



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

**AKUT RİVAROKSABAN TOKSİSİTESİ MODELİNDE
AKTİF KÖMÜR VE LİPİD EMÜLSİYONU
TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan Cem UZUNGET

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Togay EVRİN**

ANKARA 2016



UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Dr.Rıdvan Ege Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (Hastanesi)
ACİL TIP ANABİLİM / BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN

ADI : Sinan Cem
SOYADI : Uzunget
ANABİLİM / BİLİM DALI : Acil Tıp Anabilim Dalı

Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden Dr.Sinan Cem Uzunget tez değerlendirme jürisi toplandı, tez jüri üyeleri tarafından değerlendirildi ve sözlü savunması yapıldı.

Dr.Sinan Cem Uzunget'in " Akut rivaroksaban toksisitesi modelinde aktif kömür ve lipid emülsiyon tedavisinin değerlendirilmesi" uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

TARİH

..../..../.....

JÜRİ ÜYESİ JÜRİ ÜYESİ JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı :
Anabilim Dalı :
Tarih :
İmzası :

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrencilerine sağladıkları destekler için Sayın Op. Dr. Orhan GİRGİN nezdinde Ufuk Üniversitesi Mütevelli Heyetine, Sayın Prof. Dr. Aral EGE'ye, Sayın Prof. Dr. M. Emin TEKELİ'ye

Öğrencisi olmaktan onur ve gurur duyduğum, kendisinden iyi hekimlik değerlerini öğrendiğim, uzmanlık eğitimim süresince desteğini sürekli hissettiğim saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Atilla KORKMAZ'a

Acil tıp nosyonunu kazanmamda ve mesleki anlamda vizyonumun genişlemesinde büyük katkıları bulunan, tez çalışmam süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Togay EVRİN'e

Her zaman olduğu gibi tez çalışmamda da her aşamada yanımda olan Uzm. Dr. Sezen BAĞLAN UZUNGET'e

Uzmanlık eğitiminde olduğu gibi çalışma süresince de zorlukların aşılmasında hep destek sağlayan Dr. Zamir Kemal ERTÜRK'e

Başta Vet. Hek. Dr. Şeyda DİKER olmak üzere Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi çalışanlarına,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Sinan Cem UZUNGET

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
RESİMLER LİSTESİ	ix
TABLOLAR LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ZEHİR VE ZEHİRLENME	3
2.2. ZEHİRLENMELERE GENEL YAKLAŞIM	5
2.2.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	5
2.2.2. Toksidromlar.....	6
2.2.3. Genel Dekontaminasyon.....	7
2.2.4. Yüzey dekontaminasyonu.....	7
2.2.5. Gastrointestinal dekontaminasyon.....	8
2.2.5.1. Mide boşaltılması.....	8
2.2.5.1.1. Kusturma	8
2.2.5.1.2. Gastrik lavaj	8
2.2.5.2. Barsakta toksin adsorbsiyonu	9
2.2.5.2.1. Aktif Kömür	9
2.2.5.2.1.1. Aktif Kömür madde bilgileri	9
2.2.5.2.1.2. Aktif kömür kontrendikasyonları	11
2.2.5.2.1.3. Aktif Kömür Komplikasyonları	11
2.2.5.2.1.4. Aktif kömür kullanımının etkisiz/kontrendike olduğu maddeler	11

2.2.5.2.1.5. Kullanım dozu	12
2.2.5.2.1.6. Çoklu doz aktif kömür uygulaması	12
2.2.5.3. Barsak geçişinin hızlandırılması	13
2.2.5.3.1. Katartikler.....	13
2.2.5.3.2. Tüm barsak irrigasyonu.....	13
2.2.6. Eliminasyonun artırılması.....	14
2.2.6.1. İdrar Alkalinizasyonu.....	14
2.2.6.2. Hemodiyaliz/Hemoperfüzyon.....	14
2.2.7. İntravenöz Lipid Emülsiyonları	15
2.2.8. Antidotlar	18
2.3. KOAGÜLASYON SİSTEMİ.....	19
2.4. ORAL ANTİKOAGÜLANLAR	20
2.4.1. Heparin	21
2.4.2. DMAH	21
2.4.3. Fondaparinux.....	21
2.4.4. Danaparoid.....	21
2.4.5. Vit K Antagonistleri	21
2.4.6. Yeni Oral Antikoagülanlar	22
2.4.6.1. Dabigatran.....	22
2.4.6.2. Apiksaban	22
2.4.6.3. Edoksaban	22
2.4.6.4. Rivaroksaban.....	22
2.4.6.4.1. Rivaroksaban Endikasyonları.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. DENEY DÜZENEĞİ	25
4. SONUÇLAR	33
4.1. PT SONUÇLARINININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	34
4.2. İNR SONUÇLARINININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	36

4.3. aPTT SONUÇLARINININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	38
4.4. Anti FaktörXa SONUÇLARINI DEĞERLENDİRME.....	40
4.5. PATOLOJİK İNCELEME	42
5. TARTIŞMA	44
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	47
6. ÇIKARIM	48
7. KAYNAKLAR	49
8. ÖZET.....	57
9. SUMMARY	59
10. ÖZGEÇMİŞ	61

KISALTMALAR LİSTESİ

MÖ	: Milattan önce
mM	: milimol
ml	: mililitre
l	: litre
dk	: dakika
µg	: mikrogram
iv	: intravenöz
im	: intramuskuler
mEq	: miliequivalan
İLE	: intravenöz lipid emülsiyon
LE	: Lipid emülsiyon
FFA	: Serbest yağasidi
LA	: Lokal anestezi
Cn	: Karnitin
GSK-3β	: Glikojen sentez kinaz
Na	: Sodyum
Ca	: Kalsiyum
Akt	: a serin/treonin protein kinaz
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
vWF	: von Willebrand Faktörü
DMAH	: düşük molekül ağırlıklı heparin
PT	: Protrombin zamanı
FDA	: Amerikan ilaç ve gıda dairesi
İNR	: Uluslar arası standartize oran
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AK	: Aktif kömür

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Lipid emülsiyon ve lipozomların antidot olarak kullanılması.....	15
Şekil 2: Lipid resusitasyonunda etki mekanizmaları	17
Şekil 3: Rivaroksaban kimyasal yapısı	23
Şekil 4: PT dağılımı	35
Şekil 5: İNR dağılımı.....	37
Şekil 6: aPTT dağılımı.....	39
Şekil 7: Anti-FaktörXa dağılımı	41

RESİMLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1: Çalışmada kullanılan Balb/c fareler	25
Resim 2: İntrakardiyak kan alınması	27
Resim 3: Farelere oral yoldan Rivaroksaban verilmesi	27
Resim 4: İntraperitoneal İntralipid uygulanması	28
Resim 5: Oral Aktif kömür verilmesi	28
Resim 6: İntraperitoneal İLE verilen deney hayvanında sakrifikasyon, karın içinde lipid görünmekte	29
Resim 7: Kalın barsakta kömür görüntüsü	30
Resim 8: Karın içinde lipid, kalın barsakta kömür görüntüsü	30
Resim 9: Doku örneklerinin alınması	31
Resim 10: Dokuların patolojik inceleme için hazırlanması	31
Resim 11: Sitratlı tüplere alınan fare kanı	32
Resim 12: Balb/c fare beyin parankimi H&E 200	42
Resim 13: Balb/c fare mide dokusu H&E 200	42
Resim 14: Balb/c fare ince barsak dokusu H&E 200	43
Resim 15: Balb/c fare ince barsak dokusu H&E 200	43

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Örnek bir toksidrom	7
Tablo 2: Acil serviste bulundurulması önerilen bazı antidotlar	19
Tablo 3: Tüm gruplar tanımlayıcı değerler	33
Tablo 4: Gruplar arası p değeri karşılaştırma	34
Tablo 5: PT, Tanımlayıcı değerler	35
Tablo 6: İNR Tanımlayıcı Değerler	36
Tablo 7: aPTT Tanımlayıcı Değerler	38
Tablo 8: Anti FaktörXa tanımlayıcı değerler	40

1. GİRİŞ

Akut intoksikasyonlar dünya çapında, büyük bir halk sağlığı sorunudur. Hastanelere intihar, kazara maruziyet ya da illegal ilaç kullanımı sonucunda ilaç ya da diğer kimyasalların aşırı doz alımı nedeniyle çok sayıda başvuru olmaktadır. Zehirlenme durumlarında pek çok hayat kurtarıcı girişim yapılmasına rağmen temel tedavi mide boşaltma, aktif kömür uygulama ve destek tedavisi ile sınırlı kalmıştır [1].

Aktif kömür bir çok ilaç ve toksik potansiyeli olan madde için etkili bir adsorbandır [2]. Evrensel antidot olarak tanımlanmış olan aktif kömür uygulaması, gelişen dünyada gastrointestinal dekontaminasyon için en sık başvurulan yöntemdir [3]. Birçok oral zehirlenmede aktif kömür uygulaması ile, gastrik boşaltma ile birlikte veya tek başına gastrik dekontaminasyon açısından etkili sonuç alınır. Aşırı doz alımlarında aktif kömür barsaktan ilaç absorpsiyonunu önlemek için kullanılmaktadır, Faktör Xa inhibitörlerinin aşırı doz alımlarında da aktif kömür kullanımının faydası olabilir [4].

Aşırı doz ya da toksisite etkilerini azaltmak veya tersine çevirmek için parenteral tedaviler araştırılmaktadır. Genel strateji toksin veya ilacın affinite sağlayacağı kompartman oluşturan bir kolloid enjekte etmektir. Bu kompartman ilaç ya da toksinin kandaki veya etkilenen dokudaki konsantrasyonunu azaltarak organ fonksiyonlarını korur ve endojen metabolizmanın devamına olanak sağlar [5].

Aşırı doz alımı yönetiminde, nano boyutlu partikül taşıyıcıları ile toksin için tuzak hazırlayarak vücuttaki serbest ilaç konsantrasyonunu düşürmek acil girişim için bir strateji olabilir.

Aşırı doz alımına yapılan girişimler genelde destekleyici tedavilerdir. Sadece direkt etken maddeyi elimine ya da nötralize etmek düşünülmemektedir. Ancak detoksifikasyon tedavileri için yeni ve daha etkili medikal tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu da açıktır [6]. Radioligand bağlanma, nanobody kullanımı, protein-protein etkileşimi inhibitörleri, aptamerler, antisense oligonükleotidler, protein selektif

küçük moleküller gibi özgün yöntemler ile toksikolojide yeni tedaviler gelişeceği öngörülmektedir [7-10].

Yeni oral antikoagülanlar, kısa yarı ömürlü olmaları, daha az ilaç etkileşimine uğramaları, monitörizasyona gereksinim duymamaları ve daha iyi farmakokinetik profilleri olmaları gibi avantajları olması nedeni ile Vit K antagonistlerinin yerini almaktadır [11, 12]. Rivaroksaban lipofilik özellikte olup FaktörXa'ya selektif olarak bağlanarak inhibitör etki gösteren bir oxazolidinone derivativesidir [13].

Rivaroksabanın antidotunun bulunmaması ve ciddi yan etkilerinin olması sebebi ile toksisitesinde veya oluşabilecek yan etkilerinde absorpsiyonu engellemek ve lipofilik ajanın atılımının sağlamak ajanın toksik etkilerini ve mortalitesini azaltabilecektir. İlaç toksisitelerinin ciddi mortalite ve morbiditesi olmaktadır. Toksikiteye karşı spesifik antidot kullanımı ise tedavide gecikmeye ve ciddi maliyet artışına yol açabilir. Lipid emülsiyon ve aktif kömür gibi ajanların kullanımı, kolay ulaşılabilirlik ve tedavi maliyetinin azaltılması gibi avantajlar sağlayabilecektir.

Bu tez çalışmasındaki amaç akut rivaroksaban toksisitesi tedavisinde lipid emülsiyon ve aktif kömür kullanımının etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ZEHİR VE ZEHİRLENME

Zehirlenme, en geniş anlamı ile bir maddenin organizmada herhangi bir sistemin işleyişini olumsuz yönde etkilemesidir.

Türk Dil Kurumu Büyük Türkçe Sözlüğü'ne göre zehir kelimesinin anlamı organizmaya girdiğinde kimyasal etkisiyle fizyolojik görevleri bozan ve miktarına göre canlıyı öldürebilen madde olarak belirtilmektedir.

Walter S.Haines 1904 yılında yazdığı Toksikolojinin Temel Prensipleri kitabında zehiri; kana absorbe olduğunda vücutta her zaman sağlığı etkileyen ve hayatı yok etme kapasitesine sahip etki oluşturan madde olarak tanımlamıştır [14].

Türk Dil Kurumu İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğünde zehirlenme kimyasal bir madde veya ilacın vücutta oluşturduğu, çeşitli klinik bulgular ile belirgin patolojik durum olarak geçmektedir.

Toksikoloji antik çağdan bugüne üzerinde çalışmalar yapılan bir alandır. Çin tıbbının önemli isimlerinden olan Shen Nung'un (M.Ö. 2696) 365 bitkinin tadını incelediği ve doz aşımından öldüğü söylenir. Homeros'un (M.Ö. 850) İlyada ve Odyssea eserlerinde zehirli oklardan bahsedilmektedir. Socrates (M.Ö. 470-399) baldıran zehiri içerek ölmüştür. VI.Midriat (M.Ö. 131-63) zehir ve panzehirleri kendi üzerinde ve mahkumlar üzerinde denemiştir. Midriatik terimi onun yaptığı karışımlar ile ilgilidir. Cleopatra'nın (M.Ö. 69-30) mahkumlar ve fakir halk üzerinde bazı zehirleri denediği bilinir. Orta Çağda Musa İbn Meymun (1135-1204) Zehirler ve Antidotları Risalesi eserini yazmıştır. Petrus de Abano (1250-1315) zehirler ile ilgili De Venenis kitabını yazmıştır. Rönesans döneminde Leonardo da Vinci (1452-1519) hayvanlarda zehirlerin biyoakümüülasyonunu incelemiştir. Paracelsus (1493-1541) toksikolojinin babası olarak bilinir ve savunmalarında bir motto haline gelen "Bu ne? Zehir değil mi? Her şey zehirdir ve hiçbirşey zehirsiz değildir. Bir maddenin zehir olmamasını belirleyen sadece dozudur" cümlelerini söylemiştir. Fransız kraliçesi Catherine Medici (1519-1589) zehirleri hasta insanlar ve fakir halk üzerinde

denemiştir. 18. yüzyılda İngiliz doktor John Jones (1701) pek çok tedavi ve yoksunluk ile bağımlılığı da açıkladığı The Mysteries of Opium Revealed kitabını yazmıştır. Maten J.B. Orfila (1787-1853) modern toksikolojinin babası olarak anılır ve zehirlenme belirtilerini anlatan Taite des Poisons kitabını yazmıştır. 19. ve 20. yüzyıllarda Alman kimyacı Fritz Haber (1868-1934) 1.Dünya Savaşı'nda kullanılan blister ajanlarını (klor ve siyanür gazı) geliştirmiştir. 1925 yılında ise Cenevre protokolü ile kimyasal savaş yasaklanmış; 1993 yılında ise üretim yasağının da eklendiği bir konvansiyon ile yeniden düzenlenmiştir [15].

Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde 1950'li yıllarda ilk zehir merkezleri kurulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü, Cenevre'de 6-9 Ekim 1985 tarihleri arasında yapılan toplantıda zehir bilgi merkezleri kurulması konusunda kararlar almıştır [16].

Ülkemizde ise 114 Ulusal Zehir Danışma Merkezi, 1986 yılında Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı bünyesinde kurulmuştur ve 1988 yılından beri kesintisiz hizmet vermektedir.

Akut intoksikasyonlar dünya çapında, büyük bir halk sağlığı sorunudur. Klasik tedaviler dışında zehirlenme sonrası dokulardan toksik ajanları ayıklamak için nano taşıyıcı enjekte edilmesi gibi yeni tedavi modelleri geliştirilmektedir.

FDA tarafından ilaç yan etkileri ile ilgili yayınlanan bir raporda, ilaç yan etkisi sebebi ile 1998 yılında 5519 ölüm bildirilmişken, 2005 yılında 15107 ölüm gerçekleşmiştir [17]. Amerika Ulusal Zehir Merkezine 2014 yılında 2.165.142 maruziyet bildirilmiştir. 2014 yılı raporuna göre; tüm insan zehirlenme olaylarının %83.74'ü oral alım şeklinde olmaktadır. Fatal seyreden olguların %81.42 sinde zehirlenme oral alım ile gerçekleşmiştir. Medikal sonuçlar açısından klinik etkilenme süresi minör etkilerin %67.24'ü, ılımlı etkilerin %95.16'sı, major etkilerin %98.02'si 2 saatten sonra gerçekleşmiştir [18].

Ülkemizde ise 2008 yılında Ulusal Zehir Danışma Merkezine 77988 olgu başvurusu olmuş; bu olguların %93.36'sı oral yol ile gerçekleşmiştir. Yine bu olguların %99.08'i akut zehirlenme olarak değerlendirilmiştir. 2008 yılında bildirilen olguların %26.15'i ilk bir saatte; %77.35'i ilk 6 saat içinde sağlık kuruluşuna başvurmuştur [19].

Başvuru saatleri ve olayların gerçekleşme şekli değerlendirildiğinde zehirlenmelere karşı medikal açıdan özel antidotlar kullanılması gereken bazı özel durumları ihmal etmemek kaydı ile oldukça hızlı ve benzer genel yaklaşımlar sergilenebilir. Akut zehirlenmelere yaklaşımda temel olarak; zehir ve hasta ayrılması (dekontaminasyon), genel destek tedavisi sağlanmalı ve bilinen antidot varsa uygulanmalıdır [20].

2.2. ZEHİRLENMELERE GENEL YAKLAŞIM

Bütün hastalar toksik etkiler ve diğer durumlar açısından acilen ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Stabil olmayan hastalar monitörize edilmeli ve vital bulgular 15 dakikada bir ölçülmelidir. Hastanın stabilizasyonu ilk muayenede spontan ve öncelikli olarak yapılmaz.

Bilinci kapalı ve etyolojisi bilinmeyen hastalarda uygulanacak “koma kokteyli” bir yaklaşım olabilir. Parmak ucu glukoz değeri <5mM ise 50 ml %50 dekstroz, oksijen pulsoksimetri <92-95% ise 5-10 l/dk oksijen, bradipne (\pm miyozis) var ve opioid kullanım şüphesi varsa başlangıç dozu olarak 40 μ g i.v Naloxone, alkolik ya da malnutrisyonlu hastalarda Wernicke ensefalopatisini önlemek için Thiamin HCl 100 mg i.v./i.m. uygulanması koma kokteyli olarak bilinmektedir [21].

2.2.1. Öykü ve Fizik Muayene

Zehirlenmelerde öyküde mutlaka aşağıda belirtilen 5 sorunun yanıtının alınması gereklidir:

- 1.Kim: Hastanın yaşı, kilosu, cinsiyeti
- 2.Ne: Alınan maddenin adı, içeriği ve miktarı
- 3.Ne zaman: Zehirlenmenin ne zaman olduğu
- 4:Nerede: Zehirlenmenin nerede ve nereden gerçekleştiği
- 5:Neden: Kasıtlı olup olmadığı

Bunun dışında hastanın medikal özgeçmişi, psikiyatrik öyküsü, alkol kullanım öyküsü, renal ya da hepatik hastalık olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır [22]. Zehirlenmiş hastayı muayene ederken zehirlenme ile ilgili bazı ipuçları duyuyla bulunabilir. Ante cubital fossa'da iv ilaç kullanımına ait izler, ağız ve burun çevresinde ve/veya vücutta ilaç rezidüleri, idrar ya da kusmuk materyalinde alışılmadık renkler görülebilir. Hastanın ısı değişiklikleri, terlemesi hissedilebilir. Alkol ve diğer özgün kokular farkedilebilir [23].

Tedavide resusitasyonun ABCDE yaklaşımı uygulanmalı ve solunum desteği ihtiyacı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Resusitasyonda ABCDE yaklaşımında özetle yapılması gerekenler şunlardır:

Airway&Breathing: Hava yolu korunmalı, uygun solunum sıklığı ve derinliği sağlanmalı, oksijen saturasyonu kontrol altında tutulmalıdır.

Circulation: Uygun nabız sıklığı ve düzeni sağlanmalı, kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır.

Disability: Pupil muayenesi yapılmalı, AVPU yöntemi kullanılarak hastanın bilinç durumu hızlıca değerlendirilmeli, hipoglisemi dışlanmalıdır.

AVPU hastanın bilinç durumunu değerlendirmek için hastanın durumunu anlatan sözcüklerin ilk harflerinde oluşan bir kısaltmadır. **A**lert (Hasta uyanık), **V**erbal (Sözel uyarana yanıt var), **P**ainful (Ağrılı uyarana yanıt var), **U**nresponsive (yanıt yok) şeklinde değerlendirilmektedir.

Exposure: Hastanın mevcut durumunu açıklayacak ve eş zamanlı olabilecek travma ya da kafa yaralanması gibi durumları dışlamak için ayrıntılı muayene yapılmalıdır [24].

2.2.2. Toksidromlar

Toksidrom, maddelere maruz kalmada görülen fizik muayene bulgularının listelenmiş halidir. Toksik ajan zehirlenmesinden şüpheleniliyor ve öykü fikir vermiyorsa toksidrom kullanımı faydalı olabilir.

Bir toksidromun mutlaka içermesi gereken toksinler; Sempatomimetikler, Sedatif/Hipnotikler, Opioidler, Antikolinerjikler ve Kolinerjikler olmalıdır.

Tablo 1. Örnek bir toksidrom

	Sempatomimetik	Sed/Hipnotik	Opioid	Antikolinerjik	Kolinerjik
Örnek	Kokain Amfetamin	Benzodiazepin Barbiturat	Eroin Morfin Klonidin	TCA Atropin Antipsikotikler Antihistaminikler	Organofosfatlar Pilokarpin Mantar
Mental durum	Tedirgin İnsomnia Paranoya Halüsinasyon Mani	Sedasyon Konfüzyon Deliryum Ataksi Koma	Sedasyon Konfüzyon Koma	Psikoz Deliryum Kore Nöbet Koma	Değişken Güçsüzlük Konfüzyon Uyku hali Koma
Pupiller	Midriyazis	Miyozis/Midriyazis	Miyozis	Midriyazis	Miyozis
Vital bulgular	Taşikardi Hipertansiyon Hipertermi	Hipotermi Hipotansiyon Bradipne	Yüzeysel Solunum Hipotansiyon Bradikardi Hipotermi	Taşikardi Ateş Hipertansiyon	Bradikardi Hipotermi Takipne
Fizik Muayene	Tremor Islak cilt Terleme Barsak seslerinde azalma	Barsak seslerinde azalma Hiporefleksi Nistagmus	Barsak seslerinde azalma Hiporefleksi	Kuru, kızamık cilt İdrar retansiyonu Hipertermi	Salivasyon Lakrimasyon Ürinyasyon Defekasyon Kusma
Tedavi	Dekontaminasyon Destek tedavi	Dekontaminasyon Destek tedavi Flumazenil	Dekontaminasyon Narcan	Dekontaminasyon Benzodiazepin	Dekontaminasyon 2-PAM Atropin

2.2.3. Genel Dekontaminasyon

Temel prensibi hastayı maddeden ve maddeyi hastadan ayırmaktır. Yüzeysel dekontaminasyonu (vücut ve göz) ve gastrointestinal dekontaminasyonu ile toksinler uzaklaştırılmaya çalışılmalıdır.

2.2.4. Yüzeysel dekontaminasyonu

Hasta tamamen soyulmalı, bol su ile yıkanmalı, üzerinden çıkan tüm elbise ve eşyalar, kurutulduğu havlular kontamine kabul edilmelidir. Hasta mümkünse acil servis dışında dekontaminasyon için ayrılmış alanda yıkanmalı ve atık su özel tesisat ile boşaltılmalıdır.

Hastanın göz irrigasyonu gereksinimi varsa izotonik kristaloid sıvı ile irriga edilmelidir.

2.2.5. Gastrointestinal dekontaminasyon

3 yöntem vardır; mide boşaltılması, toksinin barsaktan adsorbsiyonu ve barsak geçişinin hızlandırılması.

2.2.5.1. Mide boşaltılması

2.2.5.1.1. Kusturma

İpeka şurubu kullanarak kusturma yöntemi nadir karşılaşılan durumlara sınırlanmış bir kusturma yöntemidir. İpeka şurubu; *Cephalis acuminata* ve/veya *Cephalis ipecacuanha* bitkilerinden elde edilen, emetin ve sefalinden oluşan bir bileşimdir. İpeka şurubu erişkinlerde ağız yolu ile 30 ml, çocuklarda 9–12 ay arası 10 ml, 1–10 yaş arası 15 ml, 10 yaşından büyüklere 30 ml içirilir, kusma olmazsa 20 dakika sonra tekrarlanabilir [25]. Nöbet gelişimini tetikleyebilecek toksin alımı, kostik madde alımı, bilinç değişikliği ve spontan kusmanın olduğu durumlarda kullanımı kontrendikedir. Komplikasyonları ise; aspirasyon, Boerhave Sendromu, Mallory-Weiss yırtığı ve inatçı kusmalardır.

2.2.5.1.2. Gastrik lavaj

Mide yıkaması hastane ortamında, hasta için risk ve kontrendikasyonun olmadığı durumlarda ilk 60 dakika içinde yapıldığında faydalıdır. İşlem süresince venöz yol açık olmalı, yakın vital fonksiyon, solunum ve bilinç izlemi yapılmalıdır. Erişkinler için 36F-40F, çocuklar için 22F-24F tüp kullanılmalıdır. Hasta sol lateral dekübit pozisyonda yatırılıp kayganlaştırılmış tüp yavaş bir şekilde mideye doğru itilmelidir. Hava enjekte edilerek mide oskültasyonu ve sıvı aspirasyonu ile sondanın

yerleşimi kontrol edilmelidir. Gastrik yerleşimden emin olduktan sonra, hasta yarı oturur pozisyonda iken mide yıkama işlemi başlatılmalıdır. Erişkinlerde 200-300 ml, çocuklarda 10 ml/kg solüsyon ile lavaja başlanmalıdır. Gelen atık sıvı tamamen temizlenene kadar lavaja devam edilmelidir. Orogastrik tüpten geçemeyecek büyüklükte tabletlerin yutulmuş olması durumlarında, toksik olmayan alımlarda, hafif zehirlenmelerde, kostik madde alımında, havayolunun korunamadığı durumlarda gastrik lavaj kontendikedir. İntratrakeal tüp yerleşimi, aspirasyon, perforasyon ve hipoksi gelişimi işlemin komplikasyonlarıdır.

2.2.5.2. Barsakta toksin adsorbsiyonu

2.2.5.2.1. Aktif Kömür

Aktif kömür pek çok ilaç ve toksik potansiyeli olan madde için etkili bir adsorbandır [2]. Evrensel antidot olarak tanımlanmış olan aktif kömür, gelişen dünyada gastrointestinal dekontaminasyon için en sık başvurulan yöntemdir [3]. Pek çok oral zehirlenmede aktif kömür uygulaması, gastrik boşaltma ile birlikte ya da tek başına gastrik dekontaminasyon açısından etkili sonuç verir. Aktif kömür inerttir ve gastrointestinal yolda toksin absorpsiyonunu sağlayacak geniş bir yüzey alanı yaratarak enterogastrik ya da enterohepatik dolaşıma gidecek toksinlerin emilimini azaltır [22].

2.2.5.2.1.1. Aktif Kömür madde bilgileri

Formül: C

Molekül ağırlığı: 12.01 g/mol

CAS-No.: 7440-44-0

EC-No.: 231-153-3

pH: 6.0-9 (25°C sıcaklık altında 40 g/l de)

Ergime noktası: 3,550 °C

Buhar basıncı < 0.01 mmHg (20 °C sıcaklık altında)

Kütle dansitesi: 250-550 kg/m³ (20 °C sıcaklık altında)

Kaynama noktası: 4200 °C

Aktif kömürün medikal anlamda kullanılışı M.Ö 1550 yılına kadar dayanmakta; üzerindeki bilimsel ve klinik çalışmalar ise 18.yüzyıldan günümüze kadar devam etmektedir.

Kömür, karbon bileşiklerinin çok yüksek derecede (600-900 °C) ısıtılması ve adsorbatif yüzeyi artıracak aktivasyon işlemi yapılması ile üretilir. Aktif kömürün 1 gramının ortalama yüzeyi 800-1200 m²dir. Süper aktif kömür için ise 1 gramının yüzey alanı 2800-3500 m²dir. 50 gr aktif kömür yaklaşık 7 tane futbol sahası büyüklüğünde bir yüzey alanı oluşturur [26].

Alınan ilacın toksikasyon potansiyeli varsa, hasta tarafından içilebilecekse, hayat kurtarma potansiyelinde ve toksik maddeye karşı aktif kömürün etkili olduğu biliniyorsa tedavinin bir bileşeni olarak aktif kömür verilmelidir [27].

Toksin alımından sonraki ilk 1 saat içinde uygulanan aktif kömürün gastrointestinal dekontaminasyon için daha faydalı olduğu görülmüştür [5, 28, 29].

Olgu raporlarında, hayvan ve gönüllü insan çalışmalarında aktif kömürün zehirlenmeden sonra 1-2 saat içinde ya da geç salınlı tablet alımlarında da geç dönemde kullanılmasının sistemik absorpsiyonu azalttığı görülmüştür.

Alınan toksik madde verapamil, colchicine gibi yüksek derecede toksikse veya Bupropion SR gibi geç salınlı ise, hasta uyanık, koopere ve hava yolu açık ve stabil ise, masif ilaç alımı ve başvuru alımdan sonra 1-2 saat içinde gerçekleşmişse aktif kömür tercih edilmelidir [26].

Enterohepatik dolaşıma giren ilaçların iv uygulanmasından sonra oral aktif kömür verilmesi de ilacın emilimini azaltabilir [30].

Oral verilen aktif kömürün iv verilen ilaçların klirensini artırdığı gösterilmiştir [31].

Yapılan bir zehirlenme anketinde, acil doktorları ile toksikologlar arasında aktif kömür kullanımı önerileri arasında fark olduğu görülmüştür [32]. Bu sebeple aktif kömürün endikasyonlarını, komplikasyonlarını ve kontrendikasyonlarını bilmek önemlidir.

2.2.5.2.1.2. Aktif kömür kontrendikasyonları

- Entübe edilmemiş bilinci kapalı hasta
- Aspirasyon riski
- Gastrointestinal hemoraji ya da perforasyon şüphesi
- Acil endoskopi gereksinimi öngörülmesi
- Uyumsuz çocuk hasta ve koopere olmayan erişkin hasta

2.2.5.2.1.3. Aktif Kömür Komplikasyonları

- Aspirasyon sonucu pulmoner problemler
- Kusma (Özellikle sorbitol ile aktif kömür birlikte uygulandığında)
- Teorik olarak gastrointestinal obstrüksiyon, konstipasyon, hemorajik rektal ülserasyon (Tek doz aktif kömür ile bildirilmemiştir)
- Oküler kontakt sonrası korneal abrazyon

2.2.5.2.1.4. Aktif kömür kullanımının etkisiz/kontrendike olduğu maddeler

- Alkali
- Etanol ve diğer alkoller

- Etilen glikol
- Flurid
- İnorganik tuzlar
- Demir
- Lityum
- Mineral asidler
- Potasyum
- Hidrokarbonlar
- Kostikler

2.2.5.2.1.5. Kullanım dozu

İlaç adsorbsiyonunu sağlayacak en küçük doz, aktif kömür/ilaç oranının 10/1 olduğu dozdur. Ancak 40/1'e yakın oranlarda verilen aktif kömürün daha optimal olduğunu düşündüren çalışmalar da vardır, pek çok toksik madde için bu mümkün olmasa da bu orana yakın oranlarda verilmesi faydalı olabilir [33].

Çocuklarda <1yaş; 10-25 g ya da 0.5-1 g/kg

Çocuklarda 1-12 yaş; 25-50 g ya da 0.5-1 g/kg

Erişkinde 25-100 g ya da 0.5-1 g/kg olarak da verilebilir.

2.2.5.2.1.6. Çoklu doz aktif kömür uygulaması

Gastrointestinal kanalda bezoar oluşturan, barsak motilitesini azaltan, enterohepatik dolaşıma giren, yavaş salınımlı tablet ilaçlarla olan toksikasyonlarda çoklu doz uygulanabilir. Fenobarbital, Fenitoin ve Teofilin gibi ilaçlar başta olmak üzere çoklu doz aktif kömür uygulamasının mortalite ve morbiditeyi düşürdüğü

düşünülmektedir [34]. Olgu sunumlarında ya da kontrollü bazı çalışmalarda multiple doz aktif kömür uygulamasının faydalı olduğu görülmüştür [35].

Çoklu doz uygulamasında önce 1g/kg verilir, daha sonra 1-4 saat aralıklarla olacak şekilde 0.25-0.5 g/kg dozda 1-3 kez daha aktif kömür verilebilir.

2.2.5.3. Barsak geçişinin hızlandırılması

2.2.5.3.1. Katartikler

Aktif kömürün osmotik katartik bir madde ile birlikte verilmesi ile aktif kömür pasajının ve adsorbe ettiği toksinin gastrointestinal sistemden geçişinin hızlandırılması amaçlanmaktadır. Sıklıkla %70'lik sorbitol (1 g/kg) ya da %10'luk Magnezyum sitrat (Erişkinlerde 250 mL, çocuklarda 4 mL/kg olacak şekilde) kullanılmaktadır.

2.2.5.3.2. Tüm barsak irrigasyonu

Yüksek hacimlerdeki polietilen glikolün osmotik dengeli bir solüsyon içinde verilmesi ile toksik maddeleri mekanik olarak zorlayarak hızlı bir diyare ile barsaktan atılmasını sağlamak amaçlanmaktadır. Erişkinlerde 1.5-2 L/saat, 6-12 yaş arası çocuklarda 1 L/saat, 6 yaştan küçük çocuklarda 0.5 L/saat dozunda uygulanmaktadır.

Sürekli veya gecikmeli salınımlı formülasyonların, bezoar oluşturabilecek ajanların, demir ve diğer ağır metallerin, boya parçası içeren kurşunun, lityumun alımında ve vücudunda ilaç paketi taşıyanlarda tüm barsak irrigasyonu önerilmektedir.

2.2.6. Eliminasyonun artırılması

2.2.6.1. İdrar Alkalinizasyonu

İdrarın alkalinizasyonu ile bazı toksinlerin atılımının hızlanması mümkündür. Bunun için genellikle sodyum bikarbonat 1-2 mEq/kg iv bolus ya da 3-4 mEq/kg 1 saatte infüzyon olacak şekilde verilmektedir. İdrar pH'ının 7.5-8.5 arasında olması hedeflenmeli, bu esnada serum pH değerinin 7.50-7.55 üzerine çıkmasına izin verilmemelidir.

2.2.6.2. Hemodiyaliz/Hemoperfüzyon

Barsaktan emilen toksinlerin uzaklaştırılmasında, aktif kömüre bağlanmayan toksinlerin uzaklaştırılmasında ve ana bileşikle birlikte aktif toksik metabolitlerin uzaklaştırılmasında kullanılmaktadır.

Oral uygulanan aktif kömür, ilaç/metabolitlerin gastrointestinal yoldan absorpsiyonunun önlenmesinde ve eliminasyonunda kullanılmaktadır ancak sadece bilinci açık hastalarda verilebilmektedir.

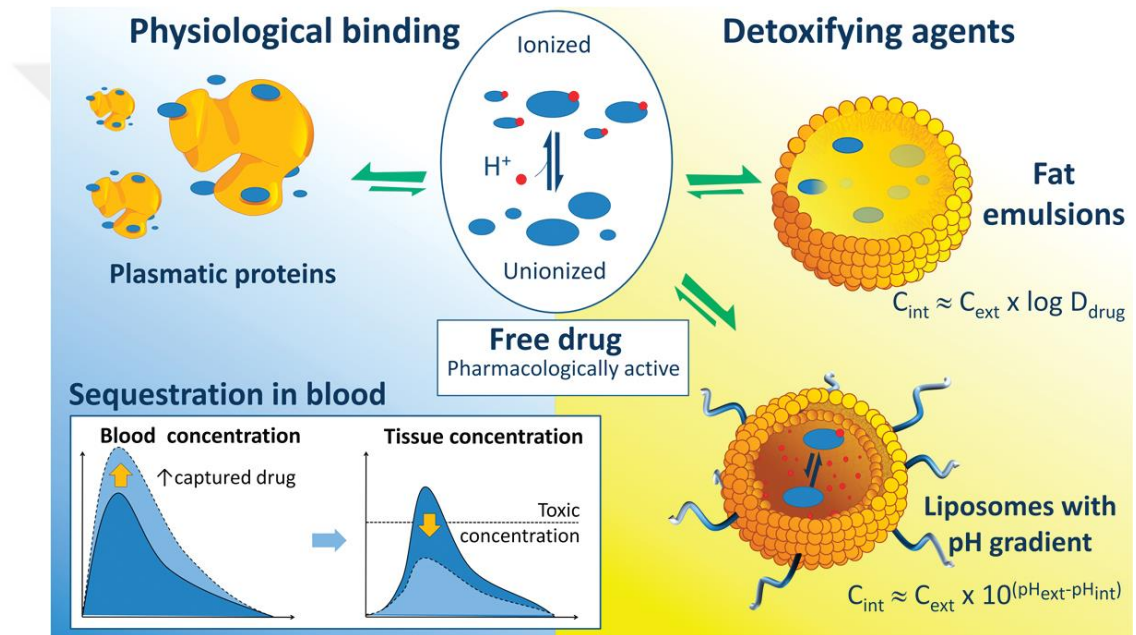
Hemodiyaliz, suda çözünen ilaçlar ve metabolitleri için uygun olabilir ancak düşük dağılım hacmi, düşük moleküler ağırlık ve plazma proteinlerine düşük bağlanma gerektirmektedir.

Aşırı doz müdahaleleri genelde destekleyici tedavilerdir. Sadece direkt etken maddeyi elimine ya da nötralize etmek düşünülmemektedir. Ancak detoksifikasyon tedavileri için yeni ve daha etkili medikal tedavi yöntemlerine gereksinim olduğu açıktır [6]. Radioligand bağlanma, nanobody kullanımı, protein-protein etkileşimi inhibitörleri, aptamerler, antisense oligonükleotidler, protein selektif küçük moleküller gibi özgün yöntemler ile toksikolojide yeni tedaviler gelişeceği öngörülmektedir [7-10, 36].

İntravenöz Lipid Emülsiyon (İLE), su emülsiyonu içinde soya yağı olup yumurta fosfolipidi ile stabilize edilmiş bir lipittir. Bu emülsiyon, bupivakain gibi hidrofobik

ilaçlar için detoksifikasyon amacı ile kullanılabilir. Hayvan deneylerinde bupivakain enjeksiyonu sonrasında İLE uygulanmasının sağkalımı yükselttiği görülmüştür [1].

Aşırı doz toksisite etkilerini azaltmak ya da tersine çevirmek için parenteral tedaviler araştırılmaktadır. Genel strateji toksin ya da ilacın affinite sağlayacağı bir kompartman oluşturan bir kolloid enjekte etmektir. Bu kompartman ilaç ya da toksinin kandaki ya da etkilenen dokudaki konsantrasyonunu azaltarak organ fonksiyonlarını korur ve endojen metabolizmanın devamına olanak sağlar [5].



Şekil 1. Lipid emülsiyon ve lipozomların antidot olarak kullanılması.

Lipozomlarda, Lipid Emülsiyon gibi çökmeyi sağlayacak veziküller oluşturur [37].

2.2.7. İntravenöz Lipid Emülsiyonları

Malnütrisyonunda kalori kaynağı olarak total parenteral beslenme amaçlı kullanılan solüsyonlar olarak üretilmiştir. Bunun yanında intoksikasyonlarda lipofilik ilaç olarak kullanılma düşüncesi eskiden beri mevcuttur. Lipofilik ilaç toksikasyonunda dializat olarak kullanılması için glutemit üzerinde çalışılmıştır [38]. Bir hayvan deneyinde klorpromazinin etkisini azaltmak için intravenöz yağ emülsiyonu kullanılmıştır [39]. Son yıllarda başta lokal anestetik ilaç zehirlenmeleri

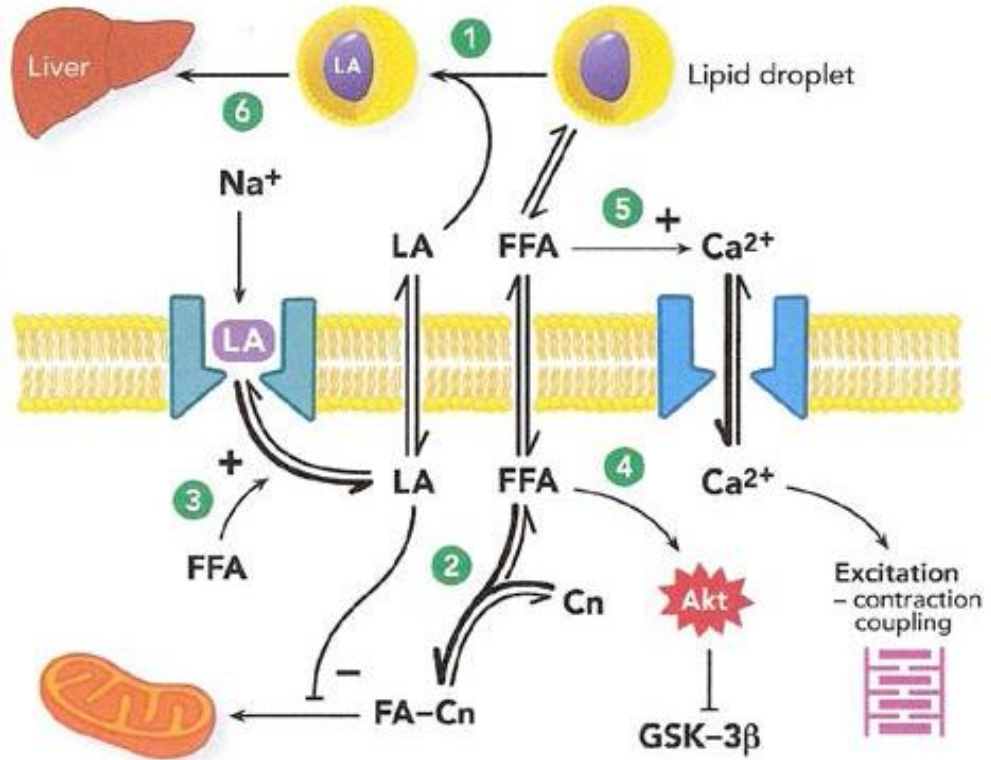
olmak üzere lipofilik ilaç zehirlenmelerinde hemodinamisi stabil olmayan hastaların resüsitasyonunda etkin bir antidot olarak kullanılmaya başlanmıştır. Lipid emülsiyonu soya fasülyesinden elde edilen, pH değeri 8.0 olan bir yağ ve su mikroemülsiyonu olup; %20 soya yağı, %1.2 yumurta sarısı fosfolipidi, %2.5 gliserin ve sudan oluşmaktadır. Lipidler markalarına göre değişik içeriklere sahip olsa da temel olarak trigliserit ve fosfolipitten oluşmaktadır. Trigliserid; aspir ya da soya yağı ve uzun zincirli yağ asitlerinden oluşmaktadır. Uzun zincirli yağ asitleri; linoleik asit, linolenik asit, palmitik asit, oleik asit ve steorik asittir. Fosfolipid olarak ise yumurta sarısı kullanılmaktadır.

Lipid emülsiyonları intravenöz beslenme gerektiren hastalarda, enerji ve esansiyel yağ asitleri kaynağı olarak kullanılmaktadır. Preoperatif ve postoperatif beslenme bozukluklarında azot dengesinin düzeltilmesi amacıyla, gastrointestinal sistem tümörleri, akut veya kronik barsak hastalıkları gibi absorpsiyon yetersizliğine bağlı beslenme bozukluğu veya azot dengesizliği ile seyreden durumlarda, yanıklarda oral beslenmenin yetersiz olduğu hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğunda protein yıkımını azaltmak amacıyla yeterli enerjinin sağlanmasında ve kaşeksi durumlarında kullanılmaktadır.

1997 yılında Weinberg ve arkadaşları bupivakain ile lokal anestezi uyguladıkları izovalerik asidemili bir hastada ciddi ventriküler aritmi ile beraberinde bradikardi tespit etmişler ve bupivakain hassasiyeti ile karnitin defekti arasında güçlü ilişki olduğunu düşünmüşlerdir [40]. 1998 yılında yapılan bir çalışmada lokal anestetik sistemik toksisitesinde lipid tedavisinin faydalı bir tedavi olduğu tespit edilmiştir [41]. Bu konuda araştırmalarına devam eden bilim insanları lipofilik ilaçlarda intravenöz lipid emülsiyon tedavisinin faydaları olabileceğini düşünmüş ve çeşitli sonuçlar elde etmişlerdir. Bupivakain [42], lidokain [43], ropuvakain [44] gibi lokal anestetik toksisitesi başta olmak üzere verapamil [45, 46], propranolol [47], amitriptilin [48, 49], difenhidramin [50], ketiapin [51], bupropion ve lamotrijin [52], klomipramin [53], kokain [54, 55] gibi pek çok maddede kullanımı ile ilgili çalışmalar ve olgu sunumları bildirilmiştir. Günümüzde lokal anestetik toksisitesi sonrası resüsitasyon girişimlerinde ve ilaç toksisitesi sonucu standart resüsitasyon

yöntemlerine yanıt alınamayan durumlarda lipid emülsiyon tedavisi güncel kılavuzlarda yer almaktadır [56].

Lipid emülsiyon tedavisinin intoksikasyonlarda etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Lipidlerin birkaç mekanizma üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Lipid tuzağı mekanizması; farmakokinetik olarak en olası mekanizma olarak bilinmektedir. İntravasküler lipid kompartmanı oluşturarak lipofilik ilaçların tuzaklanmasını sağladığı düşünülmektedir. Bunun dışında bloke olan iyon kanallarını (sodyum ve kalsiyum) aktive ettiği, kalp kası için enerji substratı sağlayarak mitokondrial enerji üretimini yeniden sağladığı ve direkt inotropik etkisi olduğu düşünülmektedir [9, 45, 51, 57-63].



Şekil 2. Lipid resusitasyonunda etki mekanizmaları [63]

1. Yağda çökme (Lipid Sink)
2. Mitokondriler tarafından yağ asit alımında artış (metabolik etki)
3. Lokal anestetik bağlayan Na⁺ kanallarına müdahale (membran etkisi)
4. Akt aktivasyonu ile GSK-3β inhibisyonu (sitoproteksiyon)
5. Voltaj bağımlı Ca kanalları ile Ca²⁺ alımı (inotropik/iyonotropik)
6. Akselere şant (farmakokinetik etki)

FFA: Serbest yağ asidi, LA: Lokal anestetik, Cn: Karnitin, GSK-3β: Glikojen sentez kinaz, Na: Sodyum, Ca: Kalsiyum, Akt: a serin/treonin protein kinaz

Lipid emülsiyonu, resusitasyon tedavisinde 1.5 ml/kg bolus ve ardından 0.25 ml/kg/dk infüzyon şeklinde önerilmektedir [64, 65]. Hemodinami düzelene kadar tekrar edilebilir. Maksimum total doz 10-12 ml/kg'dır. Detoksifikasyonda kullanılan lipid tipleri arasında klinik fark bildirilmemiştir [5]. Ancak tedavide %20'lik Lipid kullanılması önerilmektedir [64].

Lipid kullanımına bağlı pankreatit, bronkospazm, ARDS, laboratuvar bulgularında değişiklikler (kan trigliserit düzeyinde yükselme, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme) ve vasküler komplikasyonlar görülmüştür.

Lipid solüsyonları ilaç bağlayıcı bir ilaç olarak tasarlanmamıştır. Fosfolipid içeriği uygun şekilde artırılırsa lipofilik ilaç bağlama özelliği daha da artabilir [58]. İyi bir antidot düşük yan etki prevalansına sahip ve klinik olarak kullanışlı olmalıdır. Bu özelliklere sahip olan lipid emülsiyonları yıllardır güvenle kullanılmaktadır [60].

2.2.8. Antidotlar

Antidot, zehirlenmenin etkisini nötralize eden ya da tersine çevirmek için kullanılan ilaçtır. Çok sayıda zehir olmasına rağmen akut ya da kronik zehirlenmelerde zehirin etkisini azaltmak ya da tersine çevirebilmek için az miktarda antidot tanımlanabilmiştir. Antidot kullanırken fayda/zarar dengesi gözetilmeli ve klinik olarak endike olduğunda kullanılmalıdır [22, 23].

Antidotlara olan talebin seyrek olması ve antidotların kısa ömürlü olmaları sebebi ile bu ilaçlar yaygın depolanamamaktadır. Antidot depolanmasında demografik, coğrafi ve ekonomik şartlar etkilidir; ancak dağıtımın kolay sağlanabileceği bir antidot merkez bankası kurulması daha ekonomik ve verimli olabilir [16]. Antidot stoklarken antidotun yararlılığı, kullanım aciliyeti, antidota gereksinim sıklığı ve maliyet hesabı gözönüne alınmalıdır. Bununla birlikte günümüzde acil serviste bulunması gereken antidotlar için bir konsensus oluşturulmuştur [66].

Tablo 2. Acil serviste bulundurulması önerilen bazı antidotlar [66]

Antidot	Endikasyon
Atropin sülfat	Organofosfatlar Bazı insektisidler
Kalsiyum klorid Kalsiyum glukonat	Kalsiyum kanal blokerleri
Siyanid antidot kiti	Siyanid
Hidroksikobalamin	Siyanid
Digoksin Fab	Kardiyak glikozidler Steroid
Flumazenil	Benzodiazepin
Glukagon hidroklorid	Beta bloker Kalsiyum kanal blokerleri
Metilen mavisi	Methemoglobinemi
Naloksan	Opioidler
Fizostigmin salisilat	Antikolinerjik sendrom
Piridoksin hidroklorid	İzoniyazid Hidralazin ve türevleri
Sodyum bikarbonat	Sodyum kanal blokerleri İdrar/serum alkanizasyonu

2.3. KOAGÜLASYON SİSTEMİ

Kan ve dokularda pıhtılaşmayı etkileyen çok sayıda madde mevcuttur. Bu maddelerden pıhtılaşmayı sağlayanlar prokoagülan; pıhtılaşmayı inhibe edenler antikoagülan olarak isimlendirilmektedir. Koagülasyon bu iki grup arasındaki denge ile ilişkilidir. Normal şartlarda antikoagülan etki hakim olduğu için kan pıhtılaşmamaktadır.

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi amacıyla trombüs tıkaçı oluşumu ve fibrin üretimi ile karakterize karmaşık bir mekanizmadır.

Birincil hemostaz, trombosit tıkaçının olduğu damar subendotel ve trombosit arasındaki etkileşimdir. Özellikle kapiller, küçük arteriol ve venüllerde kanamayı durdurmak için önemlidir. Endotel hasarı ardından 1-2 saniye içinde

vazokonstriksiyon gerçekleşmektedir. Vazokonstriksiyon sırasında hemostazın diğer bileşenleri olan normal damar subendoteli, trombositler, von Willebrand Faktörü (vWF) ve fibrinojen ile trombosit yapışması, çeşitli mediyatörlerin salınması ve trombosit kümeleşmesi gerçekleşerek trombüs tıkaçı oluşturulur. Endotel hasarının ardından trombositler, subendotelyal bölgede bulunan kolajen fibrillerine (Gp) Ia/IIa ve Gp VI olarak adlandırılan kolajen reseptörleri ile yapışmaktadır [67]. Ardından trombosit adezyonu gerçekleşir ve vWF ile kuvvetlendirilir. Saniyeler içerisinde trombositlerde şekil değişikliği meydana gelir ve trombosit içindeki mikrofibrillerin kasılması ile trombositlerden çeşitli mediyatörler salgılanır. Böylelikle pıhtı retraksiyonu sağlanarak sağlam bir trombüs tıkaçı oluşur.

İkincil hemostaz plazma pıhtılaşma proteinlerinin trombosit tıkaçını güçlendiren fibrin oluşum sürecidir. Koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ile inaktif proenzimler aktif enzimlere dönüşür ve bu süreçte her basamakta bir enzim, substrat ve kofaktör vardır. Pıhtılaşma; birbirini aktive ve takip eden reaksiyonlar zinciridir. Klasik olarak intrinsik ve ekstrinsik olarak adlandırılan iki adet aktivasyon yolu mevcuttur. Her iki yolda FaktörX'u aktive ederek protrombinin trombine dönüşümü sağlanır. Trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür; aynı zamanda Faktör XIII'ü aktifleştirerek fibrin lifçikleri ağı oluşturmak suretiyle pıhtı yapılır.

Fibrinoliz; fibrin depozitlerinin ortadan kaldırılmasını, damarlarda dolaşımın düzeltilmesini ve doku yaralanması sonrası onarımı sağlayan fizyolojik bir süreçtir.

Sonuçta hemostatik sistem normal koşullarda koruyucu mekanizmalarla tromboz oluşumunu önlerken herhangi bir yaralanma durumunda ise koagülasyonu başlatarak pıhtı oluşturur.

2.4. ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Antikoagülan ilaçlar trombüs oluşumunu ve mevcut trombüsün genişlemesini önlemek amacı ile kullanılan maddelerdir. Anfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direk trombin inhibitörleri, Fondaparinuxs,

Danapoaroid, Vit K antagonistleri ve yeni oral antikoagulanlar olarak sınıflandırılmaktadır.

2.4.1. Heparin

Antitrombin III ile bağlanarak FaktörXa inhibisyonu yapmaktadır. İndirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Yarı ömrü kısa olup aPTT ile takip edilebilmekte ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilmektedir. Önerilen doz, kullanım endikasyonuna göre değişmektedir.

2.4.2. DMAH

Anfraksiyone heparin içindeki polisakkaritlerin depolimerizasyonu veya heparinin fraksiyonlanması sonucu elde edilmektedirler. Heparine göre Faktör Xa'yı yaklaşık 1000 kat daha fazla ihibe etmektedir. Trombine etkileri daha azdır.

2.4.3. Fondaparinuks

Aktif FaktörXa'nın sentetik ve selektif inhibitörüdür.

2.4.4. Danaparoid

Heparan sülfat, dermatan sülfat ve kondroidin sülfat karışımıdır. AntitombinIII aktivasyonu yaparak Faktör Xa inhibisyonu yapmaktadır.

2.4.5. Vit K Antagonistleri

Karaciğerde Vit K'ya bağlı olarak yapılan pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör II, VII, IX, X) sentezini inhibe etmektedirler. En bilinen ve yaygın kullanılanı Warfarin'dir.

2.4.6. Yeni Oral Antikoagülanlar

Yeni oral antikoagülanlar kısa yarı ömürlü olmaları, daha az ilaç etkileşimine uğramaları, monitörizasyona ihtiyaç duymamaları ve daha iyi farmakokinetik profilleri olmaları gibi avantajları nedeni ile Vit K antagonistlerinin yerini almaktadır [11, 12].

Monitörizasyona gereksinim duymaması, belirlenmiş güvenli doz aralığının olması bir avantaj olarak sunulmuş olmasına rağmen güncel literatür ve klinik deneyimlerden elde edilen bilgiler ışığında kanama gibi ciddi bir yan etkisinin olması bir handikaptır [68]. Dolayısıyla monitörizasyona ihtiyaç duymaması ve rutin kullanılacak bir monitörizasyon yönteminin olmaması [4, 12, 69, 70] olası yan etkilerin değerlendirilmesinde ve yönetiminde problem oluşturabilmektedir.

2.4.6.1. Dabigatran

Oral direkt trombin inhibitörü olarak etki göstermektedir.

2.4.6.2. Apiksaban

Oral direkt FaktörXa inhibitörü olarak etki göstermektedir

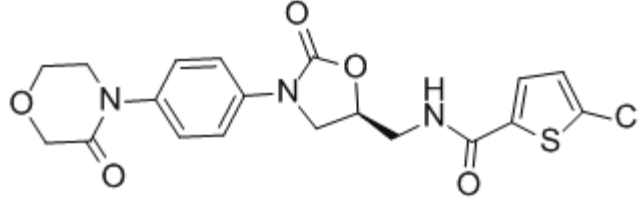
2.4.6.3. Edoksaban

Oral, direkt Faktör Xa inhibitörü olarak etki göstermektedir.

2.4.6.4. Rivaroksaban

Kimyasal olarak 5-chloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]thiophene- 2-carboxamide şeklinde adlandırılmaktadır.

Molekül ağırlığı 435.88 g/mol dır. Organik solventler ile çözülebilmelerine rağmen suda çözülemeyen lipofilik bir ajandır.



Şekil 3. Rivaroksaban kimyasal yapısı

İlaç alımından 2-4 saat sonra plazma tepe seviyesine ulaşılmakta olup, ortalama yarı ömrü 7-13 saattir [70]. Oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir (%80-100). İlacın farmakodinamik etkileri plazma konsantrasyonu ile direkt ilişkilidir. İlacın %90'ı plazmada değişmeden kalmaktadır ve aktif metaboliti yoktur [71]. Rivaroksaban plazma proteinlerine oldukça yüksek oranda (%92-95), reversible olarak bağlanmaktadır [72]. Proteinlere yüksek oranda bağlanması sebebi ile diyaliz etkisizdir. Eliminasyonu %66 oranında böbreklerden olmaktadır [71]. Verilen dozun yaklaşık %66'sı 24 saat içerisinde idrar ve feçes ile atılmaktadır [73].

Rivaroksaban FaktörXa'ya selektif olarak bağlanarak inhibitör etki gösteren bir oxazolidinone derivesidir [13].

Plazma rivaroksaban konsantrasyonu ile protrombin zamanındaki (PT) uzama arasında doğru orantı mevcuttur [12, 70]. Hayvan deneylerinde FaktörXa inhibitörü kullanımı sonrası PT değerinde uzama bildirilmiştir [74]. Rivaroksaban aşırı dozu sonrası konsantrasyonda yükselme ve koagülasyon testlerinde uzama bildirilmiştir. Oral Faktör Xa inhibitörlerinin monitörizasyonunda bazı zorluklar mevcuttur. Sıklıkla kullanılan koagülasyon testlerindeki (INR, PT, aPTT) uzama, Faktör Xa inhibitörü kullanan hastalarda kanama riskini öngörmemektedir [4]. İlaç plazma konsantrasyonunu kütle spektrometre ile ölçmek monitörizasyon için altın standart olabilir. Rivaroksaban plazma konsantrasyonu ile anti FaktörXa seviyelerinin korele olduğu bilinmektedir [11]. Kromojenik anti-Faktör Xa değerlendirmesi Faktör Xa inhibitörleri için rutin kullanılacak bir monitörizasyon yöntemi olabilir [4, 12, 68, 70].

2.4.6.4.1. Rivaroksaban Endikasyonları

RECORD çalışmalarında elektif diz cerrahisi sonrasında [75] ve kalça cerrahisi sonrasında [76] venöz tromboemboli profilaksisi için kullanılmıştır. Rivaroksaban, Faktör Xa inhibitörleri arasında, elektif diz ya da kalça cerrahisi sonrası venöz tromboemboliyi önlemek için kullanımına lisans verilen ilk ilaçtır [77].

Rivaroksabanın non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolizmin önlenmesindeki etkinliği ROCKET-AF çalışmasında araştırılmıştır [78]. Rivaroksabanın atrial fibrilasyonda kullanımı FDA tarafından önerilmiştir [79].

Rivaroksabanın etkisini tersine çevirmek için aktif kömür ya da taze donmuş plazmanın etkili olup olmadığına dair mevcut veri yoktur [80]. Rekombinant FaktörVIIa yüksek doz Rivaroksabanın antikoagülan etkisini kısmen tersine çevirmektedir [81]. Yeni oral antikoagülanların onay almış bir antidotunun olmaması bu grup ilaçlar için bir handikap oluşturmaktadır. Andexanet alfa, henüz FDA onayı almamış olsa da, Faktör Xa inhibitörleri için bir antidot olarak geliştirilme aşamasındadır [82]. Faktör Xa inhibitörlerinin kanama etkisini azaltmak için rekombinant protein çalışmaları kanamayı azaltıcı yönde olumlu sonuçlar göstermektedir [83].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 13/07/2016-E.24382 tarih ve sayı numarası ile onaylanmıştır.

3.1. DENEY DÜZENEĞİ

Bu deneysel çalışma Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde Kasım 2016'da gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ortalama 30 gram ağırlıkta olan erişkin erkek Balb/c fareleri kullanılmıştır. Deney hayvanları 12 saatlik aydınlık karanlık döngüleri sağlanacak şekilde ve kısıtlama olmaksızın standart fare yemine ve suya ulaşabileceği, 6 adet farenin bir kafeste bulunduğu 24 ± 2 °C'ye sabitlenmiş oda sıcaklığında barındırılmıştır.



Resim 1: Çalışmada kullanılan Balb/c fareler

Fareler her grupta 6 tane olacak şekilde, rastgele 7 gruba ayrılmıştır;

Grup 1: Rivaroksaban (Vega Pharma Limited, Zhejiang, China) 300 mg/kg oral olarak verilmiştir

Grup 2: 20%LE (Intralipid™ 20% Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden) 15 ml/kg intraperitoneal olarak verilmiştir

Grup 3: Aktif kömür (Aqua-Carbo® 50 g/240 ml, Avicenna Farma, İstanbul, Türkiye) 1 g/kg olarak oral olarak verilmiştir

Grup 4: Rivaroksaban 300 mg/kg oral olarak verilmiş, 1.saatte 20%LE intraperitoneal olarak verilmiştir

Grup 5: Rivaroksaban 300 mg/kg oral olarak verilmiş, 3.saatte 20%LE intraperitoneal olarak verilmiştir

Grup 6: Rivaroksaban 300 mg/kg oral olarak verilmiş, 1.saatte Aktif kömür 1 g/kg oral olarak verilmiştir

Grup 7: Rivaroksaban 300 mg/kg oral olarak verilmiş, 1.saatte Aktif kömür 1 g/kg oral olarak ve 3.saatte 20%LE intraperitoneal olarak verilmiştir.

Tüm deney hayvanları ilk ilaç verilmesinden 5 saat sonra Ketamin (Ketamin hidroklorür, Ketalar®, Pfizer, İstanbul, Türkiye) 50 mg/kg im enjeksiyon ile anestezi sağlanarak intrakardiyak kan alınması yöntemi ile sakrifiye edilmiştir.



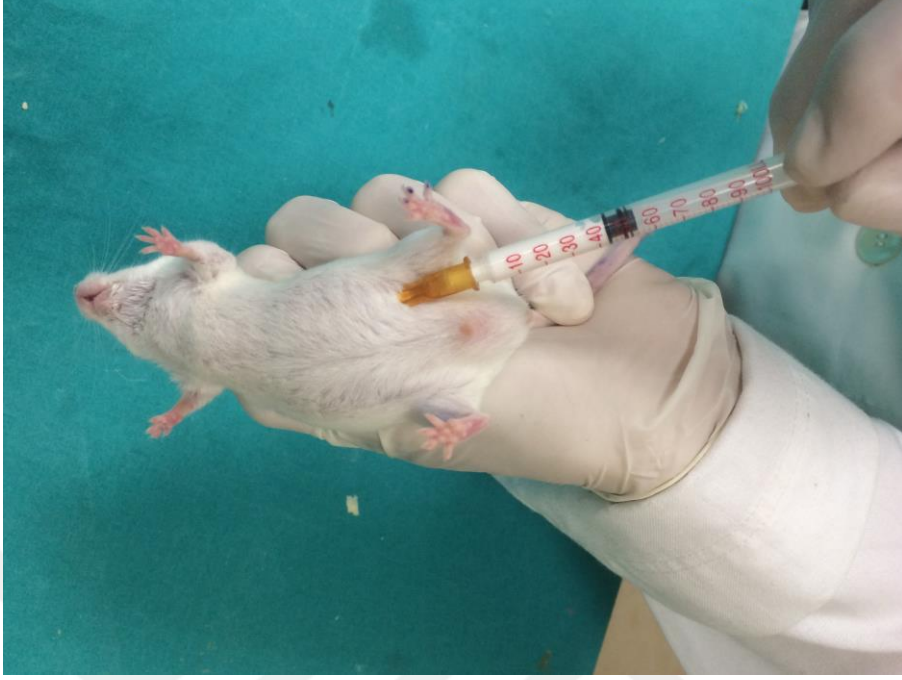
Resim 2: İntrakardiyak kan alınması

Birinci, dördüncü, beşinci, altıncı ve yedinci Gruplara orogastrik sonda kullanılarak oral yoldan Rivaroksaban verilmiştir.



Resim 3: Farelere oral yoldan Rivaroksaban verilmesi

İkinci grupta bulunan farelere intraperitoneal İntralipid %20 verilmiştir.



Resim 4: İnteraperitoneal İntralipid uygulanması

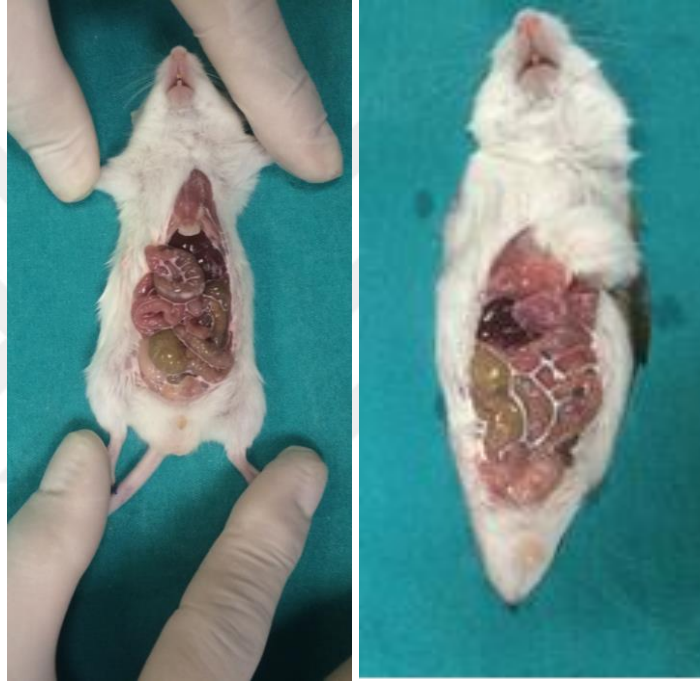
Üçüncü grupta bulunan farelere orogastrik sonda ile oral yoldan aktif kömür verilmiştir.



Resim 5: Oral Aktif kömür verilmesi

Birinci, ikinci ve üçüncü gruptaki hayvanlar, ilaç verilmesinden 5 saat sonra intrakardiyak kan alınması yöntemi uygulanarak sakrifiye edilmiştir. Graplarda gözlem sırasında ölüm gözlenmemiştir.

Dördüncü ve beşinci gruptaki hayvanlara erken ve geç dönem uygulanması arasındaki farkları saptamak için 1.ve 3. Saatlerde intraperitoneal İLE uygulanmış, 5.saatte intrakardiyak kan alınması yöntemi uygulanarak sakrifiye edilmiştir. Graplarda gözlem sırasında ölüm gerçekleşmemiştir.



Resim 6: İntraperitoneal İLE verilen deney hayvanında sakrifikasyon, karın içinde lipid görünmekte

Altıncı gruptaki deney hayvanlarına 1.saatte oral Aktif Kömür verilmiş ve 5.saatte ötenazi uygulanarak sakrifiye edilmiştir. Grupta gözlem sırasında ölüm gerçekleşmemiştir.



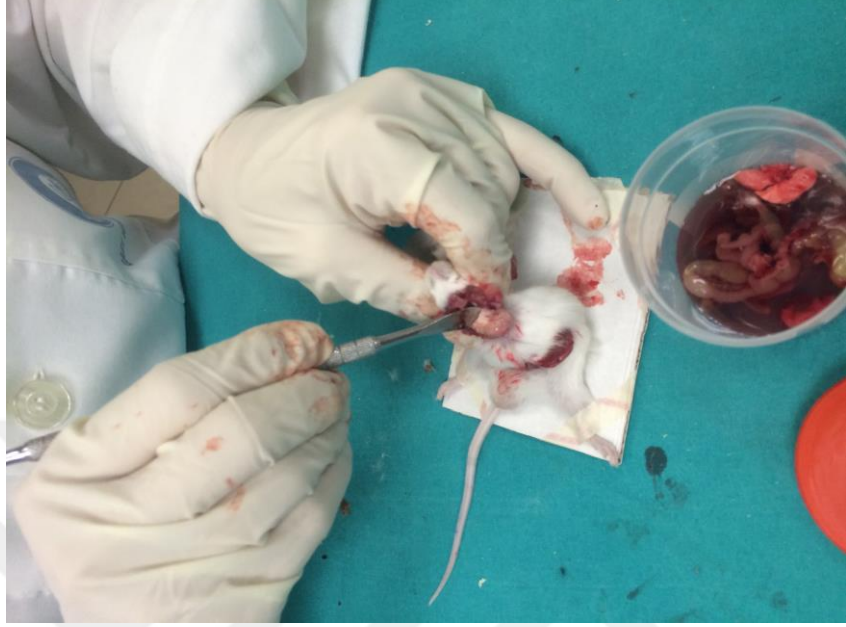
Resim 7: Kalın barsakta kömür görüntüsü

Yedinci gruptaki hayvanlara 1.saatte Aktif kömür verilmiş, 3.saatte intraperitoneal LE uygulanmış, 5. Saatte ötenazi uygulanarak sakrifiye edilmiştir. Grupta gözlem sırasında ölüm gerçekleşmemiştir.



Resim 8: Karın içinde lipid, kalın barsakta kömür görüntüsü

Sakrifiye edilen deneklerden kalp, akciğer, beyin, pankreas, mide, ince barsak, kalın barsak dokuları uygun şekilde alınarak patoloji incelemesi yapılmıştır.

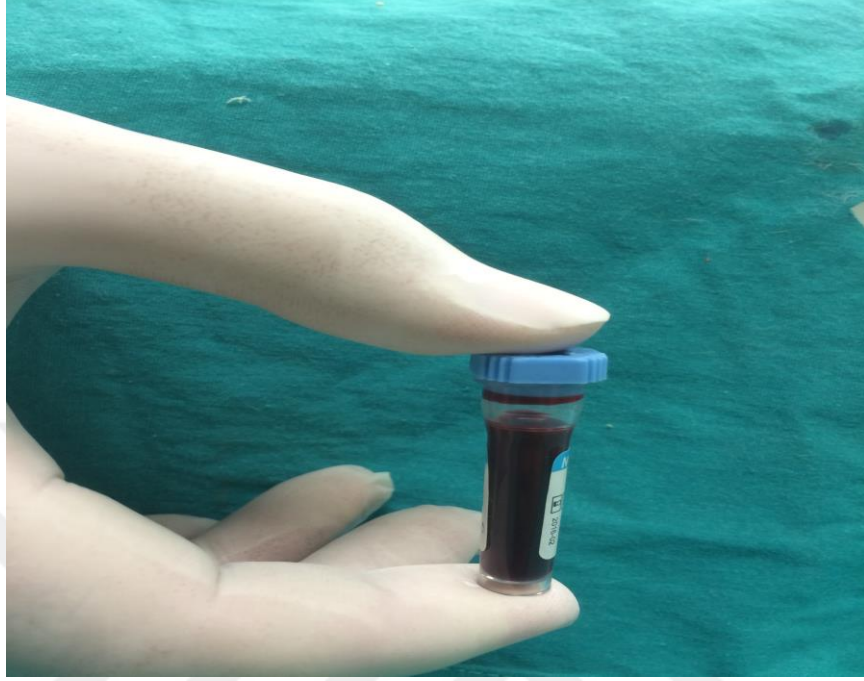


Resim 9: Doku örneklerinin alınması



Resim 10: Dokuların patolojik inceleme için hazırlanması

Tüm hayvanlardan alınan kan %3.2'lik (109 mmol/L) sodyum sitratlı tüplere uygun oranda alınarak PT, İNR, aPTT ve Anti Faktör Xa aktivitesi incelenmiştir.



Resim 11: Sitratlı tüplere alınan fare kanı

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 20.0 paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve median [minimum – maksimum] değerler ile sunulmuştur. Gruplar içerisinde PT, İNR, aPTT ve AntiFXa aktivitesi arasında fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. PT, İNR, aPTT ve AntiFXa aktivitesi bakımından gruplar arası fark ve grup içi değişimler doğrusal karmaşık model (linear mixed model) ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. SONUÇLAR

Tablo 3: Tüm gruplar tanımlayıcı değerler

	Grup 1 (Rivaroksaban)	Grup 2 (LE)	Grup 3 (Aktif Kömür)	Grup 4 (Rivaroksaban+LE 1.saat)	Grup 5 (Rivaroksaban+LE 3.saat)	Grup 6 (Rivaroksaban+Aktif Kömür)	Grup 7 (Rivaroksaban+Aktif Kömür+LE)	P değeri
PT (Mean±SS)	38,93 ±9,13	10,50 ±0,33	10,07 ±0,40	32,07 ±9,31	31,25 ±12,15	26,13 ±7,60	22,33 ±7,95	0,000
İNR (Mean±SS)	3,27 ±1,19	0,73 ±0,26	0,70 ±0,03	3,12 ±1,14	3,05 ±1,52	2,41 ±0,85	1,98 ±0,92	0,000
aPTT (Mean±SS)	42,80 ±7,94	24,70 ±1,54	22,30 ±1,66	39,22 ±11,17	41,73 ±10,10	34,30 ±7,58	36,37 ±4,64	0,001
Anti-Fxa (Mean±SS)	1929,83 ±344,18	<25	<25	1320,33 ±275,61	1708,67 ±482,20	1237,67 ±344,95	760,33 ±166,95	0,000

Tablo 4: Gruplar arası p değeri karşılaştırma

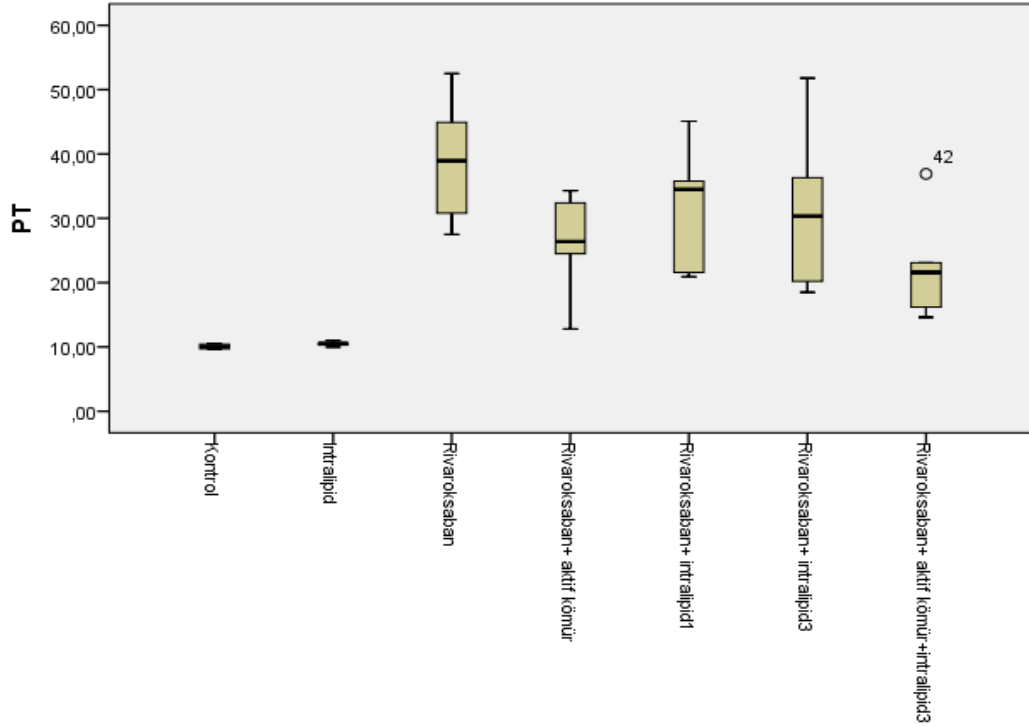
	PT (p)	İNR (p)	aPTT (p)	Anti-FXa (p)
Grup 1 (Rivaroksaban) - Grup 2 (LE)	0,004	0,004	0,07	0,002
Grup 1 (Rivaroksaban) - Grup 3 (Aktif kömür)	0	0	0,006	0,002
Grup 1 (Rivaroksaban) Grup 4 (Rivaroksaban+LE 1.saat)	1	1	1	1
Grup 1 (Rivaroksaban) Grup 5 (Rivaroksaban+LE 3.saat)	1	1	1	1
Grup 1 (Rivaroksaban) Grup 6 (Rivaroksaban+Aktif kömür)	1	1	1	1
Grup 1 (Rivaroksaban) Grup 7 (Rivaroksaban+Aktif kömür+LE)	0,94	0,94	1	1
Grup 2 (LE) - Grup 3 (Aktif kömür)	1	1	1	1
Grup 2 (LE) Grup 4 (Rivaroksaban+LE 1.saat)	0,06	0,06	0,37	0,06
Grup 2 (LE) - Grup 5 (Rivaroksaban+LE 3.saat)	0,14	0,14	0,21	0,02
Grup 2 (LE) - Grup 6 (Rivaroksaban+Aktif kömür)	0,48	0,48	1	0,11
Grup 2 (LE) -Grup 7 (Rivaroksaban+Aktif kömür+LE)	1	1	0,88	0,83
Grup 3 (Aktif kömür) Grup 4 (Rivaroksaban+LE 1.saat)	0,01	0,01	0,04	0,06
Grup 3 (Aktif kömür) Grup 5 (Rivaroksaban+LE 3.saat)	0,02	0,02	0,02	0,06
Grup 3 (Aktif kömür) Grup 6 (Rivaroksaban+Aktif kömür)	0,10	0,10	0,43	0,11
Grup 3 (Aktif kömür) Grup 7 (Rivaroksaban+Aktif kömür+LE)	0,46	0,46	0,12	0,83
Grup 4 (Rivaroksaban+LE 1.saat) Grup 5 (Rivaroksaban+LE 3.saat)	1	1	1	1
Grup 4 (Rivaroksaban+LE 1.saat) Grup 6 (Rivaroksaban+Aktif kömür)	1	1	1	1
Grup 4 (Rivaroksaban+LE 1.saat) Grup 7 (Rivaroksaban+Aktif kömür+LE)	1	1	1	1
Grup 5 (Rivaroksaban+LE 3.saat) Grup 6 (Rivaroksaban+Aktif kömür)	1	1	1	1
Grup 5 (Rivaroksaban+LE 3.saat) Grup 7 (Rivaroksaban+Aktif kömür+LE)	1	1	1	1
Grup 6 (Rivaroksaban+Aktif kömür) Grup 7 (Rivaroksaban+Aktif kömür+LE)	1	1	1	1

4.1. PT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Rivaroksaban verilmeyen grupların PT değerleri ölçülerek Rivaroksaban ve Rivaroksaban+tedavi verilen gruplarla karşılaştırılmıştır. Sadece aktif kömür verilen grup kontrol grubu olarak tanımlanmıştır.

Tablo 5: PT, Tanımlayıcı değerler

Gruplar	Mean	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Grup 1 Rivaroksaban	38,93	9,13	27,50	52,50
Grup 2 İLE	10,50	,33	10,00	11,00
Grup 3 Aktif Kömür	10,07	,40	9,70	10,50
Grup 4 Rivaroksaban+ LE 1.saat	32,07	9,31	20,90	45,10
Grup 5 Rivaroksaban+ LE 3.saat	31,25	12,15	18,50	51,80
Grup 6 Rivaroksaban+ aktif kömür	26,13	7,60	12,80	34,30
Grup 7 Rivaroksaban+ aktif kömür+LE 3	22,33	7,95	14,60	36,90



Şekil 4: PT dağılımı

PT değerleri açısından, Kontrol grubu ($10,07 \pm 0,40$) ile Rivaroksaban grubu ($38,93 \pm 9,13$) karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0,001$). Kontrol grubu ile Rivaroksaban sonrası tedavi verilen gruplar karşılaştırılmış, LE 1.saat ($32,07 \pm 9,31$) ve LE 3.saat ($31,25 \pm 12,15$) verilen gruplarla Kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $P < 0,01$ ve $P < 0,05$). Rivaroksaban sonrası 1.saatte Aktif kömür verilen grup

(26,13±7,60) ve Aktif kömür +3.saatte LE verilen grup (22,33±7,95) ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,10 ve p=0,46).

Rivaroksaban verilen grup (38,93±9,13) ile Rivaroksaban sonrası tedavi verilen gruplar karşılaştırılmıştır. Rivaroksaban+Aktif Kömür (26,13±7,60), Rivaroksaban+LE 1.saat (32,07±9,31), Rivaroksaban+LE 3.saat (31,25±12,15) ve Rivaroksaban+Aktif Kömür+LE 3.saat (22,33±7,95) olarak ölçülmüş olup ortalama değerlerde belirgin düşme görülmüş olsa da istatistiksel fark saptanmamıştır (sırasıyla p=1,00, p=1,00, p=1,00, p=0,95).

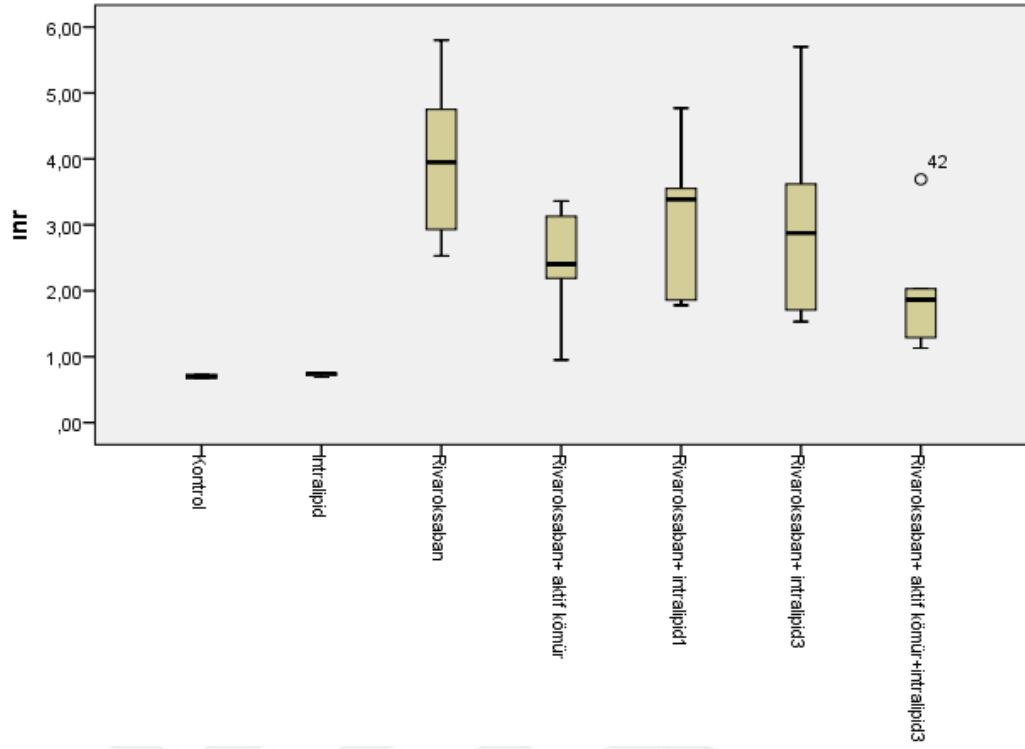
PT değeri açısından LE 1.saat (32,07±9,31) ve LE 3.saat (31,25±12,15) verilmesi karşılaştırılmış ve ikisi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p=1,00). Bu iki tedavi grubu arasında ortalama değerlerde de fark saptanmamıştır.

4.2. İNR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Rivaroksaban verilmeyen grupların İNR değerleri ölçülerek Rivaroksaban ve Rivaroksaban+tedavi verilen gruplarla karşılaştırılmıştır. Sadece aktif kömür verilen grup kontrol grubu olarak tanımlanmıştır.

Tablo 6: İNR Tanımlayıcı Değerler

Gruplar	N	Mean	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Grup 1 Rivaroksaban	6	3,27	1,19	2,53	5,80
Grup 2 LE	6	0,73	0,26	0,69	0,76
Grup 3 Aktif Kömür	6	0,70	0,03	0,67	0,74
Grup 4 Rivaroksaban+ LE 1.saat	6	3,12	1,14	1,78	4,77
Grup 5 Rivaroksaban+ LE 3.saat	6	3,05	1,52	1,53	5,70
Grup 6 Rivaroksaban+ aktif kömür	6	2,41	0,85	0,95	3,36
Grup 7 Rivaroksaban+ aktif kömür+LE 3	6	1,98	0,92	1,13	3,69



Şekil 5: İNR dağılımı

İNR değerleri açısından, Kontrol grubu ($0,70\pm0,03$) ile Rivaroksaban grubu ($3,27\pm1,19$) karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P<0,001$). Kontrol grubu ile Rivaroksaban sonrası tedavi verilen gruplar karşılaştırılmış, LE 1.saat ($3,12\pm1,14$) ve LE 3.saat ($3,05\pm1,52$) verilen gruplarla Kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $P<0,01$ ve $P<0,05$). Rivaroksaban sonrası 1.saatte Aktif kömür verilen grup ($2,41\pm0,85$) ve Aktif kömür +3.saatte LE verilen grup ($1,98\pm0,92$) ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,10$ ve $p=1,00$).

Rivaroksaban verilen grup ($3,27\pm1,19$) ile Rivaroksaban sonrası tedavi verilen gruplar İNR değeri açısından karşılaştırılmıştır. Rivaroksaban+Aktif Kömür ($2,41\pm0,85$), Rivaroksaban+LE 1.saat ($3,12\pm1,14$), Rivaroksaban+LE 3.saat ($3,05\pm1,52$) ve Rivaroksaban+Aktif Kömür+LE 3.saat ($1,98\pm0,92$) olarak ölçülmüş olup ortalama değerlerde belirgin düşme görülmüş olsa da istatistiksel fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=1,00$, $p=1,00$, $p=1,00$, $p=0,95$).

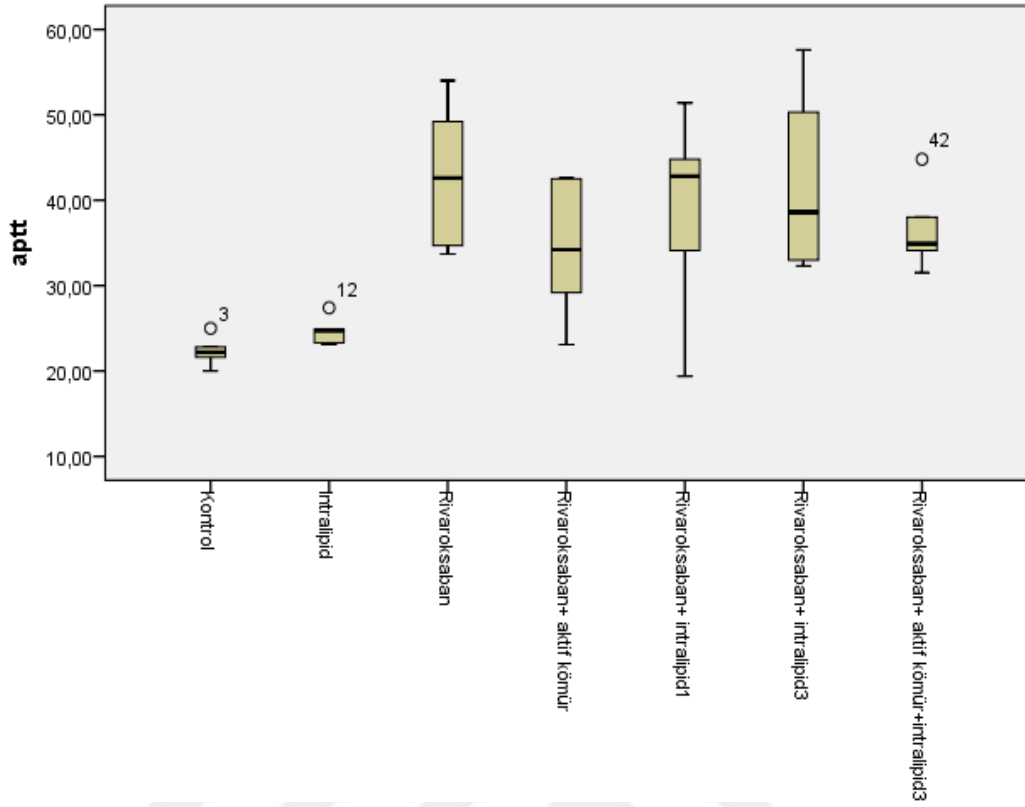
İNR değeri açısından LE 1.saat (3,12±1,14) ve LE 3.saat (3,05±1,52) verilmesi karşılaştırılmış ve ikisi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p=1,00). Bu iki tedavi grubu arasında ortalama değerlerde de fark saptanmamıştır.

4.3. aPTT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Rivaroksaban verilmeyen grupların aPTT değerleri ölçülerek Rivaroksaban ve Rivaroksaban+tedavi verilen gruplarla karşılaştırılmıştır. Sadece aktif kömür verilen grup kontrol grubu olarak tanımlanmıştır.

Tablo 7: aPTT Tanımlayıcı Değerler

Gruplar	N	Mean	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Grup 1 Rivaroksaban	6	42,80	7,94	33,70	54,00
Grup 2 LE	6	24,70	1,54	23,10	27,40
Grup 3 Aktif Kömür	6	22,30	1,66	20,00	25,00
Grup 4 Rivaroksaban+ LE 1.saat	6	39,22	11,17	19,40	51,40
Grup 5 Rivaroksaban+ LE 3.saat	6	41,73	10,10	32,30	57,60
Grup 6 Rivaroksaban+ aktif kömür	6	34,30	7,58	23,10	42,60
Grup 7 Rivaroksaban+ aktif kömür+LE 3	6	36,37	4,64	31,50	44,80



Şekil 6: aPTT dağılımı

aPTT değerleri açısından, Kontrol grubu ($22,30 \pm 1,66$) ile Rivaroksaban grubu ($42,80 \pm 7,94$) karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0,05$). Kontrol grubu ile Rivaroksaban sonrası tedavi verilen gruplar karşılaştırılmış, LE 1.saat ($39,22 \pm 11,17$) ve LE 3.saat ($41,73 \pm 10,10$) verilen gruplarla Kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür (her ikisi için de $p < 0,05$). Rivaroksaban sonrası 1.saatte Aktif kömür verilen grup ($34,30 \pm 7,58$) ve Aktif kömür +3.saatte LE verilen grup ($36,37 \pm 4,64$) ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = 0,43$ ve $p = 0,12$).

Rivaroksaban verilen grup ($42,80 \pm 7,94$) ile Rivaroksaban sonrası tedavi verilen gruplar aPTT değeri açısından karşılaştırılmıştır. Rivaroksaban+Aktif Kömür ($34,30 \pm 7,58$), Rivaroksaban+LE 1.saat ($39,22 \pm 11,17$), Rivaroksaban+LE 3.saat ($41,73 \pm 10,10$) ve Rivaroksaban+Aktif Kömür+LE 3.saat ($36,37 \pm 4,64$) olarak

ölçülmüş olup ortalama değerlerde belirgin düşme görülmüş olsa da istatistiksel fark saptanmamıştır (tüm gruplar için $p=1,00$).

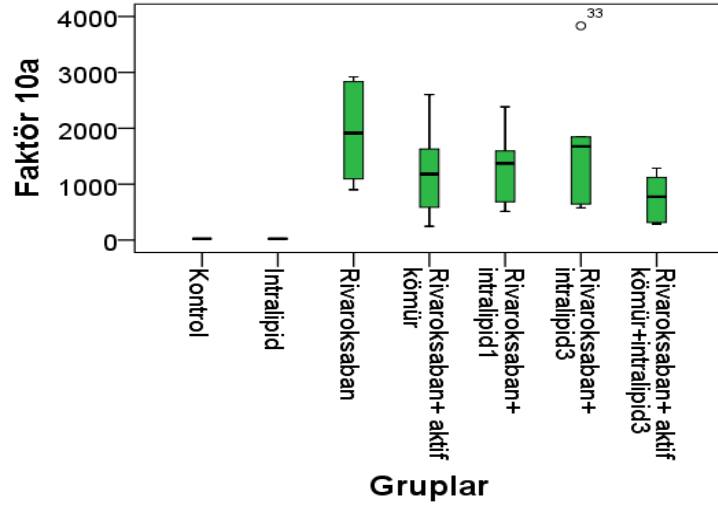
aPTT değeri açısından LE 1.saat ($39,22\pm 11,17$) ve LE 3.saat ($41,73\pm 10,10$) verilmesi karşılaştırılmış ve ikisi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=1,00$). Bu iki tedavi grubu arasında ortalama değerlerde de fark saptanmamıştır.

4.4. Anti FaktörXa SONUÇLARINI DEĞERLENDİRME

Rivaroksaban verilmeyen grupların Anti-FaktörXa değerleri ölçülerek Rivaroksaban ve Rivaroksaban+tedavi verilen gruplarla karşılaştırılmıştır. Sadece aktif kömür verilen grup kontrol grubu olarak tanımlanmıştır.

Tablo 8: Anti FaktörXa tanımlayıcı değerler

Gruplar	N	Mean	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Grup 1 Rivaroksaban	6	1929,83	344,18	902,00	2921,00
Grup 2 LE	6	25,00	0	25,00	25,00
Grup 3 Aktif Kömür	6	25,00	0	25,00	25,00
Grup 4 Rivaroksaban+ LE 1.saat	6	1320,33	275,61	514,00	2382,00
Grup 5 Rivaroksaban+ LE 3.saat	6	1708,67	482,20	576,00	3833,00
Grup 6 Rivaroksaban+ aktif kömür	6	1237,67	344,95	246,00	2602,00
Grup 7 Rivaroksaban+ aktif kömür+LE 3	6	760,33	166,95	292,00	1286,00



Şekil 7: Anti-FaktörXa dağılımı

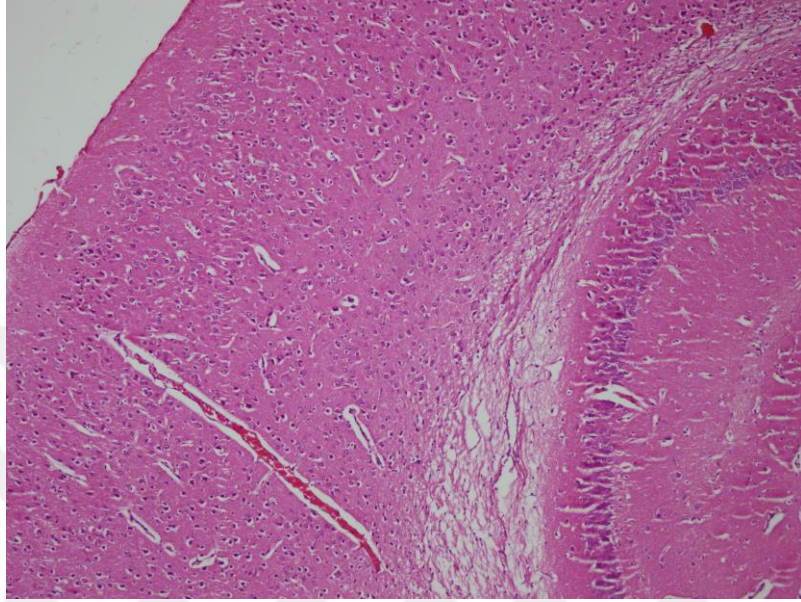
Anti FaktörXa değerleri açısından, Kontrol grubu ($25,00 \pm 0$) ile Rivaroksaban grubu ($1929,83 \pm 344,18$) karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0,01$). Kontrol grubu ile Rivaroksaban sonrası tedavi verilen gruplar karşılaştırılmış, LE 1.saat ($1320,33 \pm 275,61$) ve LE 3.saat ($1708,67 \pm 482,20$) verilen gruplarla Kontrol grubu arasında istatistiksel fark görülmemiştir (sırasıyla $P = 0,06$ ve $P = 0,20$). Rivaroksaban sonrası 1.saatte Aktif kömür verilen grup ($1237,67 \pm 344,95$) ve Aktif kömür +3.saatte LE verilen grup ($760,33 \pm 166,95$) ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = 0,11$ ve $p = 0,83$).

Rivaroksaban verilen grup ($1929,83 \pm 344,18$) ile Rivaroksaban sonrası tedavi verilen gruplar anti-FaktörXa değeri açısından karşılaştırılmıştır. Rivaroksaban+Aktif Kömür ($1237,67 \pm 344,95$), Rivaroksaban+LE 1.saat ($1320,33 \pm 275,61$), Rivaroksaban+LE 3.saat ($1708,67 \pm 482,20$) ve Rivaroksaban+Aktif Kömür+İLE 3.saat ($760,33 \pm 166,95$) olarak ölçülmüş olup ortalama değerlerde belirgin düşme görülmüş olsa da istatistiksel fark saptanmamıştır (tüm gruplar için $p = 1,00$).

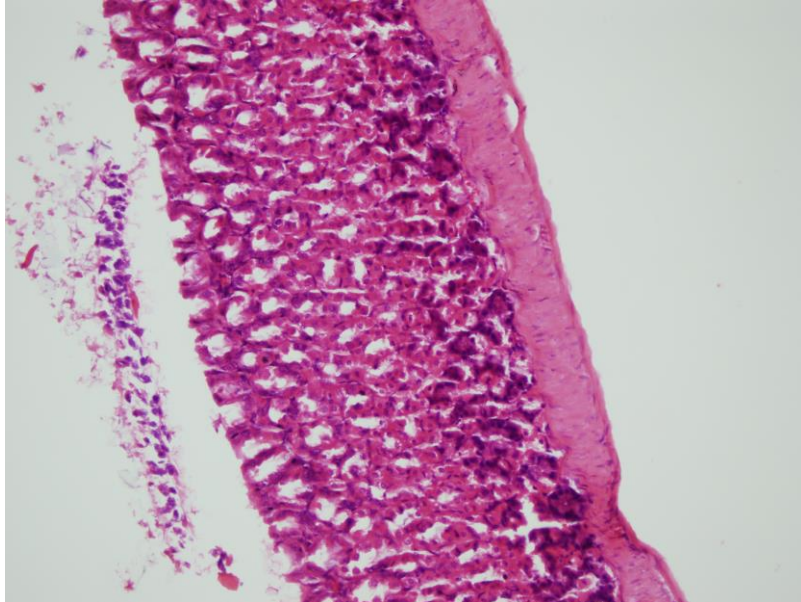
Anti-FaktörXa değeri açısından LE 1.saat ($1320,33 \pm 275,61$) ve LE 3.saat ($1708,67 \pm 482,20$) verilmesi karşılaştırılmış ve ikisi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p = 1,00$).

4.5. PATOLOJİK İNCELEME

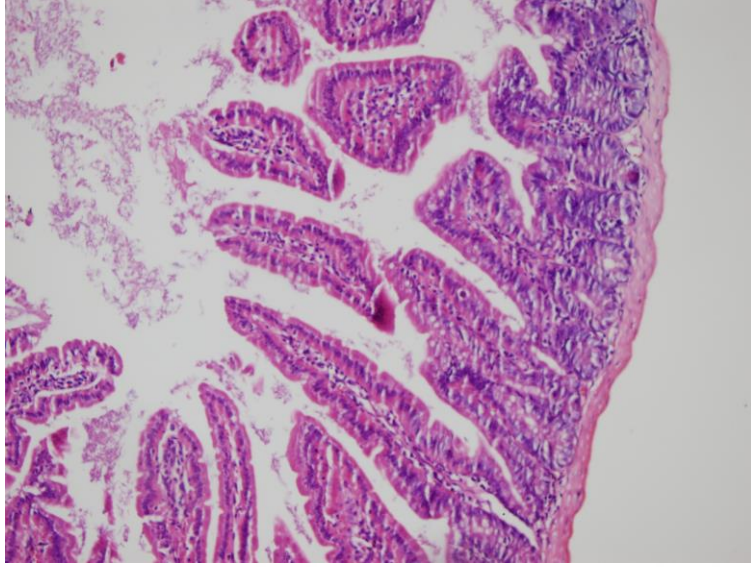
Beyin, mide, ince ve kalın barsak dokuları incelenmiştir. Hiçbir grupta herhangi bir kanama saptanmamıştır.



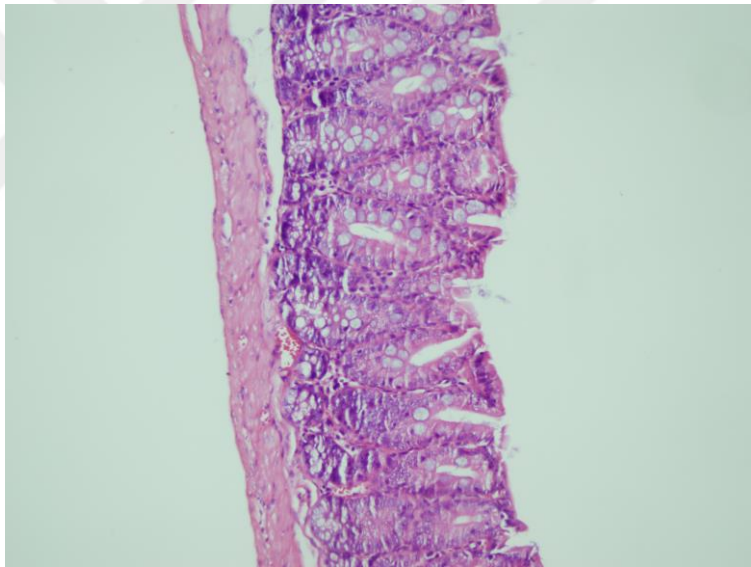
Resim 12: Balb/c fare beyin parankimi H&E 200



Resim 13: Balb/c fare mide dokusu H&E 200



Resim 14: Balb/c fare ince barsak dokusu H&E 200



Resim 15: Balb/c fare ince barsak dokusu H&E 200

5. TARTIŞMA

Çok yüksek dozda Rivaroksaban kullanılması koagülasyon testlerinde bozulmaya yol açmaktadır. Özellikle masif aşırı doz rivaroksaban alımlarında PT değerinin uzadığı bilinmektedir [4]. Rutin koagülasyon testleri ile rivaroksaban konsantrasyonu değerlendirilememektedir ancak rivaroksaban konsantrasyonu artışının PT ve aPTT değerini uzattığı bilinmektedir [12, 70]. Eerenberg ve arkadaşlarının [84] sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptığı çalışmada da PT değerlerinde uzama saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da rivaroksaban verilen farelerde ortalama PT değerinde uzama tespit edilmiştir. Rivaroksaban verilen grupta rivaroksaban verilmeyen gruplar ile karşılaştırıldığında PT, İNR ve değerlerinde artış tespit edilmiş ve istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$).

Aşırı doz alımlarında barsaktan ilaç absorpsiyonunu önlemek için kullanılan aktif kömür; Faktör Xa inhibitörlerinin aşırı doz alımlarında da faydalı olabilir [4]. Wang ve arkadaşları [85] tarafından sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, toksik dozda apiksaban verilmesini takiben aktif kömür verilmiş ve apiksaban konsantrasyonunun azaldığını tespit edilmiştir. Pulmoner tromboemboli sebebi ile rivaroksaban kullanan ve yanlış order verilmesi nedeniyle yüksek dozda rivaroksaban alan bir olguda aktif kömür kullanılması [86] dışında literatürde rivaroksaban toksikasyonunda aktif kömür kullanımı ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Deney gruplarımızda Rivaroksaban sonrası aktif kömür verilen grupla kontrol grubu karşılaştırılmış ve aralarında ortalama PT değerlerinde belirgin fark saptanmış olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,10$). Rivaroksaban verilen grupla, Rivaroksaban ve aktif kömür tedavisi verilen grup karşılaştırıldığında ortalama PT değerleri Aktif kömür tedavisi verilen grupta daha düşük olmakla beraber istatistiksel fark olmadığı görülmektedir ($p=1,00$). Aktif kömür uygulamasının PT değerlerini düşürmesi, akut Rivaroksaban intoksikasyonlarında ilk 1 saat içerisinde kullanılmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir ancak ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

LE tedavisinin etki mekanizması net olarak bilinmemektedir [45, 51, 57-63]. Çalışmamızda LE'nin lipid çökme teorisi dışında kalan diğer teorileri dışlayacak bir ajan olan Rivaroksaban kullanılmıştır. Literatürde Rivaroksaban toksisitesinde lipid emülsiyonu kullanımına dair bir çalışma bulunamamıştır. Lipofilik bir ilaç olan Rivaroksaban verilmesi sonrasında 1. Saatte ve 3. Saatte verilen LE ile ortalama PT değerlerinde %23'lük bir düşüş görülmüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00). LE'yi 1.veya 3.saatler arasında vermek arasında ortalama PT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00). LE tedavisiyle lipofilik ilaçları lipid kompartman içerisinde kısmen çöktürmek mümkün görünmektedir ancak özellikle resusitasyon sırasındaki kullanımında diğer mekanizmaların daha önde olduğu düşünülmektedir [45, 51, 57-63]. Deneysel çalışmamızda farelere intravenöz veremeyeceğimiz miktarda LE verilmesi gerektiği için intraperitoneal yol tercih edilmiştir. İntraperitoneal yoldan LE verilmesi daha önce çeşitli çalışmalarda uygulanmış ve intraperitoneal emilimin ilk saatten itibaren gerçekleştiği bilinmektedir [89, 90]. Ancak çalışmamızda ilk 6 saat içerisinde etkinin görülmesi planlandığından LE'un sistemik dolaşıma bütünüyle geçmediği, devamında LE infüzyonu verilmediği için plazmada optimal LE seviyelerine ulaşamadığı düşünülmektedir. Buna rağmen PT değerindeki düşmenin klinik olarak önemli olduğu düşünülmektedir.

Rivaroksaban verilmesini takiben 1.saatte Aktif kömür ve 3.saatte LE tedavisi verilen farelerin ortalama PT değerlerinde belirgin düşme (%43 oranda) tespit edilmiş olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,95). Klinikte Rivaroksaban intoksikasyonlarında erken dönemde AK ve LE kullanılmasının faydalı olacağı düşünülmekle beraber rutin kullanımını önermek için daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Her ne kadar yüksek doz Rivaroksaban kullanımında PT uzaması bildirilmiş olsa da klinik değerlendirilme de kullanımı önerilmemektedir. Kromojenik anti-Faktör Xa değerlendirmesi Faktör Xa inhibitörleri için rutin kullanılacak bir monitörizasyon yöntemi olarak önerilmektedir [4, 12, 68, 70]. Bizim çalışmamızda Rivaroksaban verilen tüm deneklerde Anti FaktörXa aktivitesinde artış görülmüştür.

Rivaroksaban verilen grup ile rivaroksaban verilmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.01$).

Deney gruplarında kontrol grubu ile Rivaroksaban sonrası tedavi verilen gruplar arasındaki veriler karşılaştırıldığında; Kontrol grubu ile Rivaroksaban sonrası 1.saatte LE, 3.saatte LE, Aktif kömür ve Aktif kömür+3.saatte LE verilen gruplar arasında Anti FaktörXa ortalama değerlerinde yükseklik görülmekle birlikte istatistiksel fark gözlenmemektedir (sırasıyla $p=0,06$, $p=0,20$, $p=0,11$, $p=0,83$)

Rivaroksaban verilen grupla, Rivaroksaban ve aktif kömür tedavisi verilen gruplar karşılaştırıldığında ortalama Anti FaktörXa değerlerinin Aktif kömür tedavisi verilen grupta daha düşük olmakla beraber istatistiksel fark olmadığı görülmektedir ($p=1,00$).

Rivaroksaban verilmesi ardından 1. Saatte ve 3. Saatte verilen LE ile ortalama Anti FaktörXa değerlerinde düşme görülmüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,00$). LE'yi 1.ve 3.saatler arasında vermek arasında ortalama Anti FaktörXa değerlerinde, LE'yi 1. Saatte vermek lehine farklılık görüle de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,00$).

Rivaroksaban verilmesini takiben 1.saatte Aktif kömür ve 3.saatte LE tedavisi verilmiştir. Ortalama Anti FaktörXa değerinde belirgin düşme (%61 oranda) tespit edilmiş olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=1,00$).

Akut ilaç toksikasyonlarında genel yaklaşım, maddenin dekontaminasyonu ve destek tedavisidir [20, 22]. Bunun dışında antidot kullanımı bir çözüm olabilir. Bu sebeple detoksifasyon tedavileri için yeni ve daha etkili medikal tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir [6]. Radioligand bağlanma, nanobody kullanımı, protein-protein etkileşimi inhibitörleri, aptamerler, antisense oligonükleotidler, protein selektif küçük moleküller gibi özgün yöntemler ile toksikolojide yeni tedaviler araştırılmaktadır [1, 7-10, 36, 83]. Ancak maliyet, ulaşılabilirlik gibi faktörler gözönüne alındığında her zehire özel panzehir üretilmesinden önce genel bir panzehir uygulaması daha makul ve faydalı olacaktır. Bizim çalışmamızda Rivaroksaban aşırı dozu sonrası 1.saatte verilen aktif kömür ve 3.saatte verilen LE tedavisi sonrasında

ortalama anti FaktörXa değerlerinde Rivaroksaban verilen grup ile karşılaştırıldığında %61 oranında düşme olması ve intoksikasyon tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürdüremekte ise de denek sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Spiller ve arkadaşları [4], Akut rivaroksaban toksisitesinde kanama görülmediğini, kanamanın daha çok uzun dönem tedavisi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Replinger ve arkadaşları [87] tarafından sunulan bir masif doz akut rivaroksaban toksisitesinde de kanama olmamıştır. Lehman ve arkadaşları [88] tarafından bildirilen 1960 mg Rivaroksaban alan bir vakada ve Linkins ve arkadaşları [69] tarafından bildirilen 1400 mg Rivaroksaban alan bir vakada da kanama olmamıştır. Bizim çalışmamızda da masif dozda Rivaroksaban verilen 30 farenin hiçbirinde makroskobik ya da mikroskobik olarak kanama görülmemesi bu bulguyu desteklemektedir.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Deney gruplarındaki denek sayısı azdı. Rivaroksabanın toksik etkisi daha çok kronik kullanımlarda gözlenmekte olup, bizim deneyimizde denekler, yüksek doz rivaroksaban ardından 5. Saatte sakrifiye edilmiştir. Yüksek doz yalnız rivaroksaban verilen grupta kanama ve ölüme rastlanmamış bu nedenle de AK ve LE'nin bu sonlanım noktalarındaki etkileri değerlendirilememiştir. LE tedavisi, deney hayvanlarına optimal şekilde uygulanamamıştır. Farelerde intravenöz girişim olanağı olmadığı için intraperitoneal uygulama yapılmış, bolus uygulama sonrasında iv infüzyon verilememiştir. LE verilen tüm deney hayvanlarında sakrifikasyon sonrasında periton içinde lipid emülsiyonu görülmüştür. LE tedavisinin etkin dozda verilmediği ve yeterli etkinin bu sebeple sağlanamadığı düşünülmektedir.

6. ÇIKARIM

Sonuç olarak

1. Rivaroksaban'ın yüksek dozda kullanımında PT, İNR, aPTT değerlerinde yükselme olmaktadır. Bu değerler Anti-faktörXa ile koreledir.
2. Rivaroksaban akut toksisitesinde erken dönemde kanama görülmemiştir.
3. Rivaroksaban toksisitesinde AK ve LE'nin ayrı ayrı ya da birlikte verilmesi ortalama PT, İNR, aPTT ve Anti-Faktör Xa değerlerinde düşmeyle sonuçlanmış ancak bu sonuç grupların birebir karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Leroux, J.C., *Injectable nanocarriers for biodetoxification*. Nat Nanotechnol, 2007. **2** (11): p. 679-84.
2. Levy, G., *Gastrointestinal clearance of drugs with activated charcoal*. N Engl J Med, 1982. **307** (11): p. 676-8.
3. Juurlink, D.N., *Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal*. Br J Clin Pharmacol, 2016. **81** (3): p. 482-7.
4. Spiller, H.A., et al., *An Observational Study of the Factor Xa Inhibitors Rivaroxaban and Apixaban as Reported to Eight Poison Centers*. Ann Emerg Med, 2016. **67** (2): p. 189-95.
5. Damitz, R. and A. Chauhan, *Parenteral emulsions and liposomes to treat drug overdose*. Adv Drug Deliv Rev, 2015. **90**: p. 12-23.
6. Zhang, L. and J.C. Leroux, *Current and forthcoming approaches for systemic detoxification*. Adv Drug Deliv Rev, 2015. **90**: p. 1-2.
7. Insel, P.A., et al., *Introduction to the Theme "New Methods and Novel Therapeutic Approaches in Pharmacology and Toxicology"*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2016.
8. Bondeson, D.P. and C.M. Crews, *Targeted Protein Degradation by Small Molecules*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2016.
9. Forster, V. and J.C. Leroux, *Nano-antidotes for drug overdose and poisoning*. Sci Transl Med, 2015. **7** (290): p. 290ps14.
10. Oney, S., et al., *Development of universal antidotes to control aptamer activity*. Nat Med, 2009. **15** (10): p. 1224-8.
11. Ramos-Esquivel, A., *Monitoring anticoagulant therapy with new oral agents*. World J Methodol, 2015. **5** (4): p. 212-5.
12. Siegal, D.M. and M.A. Crowther, *Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants*. Eur Heart J, 2013. **34** (7): p. 489-498b.

13. Roehrig, S., et al., *Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N- ({ (5S)-2-oxo-3- [4- (3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophene- 2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor.* J Med Chem, 2005. **48** (19): p. 5900-8.
14. Niyogi, S.K., *Historic development of forensic toxicology in America up to 1978.* Am J Forensic Med Pathol, 1980. **1** (3): p. 249-64.
15. Steven G. Gilbert, A.H., *Milestones of Toxicology – Interactive Poster.* 2008.
16. WHO, *Guidelines for poison control.*
17. Moore, T.J., M.R. Cohen, and C.D. Furberg, *Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005.* Arch Intern Med, 2007. **167** (16): p. 1752-9.
18. Mowry, J.B., et al., *2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report.* Clin Toxicol (Phila), 2015. **53** (10): p. 962-1147.
19. Nurhan Özcan, D.İ., *Ulusal zehir danışma merkezi 2008 yılı çalışma raporu özeti.* Türk Hij.Den.Biyol.Derg., 2009. **66**: p. 29-58.
20. Ferner, R.E., *Our poisoned patients.* Qjm, 2001. **94** (3): p. 117-20.
21. Sivilotti, M.L., *Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'.* Br J Clin Pharmacol, 2016. **81** (3): p. 428-36.
22. Larsen, L.C. and D.M. Cummings, *Oral poisonings: guidelines for initial evaluation and treatment.* Am Fam Physician, 1998. **57** (1): p. 85-92.
23. Singapoure, *Management of poisoning, MOH clinical practice guideliness,* m.o. health, Editor. 2011.
24. Thim, T., et al., *Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach.* Int J Gen Med, 2012. **5**: p. 117-21.
25. Greene, S., C. Harris, and J. Singer, *Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient.* Pediatr Emerg Care, 2008. **24** (3): p. 176-86; quiz 187-9.

26. Olson, K.R., *Activated charcoal for acute poisoning: one toxicologist's journey*. J Med Toxicol, 2010. **6** (2): p. 190-8.
27. Isbister, G.K. and V.V. Kumar, *Indications for single-dose activated charcoal administration in acute overdose*. Curr Opin Crit Care, 2011. **17** (4): p. 351-7.
28. Chyka, P.A., et al., *Position paper: Single-dose activated charcoal*. Clin Toxicol (Phila), 2005. **43** (2): p. 61-87.
29. Cooper, G.M., et al., *A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose*. Qjm, 2005. **98** (9): p. 655-60.
30. Arimori, K. and M. Nakano, *Transport of phenobarbitone into the intestinal lumen and the biliary tract following i.v. administration to rats*. J Pharm Pharmacol, 1986. **38** (5): p. 391-3.
31. Eyer, F., et al., *Enteral exsorption of acetaminophen after intravenous injection in rats: influence of activated charcoal on this clearance path*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2007. **101** (3): p. 163-71.
32. Corcoran, G., B. Chan, and A. Chiew, *Use and knowledge of single dose activated charcoal: A survey of Australian doctors*. Emerg Med Australas, 2016. **28** (5): p. 578-85.
33. Jurgens, G., L.C. Hoegberg, and N.A. Graudal, *The effect of activated charcoal on drug exposure in healthy volunteers: a meta-analysis*. Clin Pharmacol Ther, 2009. **85** (5): p. 501-5.
34. Tenenbein, M., *Multiple doses of activated charcoal: time for reappraisal II*. Ann Emerg Med, 2003. **42** (4): p. 597-8; author reply 598-9.
35. de Silva, H.A., et al., *Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet, 2003. **361** (9373): p. 1935-8.
36. Forster, V., P. Luciani, and J.C. Leroux, *Treatment of calcium channel blocker-induced cardiovascular toxicity with drug scavenging liposomes*. Biomaterials, 2012. **33** (13): p. 3578-85.
37. Bertrand, N., et al., *Transmembrane pH-gradient liposomes to treat cardiovascular drug intoxication*. ACS Nano, 2010. **4** (12): p. 7552-8.

38. Shinaberger, J.H., et al., *Dialysis for intoxication with lipid soluble drugs:enhancement of glutethimide extraction with lipid dialysate*. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1965. **11**: p. 173-7.
39. Krieglstein, J., A. Meffert, and D.H. Niemeyer, *Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood*. Experientia, 1974. **30** (8): p. 924-6.
40. Weinberg, G.L., et al., *Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy*. J Clin Anesth, 1997. **9** (8): p. 668-70.
41. Weinberg, G.L., et al., *Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats*. Anesthesiology, 1998. **88** (4): p. 1071-5.
42. Weinberg, G., et al., *Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity*. Reg Anesth Pain Med, 2003. **28** (3): p. 198-202.
43. Dix, S.K., et al., *Intractable cardiac arrest due to lidocaine toxicity successfully resuscitated with lipid emulsion*. Crit Care Med, 2011. **39** (4): p. 872-4.
44. Litz, R.J., et al., *Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion*. Anaesthesia, 2006. **61** (8): p. 800-1.
45. Young, A.C., L.I. Velez, and K.C. Kleinschmidt, *Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose*. Resuscitation, 2009. **80** (5): p. 591-3.
46. Perez, E., et al., *Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model*. Acad Emerg Med, 2008. **15** (12): p. 1284-9.
47. Macala, K. and R. Tabrizchi, *The effect of fat emulsion on hemodynamics following treatment with propranolol and clonidine in anesthetized rats*. Acad Emerg Med, 2014. **21** (11): p. 1220-5.
48. Heinonen, J.A., et al., *Intravenous lipid emulsion entraps amitriptyline into plasma and can lower its brain concentration--an experimental intoxication study in pigs*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2013. **113** (3): p. 193-200.

49. Litonius, E., et al., *No antidotal effect of intravenous lipid emulsion in experimental amitriptyline intoxication despite significant entrapment of amitriptyline*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012. **110** (4): p. 378-83.
50. Varney, S.M., et al., *Intravenous Lipid Emulsion Therapy for Severe Diphenhydramine Toxicity: A Randomized, Controlled Pilot Study in a Swine Model*. *Ann Emerg Med*, 2016. **67** (2): p. 196-205.e3.
51. Finn, S.D., et al., *Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid*. *Anaesthesia*, 2009. **64** (2): p. 191-4.
52. Sirianni, A.J., et al., *Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine*. *Ann Emerg Med*, 2008. **51** (4): p. 412-5, 415.e1.
53. Harvey, M. and G. Cave, *Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity*. *Ann Emerg Med*, 2007. **49** (2): p. 178-85, 185.e1-4.
54. Fettiplace, M.R., et al., *Cardiac depression induced by cocaine or cocaethylene is alleviated by lipid emulsion more effectively than by sulfobutylether-beta-cyclodextrin*. *Acad Emerg Med*, 2015. **22** (5): p. 508-17.
55. Carreiro, S., J. Blum, and J.B. Hack, *Pretreatment with intravenous lipid emulsion reduces mortality from cocaine toxicity in a rat model*. *Ann Emerg Med*, 2014. **64** (1): p. 32-7.
56. Lavonas, E.J., et al., *Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. *Circulation*, 2015. **132** (18 Suppl 2): p. S501-18.
57. Stehr, S.N., et al., *The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart*. *Anesth Analg*, 2007. **104** (1): p. 186-92.
58. Fettiplace, M.R. and G. Weinberg, *Past, Present, and Future of Lipid Resuscitation Therapy*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015. **39** (1 Suppl): p. 72s-83s.

59. Mazoit, J.X., et al., *Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions*. *Anesthesiology*, 2009. **110** (2): p. 380-6.
60. Turner-Lawrence, D.E. and W. Kerns Ii, *Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote*. *J Med Toxicol*, 2008. **4** (2): p. 109-14.
61. Weinberg, G.L., et al., *Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria*. *Anesthesiology*, 2000. **92** (2): p. 523-8.
62. Weinberg, G., et al., *Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion*. *Ann Intern Med*, 2009. **150** (10): p. 737-8.
63. Weinberg, G.L., *Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose*. *Anesthesiology*, 2012. **117** (1): p. 180-7.
64. Gosselin, S., et al., *Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning*. *Clin Toxicol (Phila)*, 2016: p. 1-25.
65. Fettiplace, M.R., et al., *Confusion About Infusion: Rational Volume Limits for Intravenous Lipid Emulsion During Treatment of Oral Overdoses*. *Ann Emerg Med*, 2015. **66** (2): p. 185-8.
66. Dart, R.C., et al., *Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care*. *Ann Emerg Med*, 2009. **54** (3): p. 386-394.e1.
67. Brass, L.F., *Thrombin and platelet activation*. *Chest*, 2003. **124** (3 Suppl): p. 18s-25s.
68. Douxfils, J., et al., *Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug Concentrations*. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 345138.
69. Linkins, L.A. and K. Moffat, *Monitoring the anticoagulant effect after a massive rivaroxaban overdose*. *J Thromb Haemost*, 2014. **12** (9): p. 1570-1.
70. Salmela, B., et al., *Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance, and coagulation analysis*. *Semin Thromb Hemost*, 2012. **38** (1): p. 23-30.
71. Mueck, W., et al., *Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban*. *Clin Pharmacokinet*, 2014. **53** (1): p. 1-16.

72. Weinz, C., et al., *Pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--in rats and dogs*. *Xenobiotica*, 2005. **35** (9): p. 891-910.
73. Weinz, C., et al., *Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans*. *Drug Metab Dispos*, 2009. **37** (5): p. 1056-64.
74. Perzborn, E., et al., *In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor*. *J Thromb Haemost*, 2005. **3** (3): p. 514-21.
75. Turpie, A.G., et al., *Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial*. *Lancet*, 2009. **373** (9676): p. 1673-80.
76. Eriksson, B.I., et al., *Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty*. *N Engl J Med*, 2008. **358** (26): p. 2765-75.
77. Perzborn, E., et al., *Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. **30** (3): p. 376-81.
78. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2011. **365** (10): p. 883-91.
79. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)*. *Eur Heart J*, 2016.
80. Kaatz, S., et al., *Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors*. *Am J Hematol*, 2012. **87 Suppl 1**: p. S141-5.
81. Perzborn, E., et al., *Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates*. *Thromb Haemost*, 2013. **110** (1): p. 162-72.
82. Siegal, D.M., et al., *Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity*. *N Engl J Med*, 2015. **373** (25): p. 2413-24.

83. Zhu, Y., et al., *Engineering Factor Xa Inhibitor with Multiple Platelet-Binding Sites Facilitates its Platelet Targeting*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 29895.
84. Eerenberg, E.S., et al., *Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects*. Circulation, 2011. **124** (14): p. 1573-9.
85. Wang, X., et al., *Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects*. Am J Cardiovasc Drugs, 2014. **14** (2): p. 147-54.
86. Sajkov, D. and A. Gallus, *Accidental Rivaroxaban Overdose in a Patient with Pulmonary Embolism: Some Lessons for Managing New Oral Anticoagulants*. Clin Med Insights Case Rep, 2015. **8**: p. 57-9.
87. Repplinger, D.J., et al., *Lack of significant bleeding despite large acute rivaroxaban overdose confirmed with whole blood concentrations*. Clin Toxicol (Phila), 2016. **54** (8): p. 647-9.
88. Lehmann, T., et al., *Massive human rivaroxaban overdose*. Thromb Haemost, 2014. **112** (4): p. 834-6.
89. Mahedero, G., et al., *Absorption of Intralipid and interferences from nutrients infused into the peritoneal cavity of the rat*. Am.J.Surg, 1992. 164:p. 45-50
90. Moran, J., et al., *Transperitoneal absorption of intralipid in rats: total serum fatty acids and triglyceride after absorption*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1986.10 (6):604-8.

8. ÖZET

AKUT RİVAROKSABAN TOKSİSİTESİ MODELİNDE AKTİF KÖMÜR VE LİPİD EMÜLSİYON TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Acil serviste, yeni bir oral antikoagülan olan rivoroxabanın, toksisite etkilerini azaltmak ya da tersine çevirmek önemli bir sorundur. Sunulan çalışmada amaç; farelerde, lipofilik bir ilaç olan rivoroksaban intoksikasyonunda, parenteral lipid emülsiyon ve toksik potansiyeli olan pek çok madde için etkili bir adsorban olan oral aktif kömürün toksik etkileri geri çevirme ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

YÖNTEMLER: Araştırmamız Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde Kasım 2016'da gerçekleştirildi. Çalışmada ortalama 30 gram ağırlığında erişkin erkek Balb/c fareleri kullanıldı. Her grupta 6 fare olacak şekilde, 7 grup oluşturuldu. Yalnız rivaroksaban verilen grup 1 (n=6), yalnız lipid emülsiyon (LE) verilen grup 2 (n=6), sadece aktif kömür (AK) verilen grup 3 (n=6), rivaroksaban verilmesinin ardından 1. saatte LE uygulanan grup 4 (n =6), rivaroksaban verilmesinin ardından 3. saatte LE uygulanan grup 5 (n =6), rivaroksaban verilmesinin ardından 1. saatte AK uygulanan grup 6 (n =6) ve rivaroksaban verilmesinin ardından, 1. saatte AK ve 3. saatte LE uygulanan grup 7 (n= 6) olacak şekilde deney grupları oluşturuldu. Rivaroksaban 300 mg/kg ve AK 1 g/kg dozlarında orogastrik sonda ile oral yoldan, %20 LE 15 ml/kg dozunda intraperitonel verildi. Tüm deney hayvanları ilk ilaç verilmesinden 5 saat sonra anestezi sağlanarak, intrakardiyak kan alınması yöntemi ile sakrifiye edildi. Tüm hayvanlardan alınan kan %3.2'lik (109 mmol/L) sodyum sitratlı tüplere uygun oranda alınarak PT, İNR, aPTT ve Anti Faktör Xa aktivitesi incelendi. Sakrifiye edilen deneklerden kalp, akciğer, beyin, pankreas, mide, ince barsak, kalın barsak dokuları uygun şekilde alınarak patoloji incelemesi yapıldı.

BULGULAR: Tüm gruplar ortalama PT (grup1: 38,93 ±9,13, grup2: 10,50 ±0,33, grup3: 10,07 ±0,40, grup4: 32,07 ±9,31, grup5: 31,25±12,15, grup6: 26,13±7,60, grup7: 22,33±7,95, p<0,0001), İNR (grup1: 3,27±1,19, grup2: 0,73±0,26, grup3: 0,70±0,03, grup4: 3,12±1,14, grup5: 3,05±1,52, grup6: 2,41±0,85,

grup7: $1,98 \pm 0,92$, $p < 0,0001$), aPTT (grup1: $42,80 \pm 7,94$, grup2: $24,70 \pm 1,54$, grup3: $22,30 \pm 1,66$, grup4: $39,22 \pm 11,17$, grup5: $41,73 \pm 10,10$, grup 6: $34,30 \pm 7,58$, grup7: $36,37 \pm 4,64$, $p = 0,001$) ve Anti-FaktörXa (grup1: $1929,83 \pm 344,18$, grup2: < 25 , grup3: < 25 , grup4: $1320,33 \pm 275,61$, grup5: $1708,67 \pm 482,20$, grup6: $1237,67 \pm 344,95$, grup7: $760,33 \pm 166,95$, $P < 0,0001$) değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark tespit edildi. Ancak yalnız rivoroksaban verilen grup (grup1) ve rivoroksaban sonrası LE ve\veya AK verilen gruplar (grup 4, grup5, grup6 ve grup7) birebir karşılaştırıldığında ortalama PT, İNR, aPTT ve Anti-FaktörXa değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Beyin, mide, ince ve kalın barsak dokularının patolojik incelemesinde herhangi bir kanama saptanmamıştır. Gözlem sırasında gruplarda ölüm gerçekleşmemiştir.

SONUÇ: Rivaroksaban toksisitesinde AK ve LE'nin ayrı ayrı ya da birlikte verilmesi ortalama PT, İNR, aPTT ve Anti-Faktör Xa değerlerinde düşmeyle sonuçlanmış ancak bu sonuç grupların birebir karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: ilaç zehirlenmeleri, oral aktif kömür tedavisi, intraperitoneal lipid emülsiyon tedavisi

9. SUMMARY

EVALUATION OF ACTIVE CHARCOAL AND LIPID EMULSION TREATMENT IN A MODEL OF ACUTE RIVAROXABAN TOXICITY

AIM: New oral anticoagulants do not require monitorization and suitable antidotes do not exist for them. Due to the fact that reducing or reversing the toxicity effects of these drugs is an important question. The purpose of the present study is to evaluate the effect of intraperitoneal lipid emulsion (LE) and Activeted Charcoal (AC) therapy on the intoxication of rivaroxaban, on mice.

METHODS: Our research was conducted at Gazi University Laboratory Animal Breeding and Experimental Research Center in November 2016. Adult male Balb / c mice weighing approximately 30 grams were used in the study. Seven groups were assigned, with six mice in each group. Groups were defined; given only rivaroxaban as group 1 (n=6), given only LE as group 2 (n=6), given only AK as group 3 (n=6), after the administration of rivaroxaban LE applied group in the 1st hour as group 4 (n=6), after the administration of rivaroxaban LE applied group in the 3rd hour as group 5 (n=6), after the administration of rivaroxaban AC applied group in the 1st hour as group 6 (n=6), after the administration of rivaroxaban AC applied group in the 1st hour and LE applied group in the 3rd hour as group 7 (n=6). Rivaroxaban 300 mg / kg and AC 1 g / kg were orally administered via an orogastric tube and 15 ml / kg 20% LE was administered intraperitoneally. All experimental animals were anesthetized 5 hours after first drug administration and sacrificed by intracardiac blood collection method. PT, INR, aPTT and Anti Factor Xa activity were measured in all blood samples from subjects. Pathology examination was performed by taking the heart, lung, brain, pancreas, stomach, small intestine and large intestine tissues appropriately.

RESULTS: A statistically significant difference was found when all groups were compared in terms of mean PT values (group1: 38,93 ±9,13, group2: 10,50 ±0,33, group3: 10,07 ±0,40, group4: 32,07 ±9,31, group5: 31,25±12,15, group6: 26,13±7,60, group7: 22,33±7,95, p<0,0001), INR values (group1: 3,27±1,19, group2: 0,73±0,26, group3: 0,70±0,03, group4: 3,12±1,14, group5: 3,05±1,52, group6:

2,41±0,85, grup7: 1,98±0,92, p<0,0001), aPTT values (grup1: 42,80±7,94, grup2: 24,70±1,54, grup3: 22,30±1,66, grup4: 39,22±11,17, grup5: 41,73±10,10, grup 6: 34,30±7,58, grup7: 36,37±4,64, p=0,001) ve Anti-FaktörXa values (grup1: 1929,83 ±344,18, grup2: <25, grup3: <25, grup4: 1320,33 ±275,61, grup5: 1708,67 ±482,20, grup6: 1237,67 ±344,95, grup7: 760,33 ±166,95, P<0,0001). However, no statistically significant difference was found in the mean PT, INR, aPTT and Anti-Factor Xa values when only rivaroxaban administrated group (group 1) and after the administration of rivaroxaban LE and/or AC applied groups (group 4, group 5, group 6 and group 7) were compared one to one No bleeding was detected in the pathological examination of the brain, stomach, small and large intestinal tissues. No deaths occurred in groups during the observation.

CONCLUSION: Although the administration of either AC or LE alone or in combination resulted in a decrease in the mean values of PT, INR, aPTT and anti-Factor Xa, in case of rivaroxaban toxicity, but one-to-one comparison of the groups was not statistically significant.

10. ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Sinan Cem Uzunget
2. Doğum Tarih : 19/07/1975
3. Unvanı : Araştırma Görevlisi Doktor
4. Öğrenim Durumu :

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	1994-2000
Y.Lisans	Tıp	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	2000-2002
Doktora	Acil Tıp	Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi	2012-.....

5. Yayınlar

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler

Uzunget SC, Temucin MÇ, Yılmaz B, Ertürk ZK, Legal and ethical issues regarding the management of unconsciousness subsequent to hunger strike, 5th international congress of Polish society for emergency medicine, June 2015

Uzunget SC, Evrin T, Öge DD, Arzıman İ, Ertürk ZK, Foreign bodies localized in the anal canal, Uluslararası Afet ve Acil Tıp Kongresi, Nisan 2016

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

Uzunget SB, Şahin EK, Evrin T, Uzunget SC, Çabuk G, The association of mitral annular calcification with red cell blood distribution width, Koru proceedings, Vol 5, 121-126, Aralık 2015

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

Ataç GK, Topçuoğlu ED, Uzunget SC, Kaplan T, Yılmaz B, Ertürk ZK, Tataç ZB, Özdemir S, Kazancı G, Yinanç MA, Gündoğdu S, Kot fraktürlerinde ultrasonografik değerlendirme, 35.Ulusal Radyoloji Kongresi, 11-16 Kasım 2014

Ataç GK, Karagüven D, Yılmaz B, Topçuoğlu ED, Ertürk ZK, Uzunget SC, Yüzer Ö, Kazancı G, Tataç ZB, Güçlü B, Özdemir S, Gündoğdu S, Proksimal Femur fraktürlerinin acil servis doktorlarınca radyografik değerlendirmesinde radyolojik eğitimin katkısı, 35.Ulusal Radyoloji Kongresi, 11-16 Kasım 2014

6. Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler
Türk Tabipleri Birliği Ankara Tabip Odası
European Society for Emergency Medicine