektiren uzamış koma ve/veya solunum yetmezliği gelişimi veya riski (2D), EKT seçimi -Aralıklı HD (1D) -Hemodiyaliz mevcut değilse; Aralıklı HP (1D) SRRT (3D) Ayrıca EKT sırasında aktif kömüre devam edilmeli (1D) EKT'nin durdurulması -Klinik iyileşme (1D) -Karbamazepin konsantrasyonu 10 mg/L'nin (42 µmol/L) altında olması(2D)	-Laktat konsantrasyonu < 3 mmol/L (1D) pH > 7,35 (1D) EKT Seçimi -Aralıklı HD (bikarbonat tamponlu) (1D) -Hemodiyaliz yoksa SRRT (2D)
Madde	Digoksin	Fenitoin
Toksik etki mekanizması	Na-K ATPaz pompası inhibisyonu Sinüs ve Av nod iletim hızının azalması	Voltaj bağımlı Na ⁺ kanal blokajı ile nöronal ateşlenmeyi baskılar. Parenteral formlarında yer alan propilen glikol nedeniyle, hızlı infüzyonlarda miyokardiyal depresyon ve kardiyak arrest oluşturabilir.
Toksik dozu	Erişkinlerde > 3 mg Çocuklarda > 1 mg	-Akut alımlarda >20 mg/kg -Kronik alımlarda ise küçük doz artışları zehirlenmeye neden olabilir (22).
Klinik belirti ve bulgular	-Akut doz aşımında; Kusma, hiperkalemi, Sinüs bradikardisi, sinoatriyal arrest ve ikinci veya üçüncü derece AV bloğu Ventriküler taşikardi veya fibrilasyon. -Kronik zehirlenmede; Görme bozuklukları, halsizlik, sinüs bradikardisi, yavaşlamış ventriküler yanıt hızı veya kavşak kaçışı ile birlikte atriyal fibrilasyon, Ventriküler aritmiler (ventriküler bigemini veya trigemini, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon) Hipokalemi, hipomagnezemi	Bulantı, kusma, ataksi nistagmus, orta derecede santral sinir sistemi baskılanması Ciddi derecede santral sinir sistemi depresyonu, koma, nadiren solunum baskılanması, parenteral >50 mg/dk hızlı infüzyonlarında hipotansiyon, atriyoventriküler (AV) bloklar bradikardi, ventriküler disritmiler (22).
Tanı	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Karakteristik aritmiler (akselere kavşak ritmi) Hiperkalemi Serum digoksin seviyesi > 0,5–2 ng/mL, digitoksin > 10–30 ng/mL.	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Tanıyı desteklemek için serum fenitoin düzeyi ölçülebilir (22).
EKT Önerileri	EKT digoksin için endike değildir.	-Uzamış koma hali varlığı ya da riski(2D), -Uzamış ciddi ataksi varlığı ya da riski (3D). EKT Seçimi -Aralıklı HD (tercih edilen) (1D) -Aralıklı HP, aralıklı HD yoksa kabul edilebilir bir alternatiftir (1D) EKT'nin kesilmesi Klinik iyileşme belirgindir (1D)
Madde	Teofilin	Baklofen
Toksik etki mekanizması	Endojen katekolamin salgılanması ve beta adrenerejik reseptör stimülasyon. Adenozin reseptör blokajı ve yüksek	GABA(B) reseptör agonisti, Santral sinir sistemi(SSS) ve solunum sistemi depresyonu,

	düzeylerde fosfodiesteraz inhibisyonu yaparak hücre içi cAMP artışı,	Paradoksal kas hipertonisitesi ve nöbet benzeri aktivite, Aniden kesilmesinden sonra halüsinasyonlar, nöbetler ve hipotermi meydana gelebilir.
Toksik dozu	-Akut alımlarda: serum teofilin konsantrasyonunun >80 µg/mL olması, -Kronik zehirlenmelerde serum konsantrasyonunun >40 µg/mL olması.	Günlük dozun 3-5 katından fazlasının alınması, Doz alımını takiben Strupor/ koma varlığı
Klinik belirti ve bulgular	Bulanı, kusma, Sinüs taşikardisi, uzamış kompleks atriyal veya ventriküler ektopi, ventriküler disritmiler, hipotansiyon Hipokalemi, hiperglisemi, hipopotasemi, hipokalsemi Nöbet, rabdomyoliz, tremor, ajitasyon, Nöbet ve disritmi gibi ciddi etkiler, akut zehirlenmelere göre kronik zehirlenmelerde daha yaygındır. Semptomlar aniden ortaya çıkabilir (22)	Baklofen doz aşımı letarji, ataksi, koma, solunum depresyonu, nadiren bradikardi ve paradoksal nöbet benzeri aktiviteye neden olur. Belirtiler 12-48 saat içinde ortaya çıkar.
Tanı	Öykü, klinik belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Tanıyı desteklemek için serum teofilin düzeyi ölçülebilir, Akut zehirlenmelerde serum konsantrasyonları her zaman doğru bir öngörü sağlayamayabilir (22).	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. SSS depresyonu bulgularına sıklıkla kas seğirmesi veya hiperrefleksi eşlik etmesi, Ayrıcı tanı diğer sedatif-hipnotik ajanları içermeli
EKT Önerileri	-Akut alımlarda teofilin düzeyi >100 mg/L (555 mmol/L) (1C), -Nöbet varlığı (1D), -Hayatı tehdit eden disritmi varlığı (1D), -Şok varlığı (1D), -Optimal tedaviye rağmen serum teofilin düzeyinde artış (1D), -Optimal tedaviye rağmen stabil olmayan klinik durum (1D). EKT Seçimi: -Aralıklı HD tercih edilen (1C) -Hemodiyaliz mevcut değilse, HP (1C) SRRT (3D) -Kan değişimi yenidoğanlarda hemodiyalize bir alternatiftir (2D) EKT'nin durdurulması: -Klinik iyileşme belirgin olduğunda - Teofilin 15 mg/L (83 µmol/L) (1D) olduğunda	EKT Seçimi -Aralıklı HD (1D) EKT'nin Durdurulması -Klinik iyileşme ile(1D) Ayrıca ; EKT yapılırsa, özellikle uzun süreli idame tedavisi gören hastalarda, olası kesilme belirtileri açısından hastanın yakından izlenmesi önemlidir.
Madde	Asetaminofen (APAP)	Salisilat
Toksik etki mekanizması	Asetaminofenin normal metabolizma ürünlerinden biri sitokrom P-450 tarafından karışık fonksiyonlu oksidaz enzimleri oldukça toksiktir; normalde bu reaktif metabolit (NAPQI), vücuttaki glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir. Bununla birlikte, aşırı dozda, NAPQI üretimi glutatyon kapasitesini aşar ve metabolit doğrudan hepatik makromoleküllerle reaksiyona girerek karaciğer ve böbrek hasarına neden olur.	Trombosit fonksiyonları üzerinde değişiklik ve protrombin süresinde artış. Santral solunum merkezinin uyarılması Hücre içi etkiler (oksidatif fosforilasyon, glukoz ve yağ asidi metabolizması üzerine etkileri), Kapiller geçirgenlikte artış,

Toksik dozu	Çocuklarda 150–200 mg/kg'dan veya yetişkinlerde 6–7 gr'dan fazla potansiyel olarak hepatotoksiktir.	>40-60 mg/kg/gün
Klinik belirti ve bulgular	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Anoreksiya, mide bulantısı veya kusma dışında genellikle pek semptom görülmez. Nadiren, aşırı doz aşımı mental durum değişikliğine ve metabolik asidoza neden olur. 24-48 saat sonra, transaminaz seviyeleri (AST ve ALT) yükselmeye başladığında, hepatik nekroz belirginleşir. Akut fulminan karaciğer yetmezliği olursa, ölüm gerçekleşebilir. Ensefalopati, metabolik asidoz ve protrombin zamanında (PT) devam eden artış kötü bir prognoza işaret eder. Karaciğer yetmezliği tek başına ortaya çıkabilir veya nadiren akut böbrek yetmezliği eşlik edebilir.	Bulantı, kusma, karın ağrısı, tinnitus, taşipne, solunumsal alkaloz metabolik asidoz, hiperperne, diaforez, ateş, mental durum değişiklikleri, nöbet, koma, serebral ödem, pulmoner ödem ve ölüm. Kronik zehirlenmeler: konfüzyon, deliryum, ajitasyon, nadiren de koagülopati, karaciğer hasarı disritmi.
Tanı	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur.	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Tanıyı desteklemek için serum salisilat düzeyi ölçülebilir.
EKT Önerileri	-Şiddetli APAP zehirlenmesinde (2D) -NAC mevcut değil ise, NAC kullanımını kısıtlayacak ciddi allerji endişelerinin varlığında , APAP düzeyi çok yüksek ve NAC'ın yetersiz kalabileceği düşünüüyorsa veya mitokondriyal yetmezlik klinik bulguları mevcutsa, -µ [APAP]> 1000 mg/L (6620 mol/L) ve NAC uygulanamıyorsa (1D). -Mental durum değişikliği, metabolik asidoz, hiperlaktatemi, [APAP]> 700 mg/L (4630 µ mol/L) ve NAC uygulanamıyorsa (1D). -NAC uygulansa bile mental durum değişikliği, metabolik asidoz, hiperlaktatemi ve [APAP]> 900 mg/L (5960 µ mol/L) ise (1D), <u>EKT seçimi</u> -Aralıklı hemodiyaliz tercih edilir (1D), -HD mevcut değilse aşağıdakiler kabul edilebilir alternatiflerdir: Aralıklı HP (1D) SRRT (3D) Yenidoğanlarda ET (2D) Ayrıca NAC tedavisine EKT sırasında artan oranda devam edilmelidir (1D) <u>EKT önerilmediği durumlar:</u> -NAC uygulanmışsa rapor edilen yutulan doza dayalı olarak (1D), - NAC uygulanmasa bile tek başına rapor edilen alınan doz bazında (2D). -NAC uygulanıyorsa yalnızca [APAP] temelinde (2D) . <u>EKT'nin durdurulması</u> -Klinik iyileşme görülene kadar devamı önerilir (1D).	-Salisilat düzeyi >7.2 mmol/L (100 mg/dL) (1D), -Böbrek fonksiyonlarının bozulma ile birlikte salisilat düzeyi >6.5 mmol/L (90 mg/dL) (1D), -Mental durum değişikliği (1D) -Oksijen desteği gereken yeni hipoksemi varlığı (1D) <u>EKT Seçimi</u> -Aralıklı HD (1D) -HD mevcut değilse,; Aralıklı HP (1D) SRRT (3D) Yenidoğanlarda kan değişimi (1D) <u>EKT'nin kesilmesi</u> -Klinik iyileşme belirgindir (1D) -[Salisilat] < 1,4 mmol/L (19 mg/dL) (1D) EKT seansları arasında intravenöz bikarbonat tedavisine devam edilmesi önerilir
Madde	Beta Blokerler	Kalsiyum Knaal Blokerleri (KKB)
Toksik etki mekanizması	Propranolol: Miyokard kontraktilesinde ve iletiminde azalma Koma ve nöbet Sotalol: QT aralığını uzatır(doz bağımlı) Torsades de pointes ve VF	Kalsiyum kanallarına kalsiyum akışını yavaşlatır.

Toksik dozu	Terapötik dozun yalnızca 2-3 katının alınması (altta yatan tıbbi hastalık/diğer ilaçlara bağlı değişkenlik göstermekte) Atenolol ve pindolol diğer ajanlardan daha az toksik.	Her zamanki terapötik dozdan daha yüksek herhangi bir doz aralığı potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olarak değerlendirilmelidir. Uzun salınımlı formlara da ayrıca dikkat edilmeli.
Klinik belirti ve bulgular	-Kardiyak etkiler: Hipotansiyon ve bradikardi(en sık) AV blok, intraventriküler iletim bozuklukları, Propranolol gibi membran depresan ilaçlarla ciddi doz aşımalarında kardiyojenik şok ve asistoli, EKG genellikle artmış PR aralıkları ile birlikte normal bir QRS süresi, QRS genişlemesi (masif zehirlenmede) Konvülsiyonlar, koma ve solunum depresyonu gibi SSS toksisitesi, propranolol ve diğer membran-depresan , yağda çözünen ilaçlarla yaygın olarak görülür. Bronkospazm Hipoglisemi ve hiperkalemi oluşabilir.	Hipotansiyon ve bradikardi (en sık), PR intervalı uzaması Torsades de pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi Mide bulantısı ve kusma, anormal mental durum (strupor ve konfüzyon), metabolik asidoz
Tanı	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Yüksek doz ilaç alımı sonrası bradikardi ve hipotansiyon görülmesi ile Ancak kalsiyum kanal blokerleri ,antihipertansifler, dijitaller ve sempatolitikler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir	Öykü, belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konur. Hipotansiyon ve sinüs bradikardi varlığında, QRS aralığının uzamadığı AV blok, Ayırıcı tanıda beta blokerler ve diğer sempatolitik ilaçlar akla gelmelidir. Kapsamlı idrar toksikolojisinde diltiazem ve verapamil saptanabilir
EKT Önerileri	-Propranolol ile zehirlenmelerde standart tedaviye ek olarak EKT yapılması öneriliyor (1D) -Atenolol ile ciddi şekilde zehirlenmiş ve böbrek yetmezliği hastalarda, refrakter bradikardi ve hipotansiyon mevcut olduğunda (2D) -Sotalol ile ciddi şekilde zehirlenmiş ve böbrek bozukluğu olan hastalarda, refrakter bradikardi ve hipotansiyon ve/veya tekrarlayan torsades de pointes mevcut olduğunda (2D) <u>EKT seçimi</u> -Aralıklı HD (1D) <u>EKT'nin durdurulması</u> -Klinik iyileşme sonrası	- KKB'lerin yüksek oranda proteine bağlanmaları, yüksek dağılım hacimleri ve endojen klerenslerinden dolayı herhangi bir EKT türünün fayda sağlamayacağı düşünülmektedir (1D)

KAYNAKLAR

1. Abel, J. J., Rowntree, L. G., & Turner, B. B. (1913). On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis. *Trans Assoc Am Physicians*, 28, 51.
2. Kyle, L. H., Jeghers, H., Walsh, W. P., Doolan, P. D., Wishinsky, H., & Pallotta, A. (1953). The application of hemodialysis to the treatment of barbiturate poisoning. *The Journal of Clinical Investigation*, 32(4), 364-371.
3. Schreiner, G. E. (1958). The role of hemodialysis (artificial kidney) in acute poisoning. *AMA Archives of Internal Medicine*, 102(6), 896-913
4. Ghannoum, M., & Roberts, D. M. (2023). Management of Poisonings and Intoxications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10-2215.
5. De Pont, A. C. J. (2007). Extracorporeal treatment of intoxications. *Current opinion in critical care*, 13(6), 668-673.
6. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RN. (2018). Comprehensive clinical nephrology E-Book. *Elsevier*, 1124-32.
7. Lavergne, V., Nolin, T. D., Hoffman, R. S., Roberts, D., Gosselin, S., Goldfarb, D. S., ... & Ghannoum, M. (2012). The EXTRIP (extracorporeal treatments in poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clinical Toxicology*, 50(5), 403-413.
8. Maduell, F., Navarro, V., Cruz, M. C., Torregrosa, E., Garcia, D., Simon, V., & Ferrero, J. A. (2002). Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low-and high-flux hemodialysis. *American journal of kidney diseases*, 40(3), 582-589.
9. Bouchard, J., Lavergne, V., Roberts, D. M., Cormier, M., Morissette, G., & Ghannoum, M. (2017). Availability and cost of extracorporeal treatments for poisonings and other emergency indications: a worldwide survey. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32(4), 699-706.
10. Ouellet, G., Bouchard, J., Ghannoum, M., & Decker, B. S. (2014, July). Available extracorporeal treatments for poisoning: overview and limitations. *In Seminars in dialysis*, 27, 4, 342-9.
11. Bouchard, J., Roberts, D.M., Roy, L., Ouellet, G., Decker, B.S., Mueller, B.A., Desmeules, S., Ghannoum, M. (2014). Principles and operational parameters to optimize poison removal with extracorporeal treatments. *Semin Dial*, 27, 4, 371-80.
12. Brunet, S., Leblanc, M., Geadah, D., Parent, D., Courteau, S., & Cardinal, J. (1999). Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *American journal of kidney diseases*, 34(3), 486-492.

13. Bailey, A. R., Sathianathan, V. J., Chiew, A. L., Paterson, A. D., Chan, B. S., & Arora, S. (2011). Comparison of intermittent haemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy and continuous renal replacement haemofiltration for lithium toxicity: a case report. *Critical Care and Resuscitation*, 13(2), 120-122.
14. Ghannoum, M., Bouchard, J., Nolin, T. D., Ouellet, G., & Roberts, D. M. (2014, July). Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice. *In Seminars in dialysis*, 27, 4, 350-61.
15. Rahman, M. H., Haqqie, S. S., & McGOLDRICK, M. D. (2006). Acute hemolysis with acute renal failure in a patient with valproic acid poisoning treated with charcoal hemoperfusion. *Hemodialysis International*, 10(3), 256-259.
16. Falkenhagen, D., Gottschall, S., Esther, G., Courtney, J. M., & Klinkmann, H. (1982). In vitro assessment of charcoal and resin hemoadsorbents. *Contributions to nephrology*, 29, 23-33.
17. Mydlík, M., Derzsiová, K., Bucek, J., Horký, K., Jarcuska, J., & Takác, M. (1983). Use of charcoal haemoperfusion in 55 acute poisonings. *Life support systems: the journal of the European Society for Artificial Organs*, 1, 53-56.
18. Shalkham, A. S., Kirrane, B. M., Hoffman, R. S., Goldfarb, D. S., & Nelson, L. S. (2006). The availability and use of charcoal hemoperfusion in the treatment of poisoned patients. *American journal of kidney diseases*, 48(2), 239-41.
19. Kielstein, J. T. Effectiveness of CytoSorb in cases of acute amitriptyline intoxication is not proven.
20. Ouellet, G., Bouchard, J., Ghannoum, M., & Decker, B. S. (2014, July). Available extracorporeal treatments for poisoning: overview and limitations. *In Seminars in dialysis*, 27, 4, 342-9.
21. Couriel, D., & Weinstein, R. (1994). Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *Journal of clinical apheresis*, 9(1), 1-5.
22. Olson, K. R., Anderson, I. B., Benowitz, N. L., Blanc, P. D., Clark, R. F., Kearney, T. E., ... & Wu, A. H. (Eds.). (2012). Poisoning & drug overdose (p. 287). New York, NY, USA: McGraw Hill Medical.

BÖLÜM-21

Sıcak Çarpmaları, Boğulma, Donma

Dr. Öğr. Üyesi Hatice TOPRAK¹

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, ORCID: 0000-0001-6890-3474, Dr.tprk@hotmail.com

I. SICAK ÇARPMALARI

I. A. Tanım

Kesin sınırlarla belirlenmiş tanı kriterleri olmamakla beraber sıcak çarpması birkaç şekilde tanımlanmıştır. Bunlardan en fazla bilineni Bouchama ve ark.'nın yapmış olduğu tanımlamadır. Bu tanımlamaya göre; sıcak-kuru cilt ile konvülsiyon, deliryum ve koma gibi merkezi sinir sistemine ait anomalilerin eşlik ettiği 40 C⁰'nin üzerinde ölçülen çekirdek vücut sıcaklığı olarak ifade edilebilir. Bu tanım patofizyoloji ile ilişkilendirildiğinde çoklu organ yetmezliği sendromuna ilerleyebilen sistemik inflamatuvar yanıt ile ilişkili hipertermi olarak da yapılabilir. (1).

Klasik olarak sıcak çarpması, sıklıkla bağışıklığı baskılanmış bireylerde mevsimsel sıcak dalgalarında ortaya çıkar. Diğer formu ise yorucu fiziksel aktivite yapan genç bireylerde "eforlu sıcak çarpması" olarak görülür. Risk faktörleri için çevresel faktörler, ilaçlar, uyuşturucu bağımlılığı, komorbiditelerin varlığı ve genetik yatkınlık söylenebilir (2). Sıcak çarpmaları tedavisi semptomatik ve konservatif olarak yapılır. HS sıklıkla ölümcül olmasına ve yaşlılarda ölüm oranı %50'yi aşmasına rağmen, vücut ısısının uygun şekilde düşürülmesi ve aktif tedavi önlemleri alınması klinik olarak hala tavsiye edilmektedir (1). Küresel ısınma ile sıcak çarpmaları vakalarında artış yaşanması beklenebilir. Sıcak çarpmalarında mortalite, vücut ısısının yükselme derecesi, tanı aldıktan sonra soğutmanın başlamasına kadar geçen süre ve etkilenen organ sayısı ile ilişkilidir (3) .

I. B. Patofizyoloji

Termoregülasyondan hipotalamus sorumludur. İletim, konveksiyon, buharlaşma ve radyasyon yoluyla vücut ısı alışverişi yapabilir (4). Isı şoku proteinleri, hiperterminin sebep olduğu hasarı herhangi normal dışı durumda onarır. Sağlıklı bir bireyde ortam ısısındaki 5 C⁰'lik bir değişiklik için vücut sıcaklığı 1 C⁰'lik bir değişiklik ile karşılık verir (1). Gastrointestinal kanal, dalak, pankreas ve karaciğer dolaşımını kapsayan splanknik dolaşımdaki vazokonstriksiyon, kalp debisindeki artış ve terleme termoregülasyonda rol oynar. Ortam nemi %75'in üzerindeyse buharlaşma yolu ile kayıp etkisini kaybeder (5). Yetersiz sıvı replasmanı ile hipernatremi, hipotonik sıvıların fazla verilmesi ile hiponatremi görülebilir. Hiperkalemi ve hipokalsemi ile karşılaşılabilir. QT uzaması, ST değişiklikleri gibi EKG bulguları görülebilir hatta ölümcül kardiyak aritmiler yaşanabilir (6).

Çok karmaşık bir süreç olarak değerlendirilebilir. Yüksek ortam ısısına mazuriyet sonrası hücre içi metabolizmada hızlanma, arteriyel hipotansiyon, intrakraniyal hipertansiyon, serebral hipoperfüzyon hatta serebral iskemi gibi akut fizyolojik değişiklikler gözlenebilir. Pek çok yönüyle sepsise benzer (8).

Isı kaynaklı endotel hasarı trombosit agregasyonu ile pıhtılaşmaya yol açar. Trombositlerin çoğalması kullanımlarına yetişmediğinde paradoksal kanamalara yol açar. Yaygın damar içi pıhtılaşma ve ölümcül kanamalara geniş bir yelpazede semptom verebilir (1).

I. C. Tanı

İyi bir anamnez tanı koymada çok etkindir. Hastaların kullandığı ilaçlar arasında diüretik, beta blokör ve antikolinerjiklerin varlığına dikkat edilmelidir. Yaşam bulguları değerlendirmeleri, rektal sıcaklık ölçümü, laboratuvar parametreleri (CBC, PT/PTT, kan gazı, CK, CK-MB, idrar myoglobini dahil), toksikoloji taramaları, EKG, akciğer grafisi ile değerlendirilmelidir (8). Hastaların ¼'ünde hipotansiyon görülür. Arteriyel kan gazı ölçümlerinde PCO₂ 20 mmHg' nin altına düşer.

Klasik Sıcak Çarpmaları	Eforlu Sıcak Çarpmaları
- Sıklıkla yaşlılarda ve ek hastalık öyküsü bulunanlarda görülür. - Mevsimsel sıcak dalgalarında görülür. - Solunumsal Alkaloz sıktır - AST ve ALT yüksekliği en yaygın laboratuvar anormalliğidir. - Böbrek, Karaciğer ve son organ hasarı görülebilir. - Kötü prognoz ile ilişkilendirilir.	- Sıklıkla gençlerde görülür. - Sıklıkla yüksek efor sonrası görülür. - Laktik asidoz olabilir. - Rabdomiyoliz daha yaygındır. - CPK yükselir. hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalemi daha fazla görülür. - Böbrek, Karaciğer ve son organ hasarı görülebilir. - Genç ve komorbiditesi az olan hasta grubunda daha sık görülmesinden kaynaklandığı düşünülen daha iyi prognoza sahiptir.

Tablo 1: Oluş Şekillerine Göre Sınıflandırılması ve Başlıca Özellikleri.

Ayırıcı Tanı

- Toksik alımlar: Diüretik, beta blokör ve antikolinergik kullanım öyküsüne dikkat edilmelidir.
- Menenjit,
- Sepsis,
- Nöroleptik Malign Sendrom: Antipsikotik kullanımına bağlı görülür. Yüksek ateş, kas rijiditesi, mental değişiklikler ve otonomik disfonksiyon (terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı) ile karakterizedir. Tanı ve tedavisi acil olarak yapılmalıdır (9).
- Serotonin Sendromu: Serotonerjik ilaçların yol açtığı klinik durumdur. Mental durum değişiklikleri, nöromusküler hiperaktivite ve otonomik hiperaktivite(ishal, terleme, titreme, hipertansiyon, taşikardi, midriyazis, orta ve şiddetli vakalarda ateş görülür).
- Sıtma ile ayıcı tanısının yapılması gerekir.

I. D. Tedavi

- Hava yolu güvenliği sağlanmalı, yeterli solunum sağlanmalı ve dolaşım korunmalıdır. Hızlı ve erken soğutma tedavinin esasıdır. 38⁰ -39⁰ lere ulaşıldığında soğutma durdurulmalıdır. Buz banyoları, kasık ve axillaya buz koyma, soğuk fan uygulamaları yapılabilir (10).
- Hastaların sıcaklık takibi yapılmalı, rektal ve özofagus ısı problemleri kullanılmalıdır.
- Hasta temelli uygun hidrasyon sağlanmalıdır. Elektrolit bozuklukları tedavi edilmelidir. Soğuk salin infüzyonunun ortam ısısındaki salin infüzyonundan daha etkili olduğu bildirilmiştir (11)
- Ateş düşürücülerin tedavide yeri yoktur. Karaciğer için toksik etkileri olabileceği unutulmamalıdır.
- Dantrolen: Malign hipertermi tedavisinde kullanılır. Sıcak çarpmaları için faydası bildirilmemiştir (12).
- Benzodiazepinler; semptomatik tedavi için kullanılabilir. Doz ilişkili sedasyon ve solunum depresyonu etkileri göz önünde tutulmalıdır.

Sıcak çarpmaları sonrası geri döndürülebilir sorunlar bile 7 haftalık periyotta devam edebilir (13). En az 1 hafta efordan kaçınılmalıdır. Klimaya erişimi olmayan yaşlıların takipleri yapılmalıdır. Özellikle spor eğitmenleri, askeri personeller etkin ve erken soğutulmayı sağlayabilmeleri için yeterli donanımına sahip olmalıdır.

II. DONMA

II. A. Tanım

“Donma”, Şubat 2023’ te ülkemizde “Asrın Felaketi” olarak nitelendirilen Kahramanmaraş depremi sonrası acil hekimleri başta olmak üzere klinisyenlerin dikkatini çeken bir konu oldu. Enkaz altından saatler sonrası depremzedelerin özellikle uç ekstremitelerinde, kulak, burun ve penislerinde donma ile karşılaşıldı.

Soğuk havaya veya suya maruz kalma sonrası cilt ve dokuların hasar görmesi olarak tanımlanabilir. Sıklıkla parmaklar, burun, yanak, kulak, çene etkilenir. Sıklıkla yaşlı yetişkinler, evsizler, alkol bağımlıları, macera severler ve askeri personel etkilenir (14). Uyuşma, karıncalanma cilt renginin soluklaşması ve kabarcık oluşması görülebilir. Cerrahi debritleme gerektiren kangren ve ülserasyonlara kadar ilerleyen komplikasyonlar gelişebilir. İlk yardım önleme ve tedavide çok önemlidir. Önleme temiz, katmanlı ve sıkı olmayan giysiler ile başlar. Ortam ısısının artırılması ilk yapılacaktır. Etkilenen bölgenin soğuktan korunarak temiz tutulması, hareket ettirmekten kaçınılması, ovuşturma ve sıkıştırmanın yapılmaması, kabarcık varsa patlatılmaması önemlidir. Ilık suya batırılması mümkün ise yapılmalıdır. Kuru ısıtma kaynaklarından kaçınılmalıdır. Hastalar yeniden ısıtma, görüntüleme ve trombolitik tedavinin yapılabileceği merkezlere nakledilmelidir.

II. B. Sınıflandırma

Çekirdek vücut sıcaklığı 35°C'nin (95°F) altına düştüğünde hipotermi gelişir. İsviçre Evreleme Sisteminde klinik belirtilere göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir (Zafren vd., 2014). Hafif hipotermide vücut çekirdek sıcaklığı 32°-35° olduğunda vücudun ilk tepkisi istemsiz titreme ile ısı üretmeye çalışmaktır. Orta dereceli hipotermide ısı daha da düşer, midriyazis ve kardiyak aritmiler gelişebilir. 28° altına düştüğünde bilinç kaybolur, kalp durma ve ventriküler fibrilasyon sınırına gelmiştir (14).

Geleneksel olarak donma fiziksel bulgulara göre yüzeysel ve derin donma olarak yapılabilir. Yüzeysel donma 1 ve 2. Derece donmayı içerirken, derin donma 3 ve 4. Derece donmayı kapsar. 1. Derece donmalarda siyanoz yoktur, amputasyon riski yoktur. 2. Derece donmalarda 48 saat içinde siyanoz açılır, doku amputasyonu gerektirebilir. 3. Donmalarda 48 saat sonra siyanozda düzelme görülmez, kemik amputasyon riski taşır. 4. Derece donmalar ise büyük sistemik etkilere yol açabilecek amputasyonlara sebep olurlar (15).

II. C. Patofizyoloji

Termal yanıktakine benzetilebilir. Doku hasarı iki yolla oluşur. Bunlarda ilki hem doğrudan hem soğğun neden olduğu hücre ölümü iledir. Diğer sebep ise mikrovasküler tromboz sonrası gelişen iskemidir (16). Hızlı dondurma sıklıkla hücre dışı ve hücre içi buz kristali oluşumuna yol açar (17). Buz kristalleri hücrel dehidrasyon, lipid düzensizliği, elektrolit bozuklukları ile hücre zarı lizisi ve hücre ölümüne sebep olur. Bunu enflamatuvar süreç takip eder. Başlangıçtaki hücrel hasar ve ardından gelen inflamatuvar süreçler, etkilenen bölgenin çözülmesiyle daha kötü bir hal alır. Yeniden ısıtma ile eriyen buz kristallerinden kaynaklanan ödem, epidermal kabarcık oluşumuna yol açar ve iskemi-reperfüzyon hasarı başlayabilir. Enflamatuvar mediyatörler, prostaglandinler ve tromboksanların neden olduğu vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu iskemiye şiddetlendirir (18).

II. D. Tanı

Hastanın tıbbi anamnezi ve fizik muayene tanıda esastır. Yeniden ısınma sonrası perfüzyonu değerlendirmede sintigrafi ve anjiografi yardımcıdır.

II. F. Tedavi

Hastane öncesi dönemde vaka ile karşılaşılmasıyla tedavi temel yaşam desteğinin sağlanması ve ısıtılma ile başlar. Hafif hipotermiler sahada tedavi edilebilirler. Orta ve ağır hipotermilerde kardiyopulmoner resüsitasyonu engellemeyecek ise tüm vücut izolasyonu sağlanmalıdır. Alüminyum battaniyeler kullanılabilir.

Şiddetli donma için trombolitikler ve iloprost kullanımı tavsiye edilir. Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) için ısıtmadan sonraki 24 saat içinde, iloprost için 48 saat içinde başlanmalıdır (19).

Donma ilişkili yaralanmalar uyuşma sonrası parestezi ve kronik ağrıya sebep olabilir (20). Daldırma ayağı nemli, donmayan koşullarda oluşur. Hızlı yeniden ısıtmadan kaçınılmalı ve ağrı kontrolü için trisiklin antidepresan olan amitriptilinin opioidler ve non steroid antiinflatuar ilaçlardan daha etkili olduğu savunulmuştur (21).

Cerrahi tedavi, demarkasyondan 1 ila 3 ay sonra gecikmiş debridmanı içerir. Vazodilatörler, tromboliz, hiperbarik oksijen ve sempatektomi yapılabilecek yardımcı tedavi yöntemleri olarak tartışılmaktadır.

III. SUDA BOĞULMA

III. A. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sıvıya dalma veya sıvı yükselmesinden kaynaklanan solunum bozukluğu yaşama süreci olarak tanımlanmaktadır (22). DSÖ verilerince dünya çapındaki tüm ölümlerin %0,7'si, her yıl yaklaşık 500000 ölümün kasıtsız boğulma ile meydana geldiği bildirildi (23). İklim değişikliklerinin bir sonucu olarak artan sel vakaları ve tsunamilerin boğulma vakalarında artışa yol açacağı öngörülebilir.

Boğulma bir süreç dahilinde gerçekleşir. Kişinin hava yolunun sıvı yüzeyin altında kalması veya yüze su sıçraması (immersiyon) ile başlar. Ölümcül ve ölümcül olmayan boğulma olarak sınıflandırılır. Kuru-İslak, Aktif-Pasif boğulma gibi terimlerden kaçınılması gereklidir (22). 14 yaş altı erkek cinsiyet, alkol kullanımı, denetim eksikliği, düşük sosyoekonomik durum, kırsalda yaşam, suya maruz kalma, epilepsi risk faktörleri olarak sıralanabilir (25-27).

Travma boğulma vakalarında nadiren bildirilir. Dalış kaynaklı servikal yaralanma riski bir endişe kaynağıdır. Kewalramani ve ark. yaptıkları çalışmaya göre 126 omurilik yaralanmasının %6,18'inin dalış kaynaklı olduğunu bildirdiler (28). Boğulma vakalarının incelendiği geniş bir kohort çalışması yapan Watson ve ark. servikal kırık insidansını %0,5 olarak bildirdi (29).

III. B. Patofizyoloji

Boğulma yaşayan kişi hava yolunu açık tutamaz ve ağıza giren su istemli şekilde tükürülür veya yutulur. Kişi bilinçli olarak nefes tutar. Bu süre yaklaşık bir dakikadır (30). Nefes alma dürtüsü karşı konulamaz noktaya geldiğinde hava yollarında bir miktar su emilir ve öksürük refleksi olarak gelişir. Laringospazm olabilir ancak beyin hipoksisi başladığında sonlanır. Kurtarılmama gerçekleşmez ise aspirasyon ve hipoksemi hızla bilinç kaybı ve apneye yol açar. Kardiyak ritm bozulur. Önce taşikardi yanıtı olur, sonrasında bradikardi ve asistol olur (31,32). Aspire edilen su alveollerde sülfaktanın disfonksiyonuna sebep olur. Hem tuzlu suda hem tatlı boğulma vakalarında benzer bir seyir izlenir. Alveolar kapiller membran geçirgenliği bozulur, kan gazları değişimi azalır, pulmoner ödem gelişir. Akciğer kompliyansı azalır, atelektazi gelişir. Hipoksi derecesi ile nörolojik hasar gelişir.

III. C. Kurtarma, Canlandırma ve Tedavi

Eğitilmiş kişilerce yapılmalıdır. İlk olarak suya tutunabileceği simit, tahta parçası gibi nesneler atılmalıdır. Kurtarıcılar boğulan kişiyi dikey konumda tutmalı, aspirasyonu azaltmayı amaçlamalıdır. Hastanın bilinci yerindeyse hemen

karaya çıkarılmalı ve resüsitasyona başlanmalıdır. Bilinci yerinde değilse ehil kişilerce suda canlandırma başlanmalıdır. Bu ventilasyon desteğinden oluşur. Kardiyak resüsitasyon nabız takibi yapılamadığı için anlamlı değildir (33). Boğulan kişi en kısa sürede CPR uygulanabilecek karaya çıkarılmalıdır.

Karaya çıkarıldıktan sonra;

- Boğulan kişi kırı şeridine paralel, gövde ve baş aynı seviyede olacak şekilde yatırılmalıdır (33).
- Bilinç kapalı nefes alıyorsa lateral dekübit pozisyonuna alınmalıdır (34).
- Boğulma vakalarında CPR; hava yolu>nefes>dolaşım sırasını takip etmelidir (35).
- Boğulma vakalarında CPR en sık komplikasyonu mide içeriğinin regürjitasyonudur.
- Bu vakalarda suyun tahliyesi için aşağı sarkıtma gibi manipülasyonlar regürjitasyon riskini arttırabileceğinden önerilmemektedir (36).
- Temel yaşam desteği sonrası ileri yaşam desteğine en kısa sürede ulaşım için yardım çağrı geciktirilmemelidir.
- Maske ventilasyon gerekli ise entübasyon ve mekanik ventilasyon başlanmalıdır. Pozitif ekspirasyon sonu basınçlı ventilasyon(PEEP) bu hastalarda erken dönemde önerilmektedir (37).
- İntravenöz yol erişimi sağlanmalıdır. İntraosseöz erişim intravenöz yola erişilemezse düşünülebilir.
- Acil servise boğulan kişi ulaştığında hava yolu güvenliği, dolaşım ve oksijenizasyon stabilizasyonundan sonra, nazogastrik tüp yerleştirilmelidir. Detaylı fizik muayene, akciğer grafisi, Kan gazı değerlendirmeleri yapılmalıdır. Kurtarılan kişilerin yaklaşık %6'sı hastanede bakım ihtiyacı duyarlar (36). Toksikolojik araştırma ve bilgisayarlı tomografi değerlendirilmelidir.
- Klinik durumu değerlendirilen hastalar ihtiyaç duyulduğunda yoğun bakıma transfer edilmelidir.

IV. Kaynaklar

1. Bouchama, A., & Knochel, J. P. (2002). Heat Stroke. *New England Journal of Medicine*, 346(25), 1978-1988.
2. Leon, L. R., & Bouchama, A. (2015). Heat Stroke. *İçinde Comprehensive Physiology* (ss. 611-647). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140017>.
3. Pease, S., Bouadma, L., Kermarrec, N., Schortgen, F., Régnier, B., & Wolff, M. (2009). Early organ dysfunction course, cooling time and outcome in classic heatstroke. *Intensive Care Medicine*, 35(8), 1454-1458.
4. Atha, W. F. (2013). Heat-related illness. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 31(4), 1097-1108.
5. Adams, T., Stacey, E., Stacey, S., & Martin, D. (2012). Exertional heat stroke. *British Journal of Hospital Medicine*, 73(2), 72-78.
6. Morris, A., & Patel, G. (2023). Heat Stroke. *İçinde StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537135/>
7. Yan, Y.-E., Zhao, Y.-Q., Wang, H., & Fan, M. (2006). Pathophysiological factors underlying heatstroke. *Medical Hypotheses*, 67(3), 609-617.
8. Wexler, R. K. (2002). Evaluation and treatment of heat-related illnesses. *American Family Physician*, 65(11), 2307-2314.
9. Sarihan, A. (2013, Eylül 7). Nöroleptik Malign Sendrom. [aciltip.com](http://xn--aciltip-t9a.com/noroleptik-malign-sendrom). <https://xn--aciltip-t9a.com/noroleptik-malign-sendrom>
10. Volpi-Abadie, J., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2013). Serotonin Syndrome. *The Ochsner Journal*, 13(4), 533-540.
11. Mok, G., DeGroot, D., Hathaway, N. E., Bigley, D. P., & McGuire, C. S. (2017). Exertional Heat Injury: Effects of Adding Cold (4°C) Intravenous Saline to Prehospital Protocol. *Current Sports Medicine Reports*, 16(2), 103.
12. Bouchama, A., Cafege, A., Devol, E. B., Labdi, O., el-Assil, K., & Seraj, M. (1991). Ineffectiveness of dantrolene sodium in the treatment of heatstroke. *Critical Care Medicine*, 19(2), 176-180.
13. Druyan, A., Yanovich, R., & Heled, Y. (2011). Misdiagnosis of exertional heat stroke and improper medical treatment. *Military Medicine*, 176(11), 1278-1280.
14. Rathjen, N. A., Shahbodaghi, S. D., & Brown, J. A. (2019). Hypothermia and Cold Weather Injuries. *American Family Physician*, 100(11), 680-686.
15. Cauchy, E., Davis, C. B., Pasquier, M., Meyer, E. F., & Hackett, P. H. (2016). A New Proposal for Management of Severe Frostbite in the Austere Environment. *Wilderness & Environmental Medicine*, 27(1), 92-99.

16. Handford, C., Thomas, O., & Imray, C. H. E. (2017). Frostbite. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 35(2), 281-299.
17. Murphy, J. V., Banwell, P. E., Roberts, A. H., & McGrouther, D. A. (2000). Frostbite: Pathogenesis and treatment. *The Journal of Trauma*, 48(1), 171-178.
18. Imray, C., Grieve, A., Dhillon, S., & Caudwell Xtreme Everest Research Group. (2009). Cold damage to the extremities: Frostbite and non-freezing cold injuries. *Postgraduate Medical Journal*, 85(1007), 481-488.
19. Cauchy, E., Chetaille, E., Marchand, V., & Marsigny, B. (2001). Retrospective study of 70 cases of severe frostbite lesions: A proposed new classification scheme. *Wilderness & Environmental Medicine*, 12(4), 248-255.
20. Vale, T. A., Symmonds, M., Polydefkis, M., Byrnes, K., Rice, A. S. C., Themistocleous, A. C., & Bennett, D. L. H. (2017). Chronic non-freezing cold injury results in neuropathic pain due to a sensory neuropathy. *Brain*, 140(10), 2557-2569.
21. Glennie, J. S., & Milner, R. (2014). Non-freezing cold injury. *Journal of the Royal Naval Medical Service*, 100(3), 268-271.
22. van Beeck, E. F., Branche, C. M., Szpilman, D., Modell, J. H., & Bierens, J. J. L. M. (2005). A new definition of drowning: Towards documentation and prevention of a global public health problem. *Bulletin of the World Health Organization*, 83(11), 853-856.
23. The Injury Chart Book: A Graphical Overview of the Global Burden of Injuries. (2002). World Health Organization.
24. Szpilman, D., Bierens, J. J. L. M., Handley, A. J., & Orłowski, J. P. (2012). Drowning. *New England Journal of Medicine*, 366(22), 2102-2110.
25. Bell, G. S., Gaitatzis, A., Bell, C. L., Johnson, A. L., & Sander, J. W. (2008). Drowning in people with epilepsy: How great is the risk? *Neurology*, 71(8), 578-582. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000323813.36193.4d>
26. Borse, N., & Sleet, D. A. (2009). CDC Childhood Injury Report: Patterns of Unintentional Injuries Among 0- to 19-Year Olds in the United States, 2000-2006. *Family & Community Health: The Journal of Health Promotion & Maintenance*, 32, 189-189.
27. Cummings, P., Mueller, B. A., & Quan, L. (2011). Association between wearing a personal floatation device and death by drowning among recreational boaters: A matched cohort analysis of United States Coast Guard data. *Injury Prevention: Journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*, 17(3), 156-159.
28. Kewalramani, L. S., Orth, M. S., & Taylor, R. G. (1975). Injuries to the cervical spine from diving accidents. *The Journal of Trauma*, 15(2), 130-142.

29. Watson, R. S., Cummings, P., Quan, L., Bratton, S., & Weiss, N. S. (2001). Cervical spine injuries among submersion victims. *The Journal of Trauma*, 51(4), 658-662.
30. Sterba, J. A., & Lundgren, C. E. (1985). Diving bradycardia and breath-holding time in man. *Undersea Biomedical Research*, 12(2), 139-150.
31. Grmec, S., Strnad, M., & Podgorsek, D. (2009). Comparison of the characteristics and outcome among patients suffering from out-of-hospital primary cardiac arrest and drowning victims in cardiac arrest. *International Journal of Emergency Medicine*, 2(1), 7-12.
32. Orlowski, J. P., Abulleil, M. M., & Phillips, J. M. (1989). The hemodynamic and cardiovascular effects of near-drowning in hypotonic, isotonic, or hypertonic solutions. *Annals of Emergency Medicine*, 18(10), 1044-1049.
33. Szpilman, D., & Soares, M. (2004). In-water resuscitation—Is it worthwhile? *Resuscitation*, 63(1), 25-31.
34. Szpilman, D., & Handley, A. (2014). Positioning of the Drowning Victim. İçinde J. J. L. M. Bierens (Ed.), *Drowning: Prevention, Rescue, Treatment* (ss. 629-633). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-04253-9_97.
35. Soar, J., Perkins, G. D., Abbas, G., Alfonzo, A., Barelli, A., Bierens, J. J. L. M., Brugger, H., Deakin, C. D., Dunning, J., Georgiou, M., Handley, A. J., Lockett, D. J., Paal, P., Sandroni, C., Thies, K.-C., Zideman, D. A., & Nolan, J. P. (2010). European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation*, 81(10), 1400-1433.
36. Szpilman, D. (1997). Near-drowning and drowning classification: A proposal to stratify mortality based on the analysis of 1,831 cases. *Chest*, 112(3), 660-665.
37. Gregorakos, L., Markou, N., Psalida, V., Kanakaki, M., Alexopoulou, A., Sotiriou, E., Damianos, A., & Myrianthefs, P. (2009). Near-drowning: Clinical course of lung injury in adults. *Lung*, 187(2), 93-97.

BÖLÜM-22

Elektrik ve Yıldırım Çarpması

Dr. Öğr. Üyesi Nuray KILIÇ¹

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Kliniği
Kiliçnuray@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1371-3600

I.Giriş

Elektrik, günümüzde artan teknolojik ürünlerle birlikte kullanım alanları oldukça artmıştır. Elektriğe ait ilk bilgiler milattan önce 600'lü yıllara dayanmaktadır. 1879 Thomas Alva Edison'un elektrikli ampulünü icat etmesiyle birlikte kullanım alanı o yıllarda bile evlere kadar girmiştir. Bunların birlikte 1881 yılında başta Amerika olmak üzere elektrik çarpmalarına bağlı ölümler meydana gelmiştir ve "elektrik yaralanmaları" terimi literatürlerde yer almaya başlamıştır (1).

Her yıl Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ortalama 10,000 kişi elektrik çarpması dolayısıyla elektrik yanıkları nedeniyle ilk olarak acil servislere başvurmaktadırlar (2). Yıldırım ve elektrik çarpmasıyla karşılaşanların %4'ünde yanık meydana geldiği ve 3000 yakın hastanın yanık merkezlerinde tedavi altına alındığı izlenmiştir. Ayrıca 2000'li yılların başında, iş yerlerinde elektrik çarpması ölüm sayısı ortalama 1000 iken alınan iş yeri güvenliği önlemleri nedeniyle bu sayı 2015 yılında 565'kadar gerilemiştir (3).

Yıldırım yaralanmaları, daha sık gök gürültülü fırtınalarda meydana gelir. ABD'nde son 10 yılda, yıldırım nedeniyle 20 ila 50 ölüme ve her sene ortalama 500 yaralanmaya sebep olur. Yıldırım çarpması sonrası ölümler daha sık kump, golf oynayanlar ve balıkçılar gibi açık hava etkinlikleri yapanlarda görülür (4).

Erişkinlerde elektrikle temas sonrası yaralanmalar ise sıklıkla iş yerinde, mesleki (elektrikçiler, inşaat işçileri ve madenciler) uğraşlar sonrası görülür. Bu durum işyerinde travma sonrası ölüm nedenlerinden biridir. Çocuklarda ise elektrik yaralanmaları en sık evde, ev kazaları nedeniyle meydana gelir (5).

II. Klinik

Elektrik akımına maruz kalan kişinin cildinde elektrik akımının izlediği yolu göstermede yardımcı olan giriş ve çıkış lezyonları bulunmaktadır. Aynı zaman kas ve iskelette çeşitli hasarlar görülebilmektedir. Elektrik voltajı ne kadar yüksek hasarın ciddiyeti ve ölüm riski o kadar artar (6). Elektriğe maruz kalanlarda, yaralanmalar farklı mekanizmalarla meydana gelir, bunlar;

- Elektrik çarpma sonrası meydana gelen düşme gibi mekanik travma
- Elektrik enerjisinden doğrudan doku hasarı
- Termal enerjiden doku hasarı.

Elektrik akımına maruz kalanlarda güçlü tetanik kas kasılmalarına, eklem çıkıklarına hatta kemik kırıklarına neden olabilir. Bununla birlikte geçici bilinç kaybı, nöbetler, hemipleji, kuadripleji, omurilik yaralanması, periferik sinir hasarı, görme bozuklukları ve afazi gibi merkezi sinir sistemini etkileyen yaralanmalar görülebilir.

Ayrıca periferik arterlerden geçen elektrik akımı, endotel hasarı sonrası tromboz, stenoza, anevrizma oluşumuna sebep olabilir. Aynı zamanda bu vasküler

ve kas yıkımı nedeniyle kompartman sendrom tehlikesi ile karşılaşabiliriz (7). Bunlarla birlikte pıhtılaşma bozuklukları, solunum yaralanması, oküler yaralama, bağırsak perforasyonu gibi gastrointestinal yaralanmalar, işitsel yaralanmalar görülebilir ve bu organların hasarı kısa sürede kontrol edilmeli, gerekirse ilgili branşlar tarafından takip edilmelidir.

Elektrik enerjisine maruziyet sonrası vücutta birçok sistem etkilenir ama asıl ölüm nedeni kardiyak sebeplerdir. Yüksek elektrik akımı ile asistoli, daha düşük akım ile ventriküller fibrilasyon oluşabilir ve bu durumlara bağlı ölümler genellikle hastane ulaşmadan önce olur (8).

III. Yönetim

Olay yerinde mümkün olduğunca güç hatlardan en az 10 metre kadar uzak durulmalıdır. Yaralıyı kurtarmadan önce elektrik kaynağını kapatılmalıdır. Eğer elektrik kaynağı kapatılmazsa, yaralıya ulaşmadan önce kendi güvenliğinizi için önlemler alın. Bunun için özel hazırlanmış eldiven ve ayakkabı giyilmelidir. Yaralı kişiye ulaşıldığında spinal immobilizasyonu koruyarak temel yaşam desteğini başlatın ve ileri bir merkeze ulaşımını sağlayın.

Elektrik ve yıldırım çarpması ile acil servise başvuran hastaların ilk olarak yaşamı tehdit eden durumların (dolaşım, hava yolu, solunum) değerlendirilmesi yapılmalıdır. Özellikler göğüs bölgesinden geçen akım solunumun durmasına ve kardiyak aritmilere neden olabilir. Bu durumda temel ve ileri yaşam desteği sağlanmalıdır. Eğer Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulanacaksa yaralıların çoğu genç, yaşam beklentisi yüksek olan bireyler olduğu için KPR uzatılabilir (9, 10).

Anormal bir hemodinamik durum varsa vakit kaybetmeden hastanın gerekli tedavisine başlamalıdır. Mümkün oldukça hastanın giysileri çıkartılmalı cilt, nörolojik, göz, kulak kas ve iskelet muayenesi detaylıca yapılmalıdır. Spinal immobilizasyonu sağlanmalı, kardiyak disritmiler için mutlaka monitörize edilmeli, geniş intravenöz kateter ve mesaneye sonda yerleştirilir. EKG, tam kan sayımı, renal ve karaciğer fonksiyon testlerini kapsayan geniş biyokimya, kan gazı, troponin testleri için kan alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalı gerekli görüntülenme tetkikleri istenmelidir (11). Genellikle düşük voltaj ile maruz kaldığı zaman ve hastanın hastada herhangi bir semptom, fizik muayene bulgusu yoksa laboratuvar testleri, görüntülemeler gerekli değildir.

Elektrik veya yıldırım yaralanmaları durumunda hastalara Parkland formülü ile 24 saat boyunca (4 ml/kg, yanan vücut yüzey alanı yüzdesi ile çarpılır) sıvı resüsitasyonu başlanır. Hastanın yara bakım yeri pansumanı yapılması ve uygun antibiyoterapi başlanmalıdır.

Yüksek voltaja maruz kalan, kompartman sendromundan, rabdomiyoliz veya böbrek yetmezliğinden başlangıç belirtileri varsa hastaların mutlaka hastaneye yatırılarak gözlenmelidir. Hastalarda vücut yüzey alanının %12'sinden daha fazla tam kat yanık, ilk 24 içinde miyoglobüri gelişirse veya toplam vücut

yüzey alanının %20'sinden fazla yanık varsa fasiyotominin oluşunun için önemli risk faktördür (12).

Eğer yaralılardan miyoglobininüriden şüpheleniliyorsa sıvı-elektrolit dengesine dikkat ederek 1-2 ml/kg/saat idrar çıkışını takip ederek yoğun IV sıvı uygulayın ve etkili idrar çıkışı olduğundan emin olun. Aşağıdaki tabloda elektrik yaralanmalarının bağlı değerlendirilmesi ve tedavisi özetlenmiştir (8).

Tablo 1 Elektrik ve Yıldırım Yaralanmaları Bağlı Komplikasyonlar Ve Yorumları (8)

Organ veya Sistem	Yorumlar
Böbrek, Miyoglobininüri ve Dolaşım	Sıvı resüsitasyonuna başlatın.
Merkezi ve Periferik Sinir	Bilinç durumu atipik ise beyin tomografisi isteyin, omurilik ve periferik sinir hasarını değerlendirin.
Kas, İskelet Sistemi	Pelvis, uzun kemikler, eklemler ve omurga dikkatlice değerlendirin. Kompartman sendromu ve fasiyotomi ihtiyacı için düşünün.
Cilt, dudak ve ağız boşluğu	Cilt yanıklarını, kanamaları değerlendirin ve tedavi edin.
Damar	Gecikmiş tromboza, anevrizma oluşumuna veya kas hasarına yol açan spazm meydana gelebilir.
Pıhtılaşma	Erken cerrahi debridman yoluyla hızlandırıcı faktörü ortadan kaldırarak pıhtılaşma bozukluklarını tedavi edin.
Göz	Göz muayenesini yapın, gecikmiş katarak için bilgilendirin.
Kulak	İşitmeyi değerlendirin.
Gastroenteroloji	Karın için yaralanmayı değerlendirin.
Akciğer	İnhalasyon hasarı, karbon monoksit veya alveolar hasarı değerlendirin.

20-24. Haftasını aşan gebelerde ise yaralanma sonucu ceninin kalp hızı ve uterus aktivitesi için en az 4 saate kadar yakın gözlenme alınmalıdır (8). Çocuklarda elektrik çarpmaları sıklıkla ev kazaları nedeniyle görünür. Bu yaralanmalar kabloları ağızına sokan, kabloları emme sonrası ağız etrafında yanıklar ve gecikmiş labial arter kanaması sıklıkla görülür. Ama yetişkinlere kıyasla genel durumları daha iyi ve fasiyotomi insidansı daha düşüktür (13).

Yaralanma türü ve mekanizmaları bilmek ve hızlıca yapılan fizik muayene ve ardından yapılan tedavi hastanın durumunu iyileştirmektedir. Ağır yaralı hastalar yoğun bakım şartlarında takibi daha uygundur. Ciddi yanığı olan hastalar durumu sabitlendiğinde yanık merkezine ulaşımı sağlamalıdır.

IV. Kaynaklar

1. Cander PDB. 2020. Acil Tıp temel başvuru kitabı. 2.
2. US Consumer Product Safety Commission. (1997). NEISS: National Electronic Injury Surveillance System. US Consumer Product Safety Commission.
3. Baxter, CR, & Waeckerle JF. (1988). Emergency treatment of burn injury. *Annals of emergency medicine*, 17(12), 1305-1315.
4. Bailey C. Electrical and lightning injuries. 2016. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide 8th ed McGraw-Hill Education.
5. Waldmann V, Narayanan K, Combes N, & Marijon E. (2017). Electrical injury. *BMJ*, 357.
6. Dzhokic G, Jovchevska J, & Dika A. (2008). Electrical injuries: etiology, pathophysiology and mechanism of injury. *Maced J Med Sci*, 1(2), 54-8.
7. Fish RM. (2000). Electric injury, part II: specific injuries. *The Journal of Emergency Medicine*, 18(1), 27-34.
8. Tintinalli JE. 2021. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu. 9.Baskı.
9. Schwarz ES, Barra M, & Liao MM. (2009). Successful resuscitation of a patient in asystole after a TASER injury using a hypothermia protocol. *The American Journal of Emergency Medicine*, 27(4), 515-e1.
10. Spies C, & Trohman RG. (2006). Narrative review: Electrocution and life-threatening electrical injuries. *Annals of Internal Medicine*, 145(7), 531-537.
11. Walls RM. 2019. Rosen Acil Tıp Kavramlar ve Klinik Uygulama. 9.Baskı.
12. Cancio LC, Jimenez-Reyna JF, Barillo DJ, Walker SC, McManus AT, & Vaughan GM. (2005). One hundred ninety-five cases of high-voltage electric injury. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, 26(4), 331-340.
13. Alemayehu, H, Tarkowski A, Dehmer JJ, Kays DW, Petern SDS, & Islam S. (2014). Management of electrical and chemical burns in children. *Journal of Surgical Research*, 190(1), 210-213.

BÖLÜM-23

Hidrokarbon Zehirlenmeleri

Uz. Dr. Mustafa Ümit Can DÖLEK¹

¹ Ahmet Yesevi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı
umitcandolek@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2895-7472

I.Giriş

Hidrokarbonlar, hidrojen ve karbon içeren bileşiklerdir. Bu bileşikler genellikle birçok yakıt türünün başlıca bileşenleridir. Hidrokarbonlar katı, sıvı, gaz veya polimer formunda olabilirler. Kozmetik ve kimyasal ürünlerden, böcek ilaçlarına ve yakıtlara kadar birçok üründe çözücü ve seyreltici olarak kullanılır. Bu maddelere maruz kalmak ciddi sağlık riskleri oluşturabilir.

Hidrokarbonlar düz zincirli (alifatik) veya siklik yapıda (aromatik) olabilir. Ayrıca klor, flor veya halojen element atomları içeren hidrokarbon bileşiklerine halojenli hidrokarbonlar denir. Bu bileşikler hem alifatik hem de aromatik olabilir. Hidrokarbonlar genellikle karışımlar halinde bulunur, bu nedenle, hidrokarbona maruz kalındığında pestisitler, metaller ve kurşun gibi diğer maddelerle karıştırılma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle kurşunlu benzin gibi bileşiklerin kötüye kullanımı, yüksek kurşun konsantrasyonlarına ve buna bağlı toksisiteye neden olabilir (1). Benzer şekilde, karbüratör temizleyici gibi maddelerin inhalasyonu metanol toksisitesine yol açabilir (2).

Hidrokarbonlar, yapısal olarak dört farklı sınıfa ayrılırlar:

Aromatik: Benzol halkasını içerir ve çözücülerde, yapıştırıcılarda, boya ve boya çıkarıcılarda yaygın olarak kullanılır. Aromatik hidrokarbonlar genellikle diğerlerine göre daha toksiktir.

Alifatik: Petrol distilatları olarak bilinen alifatik hidrokarbonlar, cilalarda, lamba yağlarında ve yanıcı sıvılarda bulunur.

Halojenli: Flor, klor veya brom içeren halojenli hidrokarbonlar, soğutma (freon), böcek ilacı ve herbisit gibi çeşitli alanlarda kullanılır.

Terpen: Terpentini ve çam yağı gibi doğal kaynaklarda bulunan terpenler, çeşitli karışımlar halinde bulunabilir ve aerosol spreylerde kullanılabilir (3).

Hidrokarbon maruziyeti farklı şekillerde gerçekleşebilir. Kazara yutma özellikle evdeki hidrokarbon ürünlerinin yanlışlıkla yutulmasıyla çocuklarda görülebilir. Çocuklar, renkli şişelerde veya yanlışlıkla erişilebilen kimyasallarla dolu kaplarda bulunan hidrokarbonları yanlışlıkla yutabilirler. Bazı iş yerlerinde çalışanlar, hidrokarbonlara dermal veya inhalasyon yoluyla maruz kalabilir. Bu durum özellikle sanayi, temizlik, boya, yapıştırıcı ve benzeri sektörlerde çalışanlarda görülebilir. Hidrokarbonların ciltle teması veya buharlarının solunması, deri tahrişi, yanıklar, solunum zorluğu ve diğer sağlık sorunlarına neden olabilir. Kasıtlı inhalasyon kötüye kullanımı bazı ergenler ve genç yetişkinler bilinçli bir şekilde hidrokarbonların inhalasyonunu kötüye kullanabilir.

Hidrokarbonlar, özellikle toluen gibi, solunum yoluyla öforik etkiler için kötüye kullanılabilir ve bu tür maddelere inhalanlar denir. İnhalan kullanımı, genellikle üç farklı teknik içerir: koklama, solunma ve torbaya üfleme. Koklama,

hidrokarbonun doğrudan bir kabın içinden veya orijinal kabından veya içine döküldüğü alternatif bir kap kullanılarak solunmasıdır. Bu şekilde, hidrokarbon buharının direkt olarak burun yoluyla solunması amaçlanır. Solunma, bir bezin hidrokarbona batırılması ve ardından burun ve ağız üzerine tutulmasıyla gerçekleştirilir. Bu yöntemde, solunulan buharın konsantrasyonu artırılır ve etkisi daha hızlı hissedilir. Torbaya üfleme tekniğinde ise hidrokarbon buharı doğrudan plastik veya kâğıt bir torbadan solunur. Bu yöntemde, solunan buharın konsantrasyonu maksimum seviyeye çıkarılarak daha güçlü etkiler elde edilir. Bu şekilde hidrokarbonları soluyarak öforik etkiler elde etmek, kötüye kullanım amaçlı yaygın bir yöntemdir. Ancak bu tür inhalan kullanımı ciddi sağlık riskleri taşır ve uzun vadeli etkileri olabilir. Dolayısıyla, inhalan kullanımından kaçınılması önemlidir.

II. Patofizyoloji

Hidrokarbonların toksisitesi; katkı maddeleri, bileşik özellikleri, viskozite, yüzey gerilimi ve uçuculuk gibi birçok değişkene bağlıdır. Solunan hidrokarbonlar akciğerler aracılığıyla emilir ve dolaşımına girer. Nöronların yüksek lipid içeriği nedeniyle en belirgin etkilerini Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) gösterir. Hidrokarbon inhalanların büyük çoğunluğu MSS depresanları olarak etki gösterir. Araştırmalar hidrokarbonların NMDA, serotonin, nikotinik, glutamat reseptörleri, voltaj-gated iyon kanalları ile beyindeki dopamin ve GABA yollarını etkileyebileceğini göstermektedir. Akut zehirlenmede inhibitör nörotransmitterleri etkileyerek genel bir depresyon hali, yönelim kaybı yapar. Kronik maruziyette tolerans gelişebilir. Toluene 10 yıldan fazla süreyle kötüye kullanan hastaların %50'den fazlasında serebral kortikal atrofi görülür ve bununla birlikte nöron kaybı, yaygın gliyozis ve aksonal dejenerasyon gibi histolojik değişiklikler meydana gelir (4).

Hidrokarbonlar, özellikle halojenli formları, miyokard üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir. Bu maddeler, miyokardın epinefrine karşı duyarlılığını artırarak ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi gibi hayati risk taşıyan ritim bozukluklarına yol açabilir (5). Ayrıca, negatif inotropik, dromotropik ve kronotropik etkilere sahiptirler. Solvent kötüye kullananlarda en endişe verici akut komplikasyon "ani koklama ölüm sendromu" olarak adlandırılan durumdur ve maruziyetten birkaç dakika sonra ortaya çıkar. Bu sendromun mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da miyokarddaki kalsiyum, potasyum ve sodyum kanallarının işlevinde değişikliklere neden oldukları düşünülmektedir. Hidrokarbonların uzun süreli kullanımı kalp üzerinde yapısal hasara ve normal fonksiyonun bozulmasına yol açabilir. Inhalan madde kötüye kullananlardan alınan kalp kası örneklerinde interstisyel ödem, kanamalar, kontraksiyon band nekrozu, ödem ve miyokardit gibi değişiklikler gözlemlenmiştir (6). Düşük viskoziteli ve yüksek uçuculuğa sahip hidrokarbonlar (benzin, kerosen, leke çıkarıcılar ve tuz ruhu gibi), kolaylıkla solunabilirler ve derin akciğer dokularına nüfuz ederek nekrotizan pnömoniye yol açabilir. İnhalasyon veya aspirasyon, astım benzeri reaktif hava yolu sendromuna ve kimyasal pnömonite neden

olabilir. Ayrıca, kimyasallar yüzey aktif maddeleri, hava yolu epiteli, alveoler septaları ve pulmoner kapillerleri yok ederek ateletaziye yol açabilir.

Halojenli hidrokarbonların yutulması karaciğer hasarına neden olabilir ve özellikle karbon tetraklorür gibi klorlanmış hidrokarbonlar hepatotoksiktir. Bu hidrokarbonların serbest radikal metabolitleri, lipid peroksidasyonu ile birlikte hepatosit yıkımına neden olabilir. Akut maruziyetlerde, karaciğer fonksiyon bozukluğu genellikle 24 ila 48 saat içinde ortaya çıkar.

Hidrokarbonlar (çoğunlukla toluene bağlı olarak) metabolik asidoza neden olabilir ve bunun sonucunda renal tübüler asidoz, idrar taşları, glomerülofrit, hiperkloremi ve hipokalemi gelişebilir. Kötüye kullanım hem proksimal hem de distal tübüler hasara yol açabilir. Toluene maruz kalan kişilerde potasyum düzeyleri 2 mEq/L'nin altına düşebilir (7). Bunun sonucunda kas zayıflığı, kas felci ve rabdomiyoliz ortaya çıkabilir. Benzene bağlı olarak aplastik anemi, akut miyeloid lösemi ve multiple miyelom görülme sıklığı artar. Gecikmiş methemoglobinemi, anilin gibi amin fonksiyonel grup içeren hidrokarbonlara mesleki maruziyetle ilişkilidir.

III. Klinik Bulgular

Hidrokarbonlara akut maruziyetlerde klinik, maruz kalınan madde, maddenin miktarı, alış şekli gibi birçok faktöre bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Genel olarak, zehirlenme belirtileri, belirli bir maddeyi inhalasyon miktarına bağlı olarak bir dizi aşamada ilerler. Her aşama, tekrarlayan inhalasyonlarla uzatılabilir. İlk aşama genellikle keyif hali olarak tanımlanır, ardından heyecan, inhibisyon eksikliği ve dürtüsel davranışlar izler. Daha sonrasında sıklıkla dilin duyu bozukluğu, bacaklarda uyuşma, kas zayıflığı, çınlama ve bulanık görme gelişir. İkinci aşama, konuşmanın bozulması, karışıklık, halüsinasyonlar, çift görme, titremeler, ataksi, görme değişiklikleri görülür (8). Son aşama ise uyuklama, koma, nöbetler ve ölümle karakterizedir. Ayrıca inhale hidrokarbonların kronik kullanımı, bellek, dikkat ve değerlendirme yeteneklerinde eksiklikler, periferik nöropati, serebellar dejenerasyon, nöropsikiyatrik bozukluklar, kronik ensefalopati ve demans gibi ciddi sinir sistemi işlev bozukluklarına neden olabilir (9).

İnhale kötüye kullanım durumunda, ölüm nedeni genellikle anoksi, aritmiler veya solunum depresyonu gibi nedenlerle ilişkilidir. Bu durumda, ölüm genellikle aritmi nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Hidrokarbon inhalasyonu sonrası ani kardiyak ölüm genellikle yüksek konsantrasyonlara ağır maruziyet döneminden sonra fiziksel efor veya yoğun heyecan sonrasında meydana gelir. Deneyisel veriler, hidrokarbonların miyokardı hassaslaştırdığını, bu durumun aritmieye yol açabileceğini, ancak epinefrin salınımı ile daha olası olduğunu göstermektedir (10).

Yutma, sindirim sistemi tahrişine ve epitelin bozulmasına neden olarak bulantı, kusma, karın ağrısı ve hematemize yol açabilir. Bazı solventler karaciğer toksisitesine neden olabilir. Hidrokarbonların kusulması aspirasyon pnömonisine

sebebe olabilir. Kloroflorokarbonların kazara yutulması mide perforasyonuna yol açabilir.

IV. Tedavi ve yönetim

Havayolunun korunması hidrokarbon zehirlenmelerinde önceliktir. Solunum ve nörolojik depresyonu olan hastalarda ventilasyonu sağlamak kritik öneme sahiptir. Hidrokarbonların etkisiyle hava yolundaki tahrişten kaynaklı dudak ve dilin ödemi hava yolu yönetimini zorlaştırabilir. Basınç Destekli Solunum ve Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı solunum tedavileri gerekebilir ancak barotravmaya karşı dikkatli olunmalıdır.

İnhale hidrakerbonlar nöbetlere ajitasyona ve deliryuma neden olur. Bu belirtiler standart benzodiazepinlerle tedavi edilir ancak bu tedavilerin etkinliğini değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Metilen klorür maruziyeti ve şüpheli karboksihemoglobinemi durumunda, %100 oksijen tedavisi başlatılmalıdır. Gastrik lavaj ve kusma indüksiyonu aspirasyon riski nedeniyle önerilmez.

Katekolaminler özellikle halojenli hidrokarbonlar ve aromatik hidrokarbonlara maruziyetten sonra aritmileri tetikleyebilir. Hidrokarbon kaynaklı disritmiler genellikle maruziyetten hemen sonra görülür. Dopamin, norepinefrin ve epinefrin gibi katekolaminlerin uygulanmasından kaçınılmalıdır. Hidrokarbon kaynaklı ventriküler disritmilerde, QT aralığının uzaması riski nedeniyle IA sınıfı (prokainamid) veya III sınıfı (amiodaron, bretilium ve sotalol) antiaritmiklerden kaçınılmalıdır. Propranolol, esmolol ve lidokainin tümü, vaka raporlarında bu ventriküler disritmilerin başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir.

Hidrokarbon aspirasyonunun en iyi tedavi yöntemlerini belirlemek için büyük ölçekli deneyler yapılmamıştır. Antibiyotikler ve steroidler hastalığın erken dönemlerinde rutin önerilmez.

Dermal yaralanmalarda dekontaminasyon tercihen olay yerinde veya acil servise getirilmeden yapılmalıdır. Hastanın tekrar maruziyetten korunmak amacıyla kıyafetleri soyulmalıdır. Deri kontaminasyonu için sabun ve soğuk su kullanılmalı göz kontaminasyonu için salin irrigasyonu yapılmalıdır.

V. Taburculuk

Herhangi bir şikâyeti olmayan hastalar psikiyatrik değerlendirme sonrasında taburcu edilebilirler. Bilinen nispeten zararsız hidrokarbona maruziyet varsa ve minimal semptomlar varsa 6 saatlik gözlem gerekmektedir. Gözlem süresi boyunca pulmoner veya sistemik toksisite belirtileri gelişirse ileri tetkik gerekir ve hastalar semptomları düzelene kadar en az 24 saat gözlem altında tutulmalıdır. Merkezi sinir sistemi depresyonu, disritmi öyküsü, siyanoz dahil önemli solunum sıkıntısı, öksürük, hırıltılı solunum ve soluma çabasının artması olan hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Kimyasal yan zincir veya değişikliklere sahip hidrokarbonlara maruz kalan hastalar, sistemik toksisite riski daha

ISBN: 978-625-6517-35-6

yüksektir. İntihar amaçlı madde alanlar için psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Tüm zehirlenmelerin bildirimi zorunludur.

VI. Kaynaklar

1. Cairney, S. (2002). The neurobehavioural consequences of petrol (gasoline) sniffing. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(1), 81-89.
2. Tormoehlen, L. M., Tekulve, K. J., & Nañagas, K. A. (2014). Hydrocarbon toxicity: A review. *Clinical Toxicology*, 52(5), 479-489.
3. Jeremy Curtis. (t.y.). Hydrocarbon Toxicity. İçinde N: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
4. Bale, A. S., Tu, Y., Carpenter-Hyland, E. P., Chandler, L. J., & Woodward, J. J. (2005). Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene. *Neuroscience*, 130(1), 197-206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.040>
5. Brock, W. J., Rusch, G. M., & Trochimowicz, H. J. (2003). Cardiac sensitization: Methodology and interpretation in risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 38(1), 78-90.
6. Sakai, K., Maruyama-Maebashi, K., Takatsu, A., Fukui, K., Nagai, T., Aoyagi, M., Ochiai, E., & Iwadate, K. (2011). Sudden death involving inhalation of 1,1-difluoroethane (HFC-152a) with spray cleaner: Three case reports. *Forensic Science International*, 206(1-3), e58-e61.
7. Olgar, S., Oktem, F., Dindar, A., Kilbas, A., Turkoglu, U., Cetin, H., Altuntas, I., Yilmaz, R., Uz, E., Ertugrul, T., Omeroglu, R., & Aydogan, U. (2008). Volatile solvent abuse caused glomerulopathy and tubulopathy in street children. *Human & Experimental Toxicology*, 27(6), 477-483.
8. Van Valen, E., Wekking, E., Van Der Laan, G., Sprangers, M., & Van Dijk, F. (2009). The course of chronic solvent induced encephalopathy: A systematic review. *NeuroToxicology*, 30(6), 1172-1186.
9. Meyer-Baron, M., Blaszkewicz, M., Henke, H., Knapp, G., Muttray, A., Schäper, M., & Van Thriel, C. (2008). The impact of solvent mixtures on neurobehavioral performance—Conclusions from epidemiological data. *NeuroToxicology*, 29(3), 349-360.
10. Himmel, H. M. (2008). Mechanisms Involved in Cardiac Sensitization by Volatile Anesthetics: General Applicability to Halogenated Hydrocarbons? *Critical Reviews in Toxicology*, 38(9), 773-803.

BÖLÜM-24

Gebe Kadınlarda Zehirlenmelere Genel Bakış

Doç. Dr. Zekiye Soykan SERT¹

¹ Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı
zekiyesoykan@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-1496-3732

I.Giriş

Akut zehirlenme, ilaçlar, tarım ilaçları ve böcek öldürücüler, kimyasallar, zehirli gazlar, zehirli hayvan ısırma ve sokmaları ve zehirli bitki ve besinlere maruz kalmanın ardından doza bağlı yan etkilerin gelişmesi olarak ifade edilir (1). Türkiye’de en sık görülen akut zehirlenme etkenleri ilaçlar (analjezik, antidepresan, antihistaminik, antihipertansif, antiepileptik vb.) olarak rapor edilmiştir (2).

Gebelerde fizyolojik değişiklikler nedeniyle ilaçların farmakokinetiği ve dinamikleri diğer hastalardan farklılık göstermektedir. Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği (AAPCC) Ulusal Zehir Veri Sistemi (NPDS) raporuna göre yılda 2 milyondan fazla zehirlenme olgusu bildirilmiştir ve bunun yaklaşık 6000–7000’ ini hamilelik dönemindeki olgular oluşturmaktadır (3). Akut zehirlenmeler, acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturur ve tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Gebelikteki zehirlenme olguları diğer dönemlere göre daha az görülmektedir. Ancak hem anne hem de fetus için risk oluşturduğundan kritik öneme sahiptir. Bu nedenle gebe kadının zamanında tedavi edilmesi hem anne hem de fetüsün morbidite ve mortalitesinde azalmaya neden olacaktır.

II. Akut Zehirlenmelerde Tedavi

Günlük hayatımızda kullandığımız çeşitli kimyasal maddeler ve ilaçlar akut zehirlenmelere neden olabilirler. Zaman kaybetmeden etkin bir tedavi uygulanmalıdır. Gebe kadının zehirlenmesi durumunda annenin değerlendirilmesi ile birlikte fetüsün canlılığı da hızlıca değerlendirilmelidir (1).

Genel tedavi ilkeleri; solunumun sürdürülmesi, absorpsiyonun engellenmesi, dolaşımın sürdürülmesi, antidotla ve şelatörlerle tedavi, nörolojik belirtilerin kontrol altına alınması, eliminasyonun hızlandırılması, ağrının kontrolü ve diğer semptomatik ve destekleyici tedavilerdir.

III. Gebelerde İlaç Zehirlenmeleri

Gebelik sırasında akut zehirlenme hem anne hem de fetus için potansiyel olarak kısa ve uzun vadeli etkileri olan dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Gebelik dönemindeki ilaca bağlı zehirlenme yönetimi özellikle kadın doğum ve acil servis doktorlarını içeren multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerektirir. Hamilelik sırasında akut zehirlenme vakalarının çoğu intihar amaçlıdır ve sıklıkla gebeliğin ilk üç ayında denenir. Gebelikte birçok ilacın potansiyel teratojenik etkisi henüz ortaya konulamadığı için intihar amaçlı ilaç alımı dikkatlice ele alınmalıdır. En yaygın ajanlar tıbbi ilaçlardır. İlacın anne kanında

ki derişimi arttıkça fetusa ulaşma ve zararlı olma riski de artar (4). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ilaçların olası teratojenik etkilerinin ciddiyetine göre ilaçları A, B, C, D ve X olmak üzere 5 kategori içerisinde toplamıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı da ilaç prospektüslerine ilacın içinde bulunduğu gebelik kategorisinin, uyarılar bölümüne eklenmesini şart koşmaktadır.

IV. FDA Gebelik Risk Kategorisi

Kategorisi A: Bu konuda yapılan kontrollü araştırmalar ilacın ilk trimesterde fetus üzerinde zararının olduğunu göstermemiştir. Bu ilaçlar gebelerde en güvenilir ilaçlardır.

Kategorisi B: Bu kategorideki ilaçlar, gerekliyse hamilelikte kullanılabilirler. Bu kategorideki ilaçlar aşağıdaki durumlardan birine uyarlar.

1. İlaçların hayvanlarda teratojenik etkiler göstermemiştir, ancak hamilelerde klinik deneyim yetersizdir.

2. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar ilacın fetotoksik etkisini göstermiştir, ancak hamilelerde yapılan kontrollü klinik çalışmalar fetotoksik etkiyi doğrulamamıştır.

Kategorisi C: Bu kategorideki ilaçlar, hekim ilacın hamile kadına sağlayacağı yararın fetus üzerinde potansiyel zararından daha fazla olacağına inanıyorsa kullanılmalıdır. Bu kategorideki ilaçlar aşağıdaki durumlardan birine uyarlar.

1. İlaçların hayvanlarda embriyosit ve teratojenik etkileri gösterilmiştir, ancak hamilelerde klinik deneyim yetersizdir.

2. Deney hayvanlarında veya hamilelerde ilaç incelenmemiştir.

Kategorisi D: Bu kategorideki ilacın insanda fetus üzerine zararlı etkisi kanıtlanmıştır. D kategorisindeki ilaç, ilacın kullanılmaması durumunda anne adayı ve fetus daha büyük risklerle karşılaşılacaksa, detaylarıyla anlatılarak kullanılmalıdır.

Kategorisi X: Bu kategorideki ilaçların deney hayvanları ve hamilelerdeki incelemeler ilacın fetusa zararını göstermiştir. Üstelik, bu gruptaki ilaçların hamilelerde kullanılmalarının yararları fetusa zararlarının yanında önemsiz kalır. X kategorisindeki ilaçlar, hamilelerde ve hamile kalma olasılığı bulunanlarda kontrendikedirler ve hiçbir şekilde kullanılmamalıdır.

Gebelerin ilaca maruziyet haftası önemlidir. İmplantasyon dönemi; fertilizasyon sonrası 2 haftayı içerir. “Ya hep ya da hiç” etkilenme olarak

tanımlanan dönemdir. Embriyonik dönem (Organogenez dönemi) gebeliği 2-8.haftasını tarifler. Bu dönemde kullanılan teratojenik ilaçlar embriyopati ve major malformasyonlara neden olabilir. Fetal dönem, gebeliğin > 8 haftasını tanımlar. Maturasyon ve işlevsel gelişim dönemidir. Fetopati, minör malformasyon /fonksiyonel defektler, gelişimi devam eden belli organlarda etkilenme (SSS, kalp, akciğer ve böbrekler vs) mümkündür.

Toksik maddelere gebelik döneminde maruziyetin majör etkileri etkileyen ajan tipine, maruziyet süresine ve maruz kalınan döneme göre değişkenlik göstermektedir (5). Fetal etkiler fetal ölüm, gelişme geriliği veya malformasyonlar olarak karşımıza çıkabilir. Düşük dozlarda büyüme geriliği daha sık görülürken artan dozlarda çeşitli malformasyonlar hatta fetal ölüm görülebilir.

Gebelikte ilaç alımı ile gerçekleşen suicidal girişimleri en sık analjezikler, vitaminler, demir tabletleri, antibiyotikler, antihistaminikler, benzodiazepin ve psikotrop ilaçlar ile gerçekleştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (6).

Gebelikte kullanılan bazı ilaçların fetüsa olan olası etkileri aşağıda özetlenmiştir.

V. Analjezikler

En çok kullanılan analjezik ilaçlar aspirin ve asetoaminofendir. Gebeliğin geç döneminde kullanılan aspirin ve non-steroid antiinflatuar ilaçlar duktus arteriosus erken kapanması ve pulmoner hipertansiyona neden olabilmektedir. Özellikle >30 hafta ve >72 saat kullanımı ile bu etki görülmektedir. Düşük doz aspirin ($\leq 100\text{mg}$) kullanımında bu etki gözlenmemektedir.

Gebelikte düşük dozlarda asetaminofen tedavi amacıyla kullanılabilir. Ancak yüksek doz asetaminofen alımı varsa hastaya N-asetil sistein vermek gerekebilir (7). N-asetil sistein kullanımı fetüs açısından risklidir ama anne hayatı tehlikedeyse mutlaka verilmelidir. Fetüs canlıysa ve anne açısından bir komplikasyon yoksa, sadece fetal distress varlığında sezeryan endikasyonu vardır.

VI. Antimikrobiyal Ajanlar

Gebelikte kullanılan antimikrobiyal ajanlar gebelikte sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Penisilinler ve sefalosporinler gebelik boyunca muhtemel güvenli olarak kullanılabilirler. Tetrasiklinler, gelişmekte olan diş ve kemik dokularındaki kalsiyuma çelasyon yolu ile bağlanmakta ve 25. Gebelik haftasından sonra geçici dişlerde kahverengiye boyanma ve iskeletin büyümesinde gecikmeye neden olurlar. Aminoglukozidler; fetal ototoksisite ve nefrotoksisiteye neden olmaktadır. Hayvanlarda teratojenik olduğu gösterilmiş olan antifungal ajanların

gebelikte kullanımı sakıncalıdır. Oral kleftler, anormal yüz, kardiyak-iskelet-eklem anomalilerine neden olabilmektedirler. Antifungal ajanların ilk trimesterde yüksek dozlarla (400-800 mg/gün) teratojen iken tek doz 150mg kullanımı teratojenik değil gibi görünmektedir.

VII. Antikoagülanlar

Gebelikte antikoagülasyon gerekli olduğunda, unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı varyasyonları tercih edilmelidir. Büyük ve negatif elektrik yüklü molekül yapıları sayesinde plasentayı geçememektedirler. Uzun süreli ve yüksek dozda maternal osteoporoz ve trombositopeniye neden olmaktadır. Warfarin X kategorisindedir. Warfarin embriyopatisi; nazal hipoplazi, kemiklerde beneklenme, bilateral optik atrofi, mental gerilik olarak bulgu vermektedir. 1.trimesterden sonra; fetal yapılara hemoraji, skar, anormal büyüme ve deformasyon, korpus kallozum agenezisi, serebellar vermian agenezi, mikroftalmi, optik atrofi körlük, sağırılık, gelişme geriliğine neden olabilir.

VIII. Antikonvülzanlar

Folat metabolizması üzerine etkileri vardır. Hiçbiri güvenli olmayan antikonvülzan ilaçların major malformasyon oranı yaklaşık %5' tir. Orofasial kleftlere, kardiyak anomalilere, nöral tüp defektlerine neden olabilirler. En büyük risk valproik asit kullanımı ile. İlk trimesterde kullanım ile %9 anomali riski vardır. Özellikle spina bifida, meningomiyelosel gibi lumbosakral vertebra defekleri sık görülen anomalilerdir. Hidantoin grubu antikonvülzanların (fenitoin-difenil hidantoin, etotoin, mefenitoin) gebelikte kullanımı sonucu fetal hidantoin sendromu gelişir. Bulguları; kraniyo-fasiyal anomaliler: yarı dudak/damak, hipertelorizm, geniş burun yapısı, distal falanks ve tırnakların hipoplazisi, büyüme geriliği, mental geriliktir.

IX. ACE inhibitörleri/reseptör blokörleri

Gebelikte fetotoksik etkiye sahip ACE inhibitörleri, ACE inhibitör fetopatisine neden olabilir. Fetal anüri, fetal ve renal malfonksiyon ve akut renal yetmezlik geliştiği, fetal büyüme geriliği, oligohidramnios olabildiği bildirilmiştir. Gebelikte kullanımlarından kaçınılmalıdır.

X. Lityum

Kardiovasküler anomali; Ebstein anomalisine neden olabilir. Antenatal takiplere fetal ekokardiografi eklenmelidir. Neonatal lityum toksisitesine neden olur. Bulguları: fetal diabetes insipidus, hipotiroidi, kardiyomegali, bradikardi, hipotonive polihidramniyosdur. Gebeliğinde lityum tedavisi alan hastaların ilacı

kesilince, affektif bozukluğun nüks etme riski %70 dolayındadır. Uygun prenatal tanı yöntemlerinin eşliğinde tedavinin sürdürülmesine izin verilebilir.

XI. Alkol

Potent bir teratojendir. İlk trimestirde günde 2gr/kg alkol alan bir gebenin bebeğinde fetal alkol sendromu gelişme olasılığı yaklaşık % 10-40' tır. Fetal alkol sendromu, dismorfik fasial özellikler (ince üst dudak, küçük palpebral fissür, düz filtrum), prenatal/postnatal büyüme geriliği, SSS değişiklikleri; baş büyüklüğü, kognitif disfonksiyon, zekâ geriliği ile karakterizedir ve artmış ölü doğum riski ile ilişkilidir.

XII. Kokain

Düşük, gelişme geriliği, plasenta dekolmanı ve ani bebek ölümüne neden olabilir. Doğum sonrasında da bebekte öğrenme ve bazı becerilerde bozulmaya neden olabilir.

XIII. Metamfetamin

Bu grup ilaçlar uyarıcı amaçlarla kullanılmaktadır. Gebelikte kullanıldığında birçok anomaliye neden olmaktadır. En önemli fetal etkisi gelişme geriliğidir.

XIV. Salisilatlar

Salisilatlar yüksek konsantrasyonda alındığında plasentayı geçerek fetüsü etkiler. Salisilatlarla zehirlenmiş gebe kadınların tedavisi yoğun bakımlarda yapılmalıdır. Yüksek konsantrasyondaki salisilatlar santral sinir sistemini etkiler. Annenin erken tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide, gastrointestinal sistem irrigasyonu, sıvı ve elektrolit tedavisi glukoz içeren mayi replasmanı yapılmalıdır. Salisilat toksik düzeyine ve klinik takiplere göre acil doğum gerçekleştirilmelidir.

XV. Demir Zehirlenmesi

Akut demir intoksikasyonlu gebelerin tedavisi hekimler için ikileme neden olmaktadır. Toksik dozda demir alımı komplikasyonlara neden olabilir. Fakat demir şelatörü olan desforaksaminin de teratojenik potansiyeli mevcuttur (8). Maternal bulgular ve fetal distress varlığı değerlendirilmelidir.

XVI. Kurşun Zehirlenmesi

Kurşun plasentayı geçer. Vücuttaki kurşunun atılması için etil diamine tetraasetik asit (EDTA) adı verilen bir ilaç kullanılması da yaygın bir tedavi yöntemidir. EDTA da plasentayı geçmektedir. Gebelik esnasında kurşun şelatörlerinin verilmesinin ana endikasyonu annenin klinik durumudur.

XVII. Digoksin zehirlenmesi

Dijitaller plasentayı geçmektedir. Gebelikte dijital zehirlenmesi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Fetal aritmi gelişmesi durumunda maternal ve fetal monitorizasyon yapılmalıdır. Anne kan dijital seviyesi yüksek ve antidot verilmesi gerekli ise bebeğin stabil olup olmadığı değerlendirilip acil doğum planlanmalıdır.

XVIII. Kafein zehirlenmesi

Gebelikte yüksek kafein tüketimi fetal katekolamin düzeylerinin artmasına neden olabilir. Bu durum fetal kalp atış hızının ve plasental vazokonstriksiyonun artmasına ve fetal oksijenasyonun bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle hamile kadınlarda kafein zehirlenmesi hemen tedavi edilmelidir.

XIX. Organofosfat Zehirlenmeleri

Organofosfatların plasental geçişinin olduğu görülmüştür. İlacın etkisi, gebelik haftası ve plasental geçişe göre değişir. Atropin temel antidottur. Atropinin teropatik dozlarda verilmesi fetüs için toksik olabilir. Fetal monitorizasyon yapılmalıdır. Klinik takiplere göre acil doğum endikasyonuna karar verilmelidir. Gebenin tedavisi; yaşam desteği, gastrointestinal sistem irrigasyonu solunum desteği, atropin ve pralidoksimidir.

XX. Karbonmonoksit Zehirlenmesi

Karbon monoksit (CO) maruziyeti fetüste serebral atrofi, mental retardasyon, mikrosefali, konvülsiyon, spastik bozukluk ve intrauterin ölüme neden olabilir. Gebe kadınlarda karbonmonoksit zehirlenmesi esnasında karboksihemoglobin konsantrasyonunda hızlı bir artış olur. CO plasentayı geçer ve fetal hemoglobin ile birleşir. Fetal karboksihemoglobin seviyeleri anne seviyesinden yaklaşık % 10-15 daha yüksektir. Eliminasyon fetüste daha yavaştır. Fetal kandaki maksimum CO konsantrasyonları yaklaşık dört saat sonra bulunur. Maternal zehirlenmenin ilk saatlerinde fetal karboksihemoglobinde küçük değişiklikler olur. Fakat 24 saat içinde yavaşça artarak maternal karboksihemoglobin seviyesini aşabilir. Tedavide hastanın CO bulunan ortamdan hızla uzaklaştırılması ve destekleyici oksijen verilmesi öncelikli olmalıdır (9). Gebenin temel yaşam desteği (havayolu, solunum, dolaşım) yaklaşımı yapılarak, ilk fırsatta geri solumasız maske ile %100 normobarik oksijen uygulamasına geçilmelidir. Normobarik oksijen tedavisiyle maternal karboksihemoglobin ve fetal karboksihemoglobin seviyesinin yarı ömrü azalma eğilimindedir.

XXI. Sonuç

Gebelik uzun bir süreçtir. Geç komplikasyonlar ve zehirlenmelerin anne ve fetus üzerindeki olumsuz etkileri tam olarak bilinmemektedir. Gebelikte zehirlenme risk faktörlerinin yanı sıra gebelik ve akut zehirlenmeden sonra fetal sonuçları araştırmak için daha fazla araştırma gerekmektedir. Gebe kadınlar arasında zehirlenme için risk faktörlerinin belirlenmesi, hekimlere erken müdahale için potansiyel bir fırsat sağlayacaktır.

XXII. Kaynaklar

1. Eyasu, M., Dida, T., Worku, Y., Worku, S., & Shafie, M. (2017). Acute poisonings during pregnancy and in other non-pregnant women in emergency departments of four government hospitals, Addis Ababa, Ethiopia: 2010-2015. *Tropical Medicine & International Health*, 22(10), 1350-1360.
2. Bakanlığı, T. S. Zehirlenmeler Tanı Ve Tedavi Rehberleri. (2007).
3. Yüksek, A., & Talih, G. (2019). Gebelikte İlaç İntoksikasyonları Sebep ve Sonuçları Causes and Results of Drug Intoxication in Pregnancy. *Bozok Tıp Dergisi*, 9(4), 94-97.
4. Gummin, D. D., Mowry, J. B., Spyker, D. A., Brooks, D. E., Osterthaler, K. M., & Banner, W. (2018). 2017 annual report of the American association of poison control centers' National Poison Data System (NPDS): 35th annual report. *Clinical toxicology*, 56(12), 1213-1415.
5. Lara, M. A., & Letechipía, G. (2009). Suicidal ideation and suicidal behavior in pregnancy. *Salud mental*, 32(5), 381-387.
6. Zengin, Y., Gündüz, E., Dursun, R., Mustafa, İ. Ç. E. R., DURGUN, H., Ertuğrul, K. A. R. A., ... & Gülođlu, C. (2015). Evaluation of pregnant patients admitted to the emergency department with suicide attempt. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(2), 115-120.
7. Karadaş, S., Güler, A., & Aydın, İ. (2011). A retrospective analysis of acute poisoning during pregnancy. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 12(4), 199.
8. Zelner, I., Matlow, J., Hutson, J. R., Wax, P., Koren, G., Brent, J., ... & Toxicology Investigators Consortium (Toxic). (2015). Acute poisoning during pregnancy: observations from the Toxicology Investigators Consortium. *Journal of medical toxicology*, 11, 301-308.
9. Greingor, J. L., Tosi, J. M., Ruhlmann, S., & Aussedat, M. (2001). Acute carbon monoxide intoxication during pregnancy. One case report and review of the literature. *Emergency Medicine Journal*, 18(5), 399-401.

BÖLÜM-25

İntihar Girişimi Olan Toksikoloji Hastalarında Zorunlu Psikiyatrik Tedavi

Dr. Öğr. Üyesi Okan İMRE ¹

¹

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Kliniği, okanimre65@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2142-4916

İntihar girişimi, kişinin düştüğü bunalım sonucu hayatına son verme amaçlı yaptığı her türlü eylemdir. Tek bir nedenden ziyade, yaşam boyunca yaşanan strese, cinsiyete, yaşa, sosyoekonomik duruma bağlı olarak çeşitli faktörlerin karmaşık etkileşiminin sonucudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre intihar nedeniyle yılda en az 800.000 ölmektedir (1). İntihar girişiminin ise bu sayıdan 5-10 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir. İntihar birçok ülkede toplumsal sorun haline gelmiştir. Her ülke intiharları önlemeye yönelik birçok politika geliştirmiştir. Bu politikalardan biri de zorunlu tedavidir. İntihar girişimi nedeniyle acil servise getirilen kişilerde kişi başarılı olmamışsa sonraki girişim için çok büyük risk taşımaktadır. Bu nedenle yaşamsal fonksiyonlarla ilgili gerekli tedaviler yapıldıktan sonra psikiyatri kliniğinde bir süre yatırılarak yakın takip ve tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Fakat bu süreç içerisinde aktif intihar düşüncesi devam eden bazı kişiler tedaviyi red etmekte ve hastaneleri izinsiz bir şekilde terk edebilmektedir. Bu noktada zorunlu yatış ve zorunlu tedavi ön plana çıkmaktadır. Zorunlu yatış, bireyleri isteği dışında hastanede tutmak anlamına gelir. Zorunlu tedavi ise hastaların tedaviyi kabul etmemeleri ve onay vermemeleri durumunda yapılan tedavidir (2). Hastanın akli melekelerinin yerinde olmadığı, bilincinin tam açık olmadığı hallerde hastayı yaşatmak için kişisel hak ihlaline bakılmadan acil müdahale yapılması yasal zorunluluktur. Bu durumda hastanın zımni onayının var olduğu kabul edilir (3). Fakat hastaların yeterliği varsa, bilinci açıksa ve akli melekeleri yerindeyse zorunlu tedavi ve yatış kişisel hak ihlali olarak kabul edilmektedir.

Zorunlu yatış ve tedavi, hukuksal ve etik açıdan tüm dünyada sorun yaşanan önemli bir konudur. Sebebine bakılmaksızın kişinin istemi dışında hastaneye yatırılması, hukuksal açıdan onun özgürlüğünü kısıtlayan ve özerkliğine saldırı anlamına gelen bir uygulama olarak kabul edilmektedir. Öte yandan hasta bu özerkliğini kullanıp tedaviyi red ettiğinde intihar girişiminin tekrarlaması sonucu ölüm gerçekleşirse ahlaki ve hukuksal açıdan sağlık çalışanlarını ve tedavi ekibini çeşitli adli sorunlar beklemektedir. Bu nedenle intihar girişimi ve zorunlu yatış, iki ucu keskin bıçak gibidir. Ülkemizde zorunlu yatışla ilgili yasal düzenlemeler Türk Medeni Kanunu'nun 432-437'nci maddeleriyle düzenlenmiştir (4). Bu maddelere göre zorunlu yatış, akıl hastalığı, madde bağımlılığı, vb. durumlardan dolayı kişi toplum için tehlike oluşturuyorsa geçerli olmaktadır.

Bu maddelere bakıldığında daha çok toplum emniyetini tehdit etme olasılıkları nedeniyle ve toplumsal güvenliğin sağlanması amacıyla zorunlu yatışın hukuksal çerçevesinin çizildiği görülecektir. İntihar girişiminde bulunan ve akli melekeleri yerinde olan hastanın tedaviye rızayı göstermemesi durumunda nasıl hareket edilmesi gerektiği ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir (5).

İntihar girişimi ile ilgili en çok denenen yöntemlerin başında ilaçla intihar girişimi gelmektedir. Özellikle ilaç ile intihar girişiminde bulunan kişinin yeterliliği ve akli melekeleri olayın olduğu ilk saatlerde yerinde olabilir. Bu durumda hastanın karar verme yeterliliği vardır. Bilinci açık, akli melekeleri yerinde denilerek tedaviyi ret ettiğine ve yatışı kabul etmediğine dair yazılı onam alındığında, hasta üç saat sonra evinde ölü bulunursa bu durumda hekim ceza alır mı? Bu sorunun cevabı net değildir.

Tedaviyi ret hakkı “Karar verme yeterliği bulunan ve uygun biçimde aydınlatılmış olan hastanın önerilen tedaviyi reddetmesi” olarak tanımlanır. Bireyin tedaviyi reddetme hakkını kullanması toplumun veya başkalarının sağlığı açısından tehdit oluşturacaksa bu hakkın kullanılamayacağı kabul edilir (6). Kendine zarar verme ve intihar girişimi olan hastanın eğer akli melekeleri yerindeyse tedaviyi red etme hakkı başka ülkelerde yasal olarak vardır. Bunun en güzel örneği İngiltere’de yaşanmış bir intihar vakası örneğidir (7). Kerrie Woollorton adlı genç bir bayan intihar girişiminde bulunarak ambulans çağırır. Gelen acil tedavi ekibi, genç kızın yanında kendi imzasının olduğu bir not bulur. Notta “lütfen beni kurtarmayın, ben sadece yalnız ölmek istemedim, onun için sizi çağırdım” manasında bir yazı görürler. Acil ekibi olaya müdahale etmez. Sonuçta genç kız orada ölür. Olay mahkemeye intikal eder. Yıllarca süren dava, sağlık ekibinin beraatiyle sonuçlanır.

Ülkemizde bu konu ile ilgili yasal boşluk olduğu için tersi bir durumla sonuçlanabilir ve hekim ceza alabilir. Akli melekeleri yerinde iken intihar girişimi öncesi yapılan bir tedavi reddi vasiyetinin hukukumuzda bağlayıcı etkisi yoktur. Yasal düzenleme olmaması nedeniyle problemler yaşanabilir. Bu hastaların tekrar intihar girişiminde bulunma olasılıkları yüksek olduğu halde rızaları haricinde yatırmak da hukuken yasal görünmemektedir.

Türkiye’de hasta hakları ile ilgili yasal boşlukları doldurmak için 1/8/1998 tarih ve 23420 sayılı resmî gazetede Hasta Hakları Yönetmeliği yayınlanmıştır. Hastanın rızası, tedaviyi ret ve durdurma durumları 22-25. Maddelerde geçmektedir (8). Madde 22’ye göre istisnalar hariç olmak üzere (kanunda belirtilmiştir), hiç kimse, rızası olmaksızın ve verdiği rızaya uygun olmayan bir şekilde tıbbi müdahaleye tabi tutulamaz. Madde 24’te tıbbi müdahale sırasında kişi, isteğini halihazırda açıklayabilecek durumda değilse tıbbi müdahale ile ilgili olarak önceden açıklamış olduğu isteklerinin göz önüne alınması gerektiği belirtilmektedir. Kerrie olayında olduğu gibi olay eğer intihar girişimi ise veya trafik kazası gibi hayati riski olan acil bir durum ise kişi önceden müdahale edilmesini istemediğini yazılı bir şekilde belirtse dahi, müdahale etmemek vicdani görünmemektedir. Eğer intihar girişiminde bulunan ve ilaç

intoksikasyonu ile acil servise gelen bilinci açık ve akli melekeleri yerinde olan, hayati risk açısından yakın takip edilmesi gereken bir kişi tedaviyi red ettiğini yazılı olarak beyan ediyorsa, taburculuk sonrası ilacın sonradan oluşabilecek toksik etkilerine bağlı olarak ölüm gerçekleşirse hekim Türkiye’de ceza alabilir. Çünkü bu kanunun devamında oldukça muğlak olan “*Hastanın rızası alınmadığı*” hayati tehlikesinin bulunduğu ve bilincinin kapalı olduğu acil durumlar ile hastanın bir organının kaybına veya fonksiyonunu ifa edemez hale gelmesine yol açacak durumun varlığı halinde, hastaya tıbbi müdahalede bulunmak rızaya bağlı değildir” İbaresini geçmektedir. Muhtemelen bu ölüm olayı buraya sokularak vicdanen hekime ceza verilir. Hukuki olarak hekimi suçlayacak herhangi bir düzenleme bu maddede yoktur. Çünkü bahsettiğimiz olayda kişinin bilinci açık, akli melekeleri yerindedir. Kişi belki de intihar girişimini ölümle neticelendirmek için tedaviyi red etmektedir. Mutlaka bununla ilgili gerekli yasal düzenleme yapılmalıdır. Tedaviyi red madde 25’ te geçmektedir. Bu maddeye göre kanunen zorunlu olan haller dışında (ki burada intihar girişiminden bahsedilmemiş) ve oluşabilecek olumsuz durumların sorumluluğu hastaya ait olmak üzere; hasta kendisine uygulanmakta olan tedaviyi red hakkına sahiptir. Tedavinin reddi sonucunda oluşabilecek durumlar hastaya veya kanuni temsilcilerine veyahut yakınlarına anlatılması ve bunu gösteren yazılı belge alınması gereklidir.

Sonuç olarak intihar girişiminde bulunan ve tedaviyi red eden hastalar için yeni kanuni düzenlemelerin yapılmasına ihtiyaç vardır. Burada yapılabilecek tek durum hasta ve yakınına tedavi ve yatış için ikna etmektir. Eğer ikna olmuyorlarsa hasta tedaviyi reddettiğinde gerekli tetkik ve tedavinin yapılmaması durumunda ortaya çıkabilecek bütün riskler, komplikasyonlar hastaya ve yakınına anlatılmalıdır. Ayrıca hayatın nasıl ve ne şekilde tehlikeye girebileceği ile ilgili durumlar da hasta ve yakınına anlayabilecekleri düzeyde sözlü olarak açıklanmalıdır. En son olarak hangi tıbbi müdahalelerin reddedildiğine dair ayrıntılı bir yazı yazılmalıdır. Bu tutanak hastaya, yakınına ve şahitlere imzalatılmalıdır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. (2019). Suicide in the world: global health estimates (No. WHO/MSD/MER/19.3). *World Health Organization*.
2. Şen N & Özkan FS. (2017). Psikiyatri Hastalarında Zorunlu Yatış ve Zorla Tedaviye Bir Bakış Açısı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(3), 176-181.
3. Cooper S; 2012 Saem Ethics Curriculum Module 2: Issues Related to Patient Autonomy, Seattle, Module 2-3, <http://www.saem.org/docs/default-source/education/module-02-issues-related-to-patient-autonomy.pdf?sfvrsn=0> (S.E.T.: 20.03.2023).
4. Gündüz N. Adli Psikiyatri Bağlamında: Zorunlu Yatışlar, Erişkinlerde Ceza Ehliyetleri, Yasal Kısıtlamalar Ve Fiil Ehliyeti, Gündüz Nermin, Akademisyen yayınevi, Editör: Naile Esra Saka, Basım Sayısı:1, Isbn:978-605-258-629-7, Bölüm Sayfaları:265 -282
5. Arkaz, G. (2020). Sağlık hukukunda hastanın tedaviyi ret hakkı (Doktora tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü).
6. Yaşamın Sonuna İlişkin Etik Bildirge, Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeleri s. 27-30. Türk Tabipleri Birliği Yayınları, Ankara 2010. s. 28, aktaran Gürkan Sert, Uluslararası Bildirgeler ve Tıp Etiği Açısından Hasta Hakları. *Seçkin Hukuk Yayınları*, Güncellenmiş 2. Baskı, Ankara, 2019, s. 187.
7. Szawarski, P. (2013). Classic cases revisited: the suicide of Kerrie Woollorton. *Journal of the Intensive Care Society*, 14(3), 211-214.
8. Hasta Hakları Yönetmeliği, Resmî Gazete Tarihi: 01.08.1998 *Resmî Gazete Sayısı: 23420*.