



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE BETA BLOKER ZEHİRLENMESİ TANISI ALAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Figen ÖZCAN

**Samsun
MART 2016**



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE BETA BLOKER ZEHİRLENMESİ TANISI ALAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Figen ÖZCAN

Danışman

Doç. Dr. Celal KATI

**Samsun
MART 2016**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Dr. Figen ÖZCAN tarafından Doç. Dr. Celal KATI danışmanlığında hazırlanan “Acil Serviste Beta Bloker Zehirlenmesi Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından /..... /..... tarihinde yapılan sınav ile Acil Tıp Anabilim Dalında UZMANLIK Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

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

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlığım boyunca kendimi geliőtirmemde büyük katkıları olan Acil Tıp Anabilim Dalı'nda görev yapan değerli hocalarıma, tez çalışmamın hazırlanmasında verdiği emeklerinden dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Celal Katı'ya ve bu süreçte bana destek olup yol gösteren asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca bugünlere gelmemde en büyük desteği gördüğüm, her türlü fedakarlığı karşılıksız gösteren anneme, babama, kardeşime ve en sıkıntılı anlarımı gülümsemesiyle dağıtan yeğenim Özge Şimal'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Figen ÖZCAN

ÖZET

Amaç: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisi'ne 2008-2015 tarihleri arasında beta bloker zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların demografik bilgilerini ve klinik bulgularını incelemeyi ve elde edilen veriler ışığında bu ilaç grubuna bağlı zehirlenmelerde erken tanı ve hasta yönetimi konusunda yol göstermeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Acil servise 2008-2015 tarihleri arasında beta bloker zehirlenmesi nedeni ile başvuran 51 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. 18-80 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Araştırma verileri SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows v.15.0) ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Sürekli verilerin normallik testi Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan yöntemlerden Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman korelasyonu ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaneye başvuran zehirlenme olguları içinde beta blokere bağlı zehirlenme oranı % 1.4 olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan 51 hastada kadın/erkek oranı 2.9 olarak bulundu. Erkeklerde ve kadınlarda ortalama yaş değeri sırası ile 46.5 ve 28.0 idi. Hastaların ortalama hastaneye ulaşma süresi ortalama değeri 1 (15-780 dakika) saattir. Hastalar en çok propranolol (n = 24, % 47.1) ve metoprolol (n = 20, % 39.2) almıştı. Tek başına beta bloker alan hasta sayısı 18 (% 35) olarak tespit edildi. Çoklu ilaç alan hastalarda, en sık alınan ilaçlar sırasıyla antidepresan (% 28.1), nonsteroid antiinflatuar (% 28.1) ve H2 reseptör blokerleri (% 15.1) olarak saptandı. Hastaların 6 tanesinde etanol alımı söz konusu idi. Hastaların 19'unda (% 37.3) klinik bulgu varken, 32'sinde (% 62.7) klinik bulgu yoktu. En sık görülen klinik bulgular sırasıyla; bilincin uykuya meyilli olması (% 21.6), bulantı (% 11.7) ve kusma (% 11.7) idi. Hastaların 35'inde (% 68.6) hipotansiyon görülürken, 26 hastada ise (% 50.9) bradikardi saptandı. Propranolol ve metoprolol alan hastaların sırası ile % 62.5 ve % 40'ında bradikardi görüldü. Alınan doz ile klinik bulgu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p = 0.389$). İlaç alım miktarı ile bradikardi arasında anlamlı ilişki bulundu

($p < 0.001$, $r = 0.451$). Elektrokardiyografik bulgular incelendiğinde 10 hastada (% 19.6) birinci derece atriyoventriküler blok ve QRS uzaması, 2 hastada QTc uzaması tespit edildi. Hastaların 8'ine (% 15.7) pozitif inotropik destek yapıldı. Yalnızca 3 hastada glukagon tedavisi uygulandı. Hastanede takip sürelerine bakıldığında ilk 24 saatte takip edilen hasta oranı % 26, 24-48 saat arası % 33, 48-72 saat arası % 37, 72-96 saat arası % 4 bulundu. Yatış süresi ile alınan ilaç arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p = 0.109$). Tüm hastalar şifa ile acilden taburcu edildi.

Sonuç: Günümüzde değişen sosyal yaşam koşulları nedeni ile zehirlenme olgularının görülme sıklığı ve bunlara bağlı morbidite ve mortalite oranları artmaktadır. Beta bloker zehirlenmeleri, kardiyovasküler ilaçlara bağlı zehirlenmeler grubunda ciddi toksisite ve mortalite potansiyeline sahip olmaları nedeni ile ön plana çıkmaktadır. Çalışma grubumuzda yer alan tüm hastaların takip ve tedavisi acil servis ve gözlem ünitesinde yapılmıştır. Beta bloker zehirlenmeli hastalarda bilinç durumu, kardiyovasküler stabilizasyon ve kan glukoz düzeyinin belirlenmesi önceliklidir. Acil servis hekimlerinin, özellikle beta bloker zehirlenmesi gibi yüksek morbidite ve mortalite potansiyeli olan zehirlenmeler konusunda gerekli teorik ve pratik donanıma sahip olmaları hasta yönetimini ve klinik sonuçları olumlu yönde etkileyecektir.

Anahtar Kelimeler: Beta Bloker Zehirlenmesi, Elektrokardiyografi, Acil Servis.

SUMMARY

Objective: We aimed to examine demographical information and clinical findings of patients applying to Adult Emergency Service of Medical Faculty of Ondokuz Mayıs University between the years 2008-2015 because of beta blocker intoxication and guide about early diagnosis and patient management in intoxications depending on this group of drugs in the light of data obtained.

Method and Material: Files of 51 patients, who applied to the emergency service between 2008 and 2015 due to beta-blocker intoxication, were examined retrospectively. Patients who were between 18 and 80 year-old were included in the study. The research data was transferred to the computer by using SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows v.15.0). Normality test of continuous data was analyzed by Shapiro Wilk test. In the comparison of data which does not have a normal distribution, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test which are among the nonparametric methods were used. Relationships between variables were analyzed with the Spearman correlation. The significance level was adopted as $p < 0.05$.

Findings: Among the intoxication cases which were handled by the hospital, the rate of beta-blockers-based intoxication was found to be 1.4 %. Female/male ratio among 51 patients involved in the study was found as 2.9. The median age values of men and women were found as 28.0 and 46.5, respectively. The median value of average time for the patients to reach the hospital was 1 (15-780 minutes) hour. Patients had received mostly propranolol ($n = 24$, 47.1 %) and metoprolol ($n = 20$, 39.2 %). The number of patients who took only beta blocker was identified as 18 (35 %). In the patients who received multiple medications, the most commonly used drugs were found as antidepressants (28.1 %), non-steroidal anti-inflammatory (28.1 %) and H₂ receptor blockers (15.1 %), respectively. 6 of the patient took ethanol. 19 of the patients (37.3 %) had clinical symptoms, while 32 of them (62.7 %) had no clinical symptoms. The most common clinical symptoms were; the tendency of consciousness to the sleeping (21.6 %), nausea (11.7 %) and vomiting (11.7 %), subsequently. Hypotension was observed in 35 of the patients (68.6 %), while bradycardia was detected in 26 of the patients (50.9 %). The patients who took propranolol and metoprolol experienced 62.5

% and 40 % bradycardia, respectively. No statistical significant ($p = 0.389$) were found between received doses and clinical symptoms. There was a significant relationship between amount of drug intake and bradycardia ($p < 0.001$, $r = 0.451$). When electrocardiographic findings were examined, first degree atrioventricular block and QRS prolongation were found in 10 patients (19.6 %) and QTc prolongation was observed in 2 patients. Positive inotropic support was given to 8 of the patients (15.7 %). Only 3 patients were underwent glucagon therapy. When the follow-up period in the hospital is taken into account, the rate of patients who were followed in the first 24 hours was found 26 %, and who were followed between 24-48 hours was 33 %, between 48-72 hours was 37 % and between 72-96 hours was 4 %. No statistical significance were detected between length of inpatient period and received medication ($p = 0.109$). All patients were discharged from the emergency as recovered.

Result: Today, the incidence of intoxication cases due to changing social living conditions and the morbidity and mortality rates associated with these cases increase. Beta blocker intoxication comes to the forefront, because they have the potential of serious toxicity and mortality in the cardiovascular drugs-based intoxication group. Follow-up and treatment of all patients within the scope of our study were carried out in the emergency service and observation unit. In the patients with beta-blocker intoxication, the state of consciousness, cardiovascular stabilization and determination of blood glucose levels are the priority. The emergency service physicians who have necessary theoretical and practical knowledge about intoxications in particular beta blockers intoxication, which have high potential of morbidity and mortality will affect patient management and clinic findings in a positive way.

Keywords: Beta Blocker Intoxication, Electrocardiogram, Emergency Service.

KISALTMALAR

- ABC : Airway-Breath-Circulation
- SSS : Santral Dinir Sistemi
- PT : Protrombin Zamanı
- PTT : Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- EKG : Elektrokardiyografi
- TSA : Trisiklik Antidepresan
- IV : İntravenöz
- cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat
- PLT : Platelet
- WBC : Beyaz Kan Hücresi
- AST : Aspartat Transferaz
- ALT : Alanin Transferaz
- INR : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
- BE : Baz Açığı
- CTZ : Kemoreseptör Triger Zon
- İSA : İntrinsik Sempatomimetik Aktivite

TABLolar

Tablo 1. Zehirlenmelerde Özel Kokular	4
Tablo 2. Pupil Çapında Değişiklik Yapan Zehirlenme Etkenleri	5
Tablo 3. Belli Başlı Antidotlar ve Kullanımları	10
Tablo 4. Beta Adrenerjik Reseptörlerin Yerleri ve Etkinliği	11
Tablo 5. Beta Adrenerjik Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri	13
Tablo 6. Beta Reseptör Blokörlerinin Eşik Zehirlenme Dozları	15
Tablo 7. Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı	21
Tablo 8. Hastaların Aldıkları Beta Blokerler	22
Tablo 9. Klinik Bulgu İle Doz Arasındaki İlişki	24
Tablo 10. Hastaların EKG Bulguları	25
Tablo 11. Bradikardiye Yol Açan Etken Ve Dozu	26
Tablo 12. PR süresi ≥ 200 ms olan hastaların özellikleri	27
Tablo 13. QRS ≥ 100 ms olan hastaların özellikleri	28
Tablo 14. QTc ≥ 470 ms olan hastaların özellikleri.	28
Tablo 15. Hastaların Başvuru Anında Ortalama Labarotuvan Değerleri	29
Tablo 16. İlaç Alım Miktarı İle Kan Gazı Ölçüm İlişkisi	30
Tablo17. Hastalara Uygulanan Tedaviler	31
Tablo 18. İnotrop Destek İle Beta Bloker Dozu Arasındaki İlişki	32
Tablo 19. Doz İle Hastanedeki Kalış Süresi Arasındaki İlişki	32

ŞEKİLLER

Şekil 1. B Bloker Toksisitesinde Yönetim Stratejileri.....	18
Şekil 2. Hastaların Cinsiyet Dağılımı Grafiği.....	21
Şekil 3. Multidrug Alımı.....	22
Şekil 4. Hastaların Başvuru Anında Klinik Bulguları.....	23
Şekil 5. Hastaların Kan Basıncı Durumları	24
Şekil 6. Hastaların Hastanede Kalış Süreleri.....	33



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
SUMMARY	IV
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Zehirlenmenin Tanımı.....	3
2.2. Zehirlenme Türleri	3
2.3. Zehirlenmelere Yaklaşım	3
2.4. Zehirlenmelerde Laboratuvar ölçümleri.....	5
2.5. Zehirlenmelerde Elektrokardiyografi (EKG).....	6
2.6. Zehirlenmelerde Genel Tedavi Metodları.....	7
2.6.1. Dekontaminasyon	7
2.6.2. Aktif Kömür Uygulaması:.....	8
2.6.3. Toksin Eliminasyonun Artırılması.....	8
2.6.3.1. İdrar Alkalizasyonu ve Zorlu Diürez.....	8
2.6.3.2. Hemodializ.....	8
2.6.3.3. Karbon Solunum.....	8
2.6.3.4. Antidotlar.....	9
2.6.5. Ekstrakorporal Tedavi Yöntemleri.....	9
2.7. Beta Bloker Zehirlenmeleri	10
2.7.1. Epidemiyoloji.....	10
2.7.2. Farmakoloji.....	11
2.7.3. Beta Bloker Zehirlenmesinde Klinik Bulgular.....	12
2.7.4. Beta Bloker Zehirlenmesinin Tanısı.....	14
2.7.5. Beta Bloker Zehirlenmesinin Tedavisi.....	15
2.7.5.1. Genel Yaklaşım.....	15
2.7.5.2. Dekontaminasyon.....	15

2.7.5.3. Farmakolojik Tedavi.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1. İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Zehirlenme olgularının ilk değerlendirildikleri klinikler acil servislerdir. Beta bloker zehirlenmesi ile ilgili acil servis (AS) verilerinin dökümantasyonu bu hastaların tanı-tedavi stratejilerini belirlemede yol gösterici olabilir. Bazı çalışmalar hastane kayıtlarına dayanmakta olup, diğer çalışmalar genel popülasyondaki kayıtlara dayanmaktadır. Türkiye’de beta bloker zehirlenmesinin prevalansı veya insidansına ait sağlıklı veriler yoktur. Ulaşabildiğimiz kadarıyla, biz literatürde beta bloker zehirlenmesi epidemiyolojisi ile ilgili acil servis verilerini içeren çalışmalara rastlamadık.

İlaç zehirlenmeleri acil servise başvuran hastalar içinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu hastaların sıklığı hem ülkemizde hem de dünyada giderek artış göstermektedir. İlaç zehirlenmesi tanısı konan hastaların çoğunluğu özkıyım amaçlıdır ve en sık alınan ilaçlar psikotrop ilaçlardır (1). Yine mortalite riski en fazla olan ilaçlar antidepresanlardır (1). Bir çok zehirlenmede birden fazla ilacın bir arada alımı ya da alkol ile ilaç alımı söz konusudur. Özkıyım amaçlı zehirlenmelerin önemli bir kısmını psikiyatrik tedavi alan hastalar oluştururlar (1).

Beta blokerler kardiyovasküler, endokrin, göz ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde oldukça yaygın kullanılan ilaçlardır. Beta bloker ilaçların yaygın kullanımlarından dolayı kaza ile veya özkıyım amaçlı alımı da oldukça fazla görülür. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 2008 yılında zehir kontrol merkezine yapılan onbiri ölümle ilişkili olmak üzere 22.135 beta bloker maruziyeti bildirilmiştir (2).

Aslında acil hekimleri aritmi ve hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde beta blokerler ilaçları kullanma konusunda yabancılik çekmemektedir. Ancak beta bloker aşırı doz alımı sonucu gelişebilecek komplikasyonlar çok da iyi bilinmemektedir. Bu hastaların bir kısmı acil servis ve gözlem odasında takip edilirken, önemli bir kısmı yoğun bakım ünitelerinde sıkı kontrol altında tutulmakta ve bir kısmı da ilaç zehirlenmelerine bağlı gelişen komplikasyonlar sonucu hayatını kaybetmektedirler. İlaç zehirlenmelerinde en önemli prognostik faktörler, ilaç alımı ile hastaneye başvuru arasındaki geçen süre ile etken maddedir (3). Ayrıca hastanenin yoğun bakım

hizmetlerinin iyi olması zehirlenmelere bağlı komplikasyonları azaltacaktır. Alınan ilaçla ilgili olası komplikasyonların bilinmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

Biz bu çalışmada bölgemizde bir referans hastanesi olan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı'nda beta bloker ařırđ alımı ile gelen hastaların dosyalarını geriye dönük olarak inceledik. Klinik ve demografik özellikleri, ilaç alımından sonra acil servise başvuru süreleri, alınan ilaç miktarđ, beraberinde ek ilaç alımı varlığı, uygulanan tedavi ve yoğun bakım ihtiyaçları, laboratuvar parametreleri, elektrokardiyografik özellikleri, izlem süreleri araştırıldı.

Ülkemizde bu tarz çalışmaların yok denecek kadar az olması ve literatürde kısıtlı çalışmaların olması bizim bu çalışmayı yapmamızda önemli bir neden oluşturmuştur.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Toksikolojinin Tanımı

Ağız veya bir şekilde emilerek organizmada istenmeyen reaksiyonlara yol açan maddelere toksin denir. Bu maddeleri inceleyen bilim dalına toksikoloji denir. İntoksikasyon kelime manası olarak zehirle karşılaşma halidir. En kaba tabiriyle organizmayı öldüren veya hasar veren toksik maddelerin vücuda girmesiyle ortaya çıkan tablodur. Türkçesi zehirlenme olarak bilinir. Tarihte ilk bilinen zehirler M.Ö. dönemlere dayanır (1). Tarihsel olarak katran ağacı, akonit, opium, kurşun ve bakır ilk bilinen zehirlerdir (4). İlaçlara bağlı zehirlenmelerde mortalite düşükken pestisit gibi kimyasallarla olan zehirlenmelerde mortalite oranları daha yüksektir (5). Gündüz ve arkadaşlarının (ark.) yapmış oldukları çalışmada organofosforla zehirlenenlerde mortalite oranını % 13.9 bulmuş, Satar ve ark. ise çoğunluğunu ilaç zehirlenmelerinin oluşturduğu ancak aralarında organofosfor zehirlenmesi de bulunan miks tip zehirlenmeleri değerlendirdikleri çalışmalarında mortalite oranlarını % 2.6 bulmuşlardır (6,7).

2.2. Zehirlenme Türleri:

Zehirlenmeler gelişim şekline göre 3 türlü görülebilir.

- 1- Kasıtsız olarak: Yaşlı ve çocuklarda görülen zehirlenmeler genellikle bu şekildedir.
- 2- Kazara: Hayvan ısırıkları (yılan, arı vb.).
- 3- Özkıyım amaçlı: Bilerek ve isteyerek gerçekleşir.

Tüm zehirlenmelerin % 95'i özkıyım amaçlı gerçekleşir (8). Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır (8). Ülkemizde acile başvuruların % 0.5-1.57'sini zehirlenmeler oluşturur (9).

2.3. Zehirlenmelere Yaklaşım:

Zehirlenmeler, acile başvuran hastalarda açıklanamayan bilinç bulanıklığı, aritmi, asidoz ve göğüs ağrısı durumlarında akla getirilmelidir. Zehirlenmelerde tedavi, erken dönemde toksinin vücut dışına atılması, emiliminin engellenmesi ve antidot uygulamasını içerirken daha geç dönemde ise, toksin emiliminin azaltılması ve destek tedaviden ibarettir. Zehirlenmeye maruz kalan hastalar maruz kaldıkları toksin ve klinik durumuna göre gözlem altına alınmalı gerekirse hospitalize edilmelidir. Zehirlenmeye neden olan toksinlerin tanınması ve sınıflandırılmasıyla panzehir yapımı geliştirilmeye başlanmıştır. Zehirlenmeler gelişme süresine göre akut, subakut ve kronik olarak

sınıflandırılabilirler. Acil serviste görülen zehirlenmelerin çok büyük çoğunluğu, akut zehirlenmelerdir. Acil servis çalışanları zehirlenmeler konusunda donanımlı bilgiye sahip olmalı, çalıştıkları merkezin monitorizasyon, yoğun bakım imkanları yeterli olmalı, gerekli antidotlar hazır bulunmalıdır (10). İlk müdahale ABC ile başlar. Bu amaçla havayolu, solunum ve dolaşım hızlıca değerlendirilir. Solunum ve dolaşım sorunu varsa, önce bunların tedavisi yapılır. Öykü genellikle hasta yakınlarından kolaylıkla alınabilir. Hastanın yanında bulunan, boş ya da dolu bütün ilaç kutularının, getirilmesi istenmelidir. Bunlar sayesinde hangi ilaçtan ne kadar almış olduğu öğrenilmeye çalışılmalıdır. Özellikle ilaç dozları yapılacak spesifik tedavi kararında oldukça önemli olduğundan doğru biçimde öğrenilmeye çalışılması oldukça önemlidir. Fizik muayenede vital bulgular kontrol edilmelidir. Bazı kokular zehirlenmenin etkeni hakkında bilgi verebilir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Zehirlenmelerde Özel Kokular (11).

Koku	Etken
Armut	Kloral hidrat, paraldehid
Acı badem	Siyanür
Sarımsak	Arsenik, organofosfatlı böcek öldürücüler, talyum
Çürük yumurta	Hidrojen sülfür
Çam	Metil salisilat

Fizik muayenede ayrıca ayrıntılı bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Santral sinir sistemini (SSS) etkileyen ilaçlar ile olan zehirlenmelerde, nörolojik tabloda bozukluk saptanabilir. Bazı ilaçlar pupil çapında büyüme ya da küçülme meydana getirerek etki yaparlar. Pupil çapında değişikliklere neden olan önemli ajanlar, **Tablo 2**'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Pupil Çapında Değişiklik Yapan Zehirlenme Etkenleri (12).

Miyozis	Midriazis
Sempatolitikler Klonidin, opiyatlar Kolinerjikler Organofosfatlı ve karbamatlı böcek öldürücüler, nikotin, fizostigmin, pilokarpin Diğerleri Barbitüratlar, etanol, izopropanol, fensiklidin, sedatif hipnotikler	Sempatomimetikler Amfetamin, kokain, dopamin, LSD, MAO inhibitörleri, nikotin Antikolinerjikler Trisiklik antidepresanlar

Nörolojik muayenede kas tonusu, tremor ve fasikülasyonlar özellikle SSS etkili ajanlarla olan zehirlenmeler hakkında fikir verebilir. Bazı ilaç zehirlenmeleri, toksik sendrom denilen bazı özel klinik tablolarla gelebilirler. Bu durum özellikle çocuk hastalarda etkenin bilinmediği veya hemen tespit edilemediği durumlar hakkında fikir verebilir. Toksik sendromlara en iyi örnek olabilen sempatomimetik toksik sendroma kokain, amfetamin gibi maddeler sebep olabilir. Bu sendromda hastalar genellikle huzursuz ve ajitedir. Taşikardi, hipertansiyon, taşipne, hipertermi görülür. Pupiller geniş, barsak sesleri artmıştır. Kolinerjik toksik sendrom ise, organofosfat maruziyeti ile gelişebilir. Bulantı kusmaya, hipersalivasyon, miyozis, bradikardi ve hipotansiyon eşlik eder. Opioidlerle olan toksik sendromda, pupillerin oldukça küçük olduğu pinpoint pupil tablosu görülür. Burada bradikardiye hafif hipertansiyon eşlik eder. Beraberinde hipoventilasyon ve hipotermi görülür. Antikolinerjik toksik sendrom atropin, skapolamin ve antihistaminik ilaçlarla gelişen zehirlenmelerde görülür. Hastalarda hipertansiyon, taşikardi, bilinç bozukluğu ve hipertermi vardır (13).

2.4. Zehirlenmelerde Laboratuvar Ölçümleri:

Zehirlenmelerde etkenin tespit edilebildiği durumlarda laboratuvar ölçümü nadiren gereklidir. Ancak etkenin tespit edilemediği durumlarda veya zehirlenme şiddetinin anlaşılabilmesi için laboratuvar yöntemlerine başvurulabilir. Yani laboratuvar ölçümleri iki şekilde yapılır; birincisi tarama şeklinde hangi ilacın alındığını öğrenmek

amacıyla, ikincisi ise hangi ilacın alındığı bilinen durumlarda alınan ilacın kandaki düzeyinin tayini için ölçüm yapılır. Bu ölçümler zehirlenmenin ne şiddette seyredeceği ve uygulanacak tedavinin ne kadar agresif yapılması gerektiği hakkında fikir verebilir. Günümüzde kanda düzeyi tayin edilebilen başlıca ilaçlar parasetamol, fenobarbital, karbamazepin, lityum, digoksin, demir, amitriptilin ve alkoldür.

Zehirlenmelerde, laboratuvar toksin düzeyi tayini dışında daha çok kan biyokimyası, hemogram, PT, PTT ve kan gazları ölçümü amacıyla kullanılır. Biyokimyasal tetkiklerden zehirlenmenin erken aşamasında en yararlı bilgiyi kan şekeri ölçümü verir. Çünkü alkol, beta bloker ve oral antidiyabetikler gibi bir çok ilaç zehirlenmesinde hipoglisemi görülür. Serum elektrolitleri, üre, kreatinin ve transaminazları genellikle zehirlenmenin ilerleyen dönemlerinde bozulma gösterebilir. Ancak zehirlenmeye bağlı organ hasarı gelişiminde takibi elzem olan parametrelerdir. Kan gazı ölçümünde bir çok zehirlenmede metabolik asidoz görülür. Anyon açığına göre maruz kalınan toksin tahmin edilebilir. Metabolik alkaloz genellikle aşırı kusma veya mide irrigasyonuna bağlıdır. Respiratuvar asidoz sedatif hipnotik ilaç zehirlenmelerinde sık görülür. Respiratuvar alkaloz ise başlıca salisilat zehirlenmesinin önemli bir belirtisidir.

2.5. Zehirlenmelerde Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi bir çok acil kardiyak durumda kullanıldığı gibi, ilaç zehirlenmelerinin kardiyak komplikasyonlarının tespitinde, takibinde ve de bazı ilaçlarda tedaviye yönlendirmede de başarıyla kullanılmaktadır. Özellikle hayati risk oluşturabilecek aritmilerin erken tayini ve tedavisi için başvuru anında çekilmeli, alınan ajana bağlı olarak gerekirse periyodik aralıklarla tekrarlanmalıdır. Zehirlenmelerde elektrokardiyografi bulguları alınan maddeye bağlı değişebilir. Bradikardi ve bloklar genellikle antiaritmik, antihipertansif, antidepresan ve antikolinergiklerle olan zehirlenmelerde görülürken taşikardi, kokain, kafein, epinefrin, teofilin, alkol, atropin ve trisiklik antidepresanlara bağlı zehirlenmelerde görülür. Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, organofosfor, lityum ve antihistaminiklere bağlı gelişen zehirlenmelerde, geniş QRS veya geniş QT aralığı görülebilir.

2.6. Zehirlenmelerde Genel Tedavi Metodları:

Zehirlenmelerde tedavinin amacı erken dönemde toksinin vücut dışına atılması, emiliminin engellenmesi ve antidot uygulamasını içerirken, daha geç dönemde ise toksin eliminasyonunun artırılması ve destek tedaviden ibarettir (14).

2.6.1. Dekontaminasyon:

Organofosfat veya diğer gazlarla oluşmuş zehirlenmelerde hastanın giysileri tamamen çıkarılarak olası kontaminasyon sonlandırılır, vücudu bol su ve sabunla temizlenir. Göze maruziyet söz konusu ise bol izotonikle göz yıkanır.

Gastrointestinal sistem yoluyla alınan maddelere karşı yapılan dekontaminasyon kusturma, orogastik lavaj veya tüm barsak irrigasyonu şeklinde üç yolla yapılır. Kusturma amacıyla ipeka şurubu kullanılabilir. Çocuklarda 15 ml erişkinlerde 30 ml kullanılır. Yarım saat içinde kusma meydana gelmezse doz tekrarlanır (11).

İpeka şurubu ile sonuç alınmadığında kusturucu olarak apomorfine hidroklorür 0.1 mg/kg dozda intramusküler uygulanır. Narkotik analjezik veya uyku ilacı gibi SSS'ni deprese edici ilaçlarla olan zehirlenmelerde apomorfine enjeksiyonu tehlikeli olabilir (15). Kusturmanın bilinç bozukluğu ve kostik madde zehirlenmelerinde kontrendike olduğu unutulmamalıdır (14).

Orogastrik lavaj özellikle ilk bir saat içerisinde gelen zehirlenmelerde kullanılır. Özellikle aspirin, parasetamol, digoksin, trisiklik antidepresan, metanol, etilen glikol, fenobarbital, teofilin gibi hayati tehlike oluşturabilecek zehirlenmelerde kullanılmalıdır (16). Orogastrik lavaj için erişkinlerde 36 - 40 frenchlik (F), çocuklarda 22 F - 24 F'lik tüp kullanılır. Lavaj gastrik içeriğinin duodenuma itilmesini engellemek için az miktarlarda sıvıyla yapılmalıdır. Bu miktar genellikle erişkinlerde 200-300 mL, çocuklarda ise 10 mL/kg'dır (14).

Lavajda verilen sıvı kadar sıvı geri çekilmelidir. Gelen atık sıvı tamamen temizlenip berraklaşana kadar lavaja devam edilir. Kostik madde alımı veya hidrokarbon gibi gazlarla olan zehirlenmelerde lavaj kontrendikedir. Özefageal yırtık, tüpün trakea içine yerleştirilmesi ve pulmoner aspirasyonlar orogastrik lavaja bağlı gelişebilecek komplikasyonlardır (17).

Tüm barsak irrigasyonu rutin uygulanmaz. Çok sayıda zehirli madde alımında, devamlı ya da geç salınımlı ilaçlar, demir, lityum ve kurşun gibi aktif kömürün bağlayamadığı toksinlere bağlı olan zehirlenmelerde etkili olabilir. Genellikle polietilen

glükol solüsyonunun nazogastrik tüpten verilmesiyle uygulanır. Rektumdan temiz sıvı gelinceye kadar 500 ml/saat şeklinde verilir. Uyumlu hastalarda solüsyon oral yoldan da verilebilir. Tüm barsak irrigasyonunda havayolu güvenliğine dikkat edilmeli, gastrointestinal fonksiyonun normal olduğundan emin olunmalıdır (18).

2.6.2. Aktif Kömür Uygulaması:

Barsakta toksinin bağlanarak emiliminin engellenmesi ya da azaltılmasına yönelik uygulanan tedavi metodudur. Genellikle orogastrik lavajla birlikte uygulanır. Beraberinde sorbitol, magnezyum gibi katartiklerle birlikte veya tek başına uygulanır. Aktif kömür siyah renkli kokusuz ve tatsızdır. Genellikle su veya meyve suyu içinde ağız yoluyla içirilerek uygulanır. En az 1:4 oranında seyreltilmelidir. İçemeyen hastalarda nazogastrik yolla da verilebilir. Toksinin dozu biliniyorsa 1/10 oranında uygulanır doz bilinmiyorsa kilogram başına 1 gr olarak verilebilir. Ülkemizde 50 gr'lık "Char-flo" isimli aktif kömür preparatları bulunmaktadır. Aktif kömür, demir sülfat, siyanür, kostik alkaliler, ağır metaller, lityum, pestisit ve alkol zehirlenmelerinin tedavisinde etkisizdir. Özefagusta yanık ve perforasyon şüphesi nedeniyle acil gastroskopi yapılacak hastalara aktif kömür verilmemelidir (11). Bazı zehirlenmelerde tekrarlayan dozlarda aktif kömür uygulaması gerekebilir. Tekrarlayan dozlarda uygulanan aktif kömür dozu yarıya indirilebilir (19).

2.6.3. Toksin Eliminasyonun Artırılması

2.6.3.1. İdrar Alkalizasyonu ve Zorlu Diürez

Fenobarbital, klorpropamid, salisilat, metotreksat gibi ilaçlarla olan zehirlenmelerde etkilidir (20). İdrar alkalizasyonu, sodyum bikarbonatın 1 - 2 mEq/kg intravenöz (IV) bolus veya 1 saatte 3 - 4 mEq/kg IV infüzyon şeklinde verilmesiyle gerçekleştirilir. İdrar pH'sının 7.5 - 8.5 arasında tutulması hedeflenir. Periyodik aralıklarla idrar pH'sı takip edilerek ihtiyaca göre aralıklı veya sürekli bikarbonat infüzyonu yapılır. İdrar alkalizasyonuna bağlı hiponatremi, hiperkalemi ve kalp yetmezliği gelişebileceğinden dolayı yaşlı ve kardiyak sorunları olan hastalarda pek tercih edilmez (21).

Böbrek yoluyla atılımı gerçekleşen maddelerle zehirlenmelerde zorlu diürez kullanılabilir. Hastaya günlük sıvı ihtiyacından daha fazla sıvı yüklenir (3 - 8 ml/kg/saat idrar çıkışı olacak şekilde). Klorofenoksi herbisidlerle olan zehirlenmelerde idrar

alkalinizasyonu ile birlikte zorlu diürez önerilmektedir (İdrar çıkışı 600 ml/saat olacak şekilde).

2.6.4. Antidotlar:

Antidotlar toksinin etkisini önleyen veya ortadan kaldıran fizyolojik veya kimyasal maddelerdir. Az sayıda toksine karşı antidot bulunmaktadır. Belli başlı klinik pratikte kullanılan antidotlar aşağıda verilmiştir (22) (**Tablo 3**).

Antidot tedavisi basit ucuz ve yan etkisi az olduğundan dolayı nedeni anlaşılabilen bilinç bozukluklarında oksijen, glukoz, naloksan ve tiamin ampirik olarak uygulanabilir (14).

2.6.5. Ekstrakorporal Tedavi Yöntemleri:

Diyaliz, hemoperfüzyon, kan değişimi ve plazmaferez gibi yöntemlerdir. Diğer yöntemlere cevap vermeyen veya ciddi düzeyde toksisite gelişen hastalarda önerilmektedir. Özellikle ekstrakorporal yöntemlerle temizlenebileceği bilinen maddelerle oluşan zehirlenmelerde tercih edilir. Genellikle ilk tedavi metodlarına rağmen kötüleşme olan hastalarda tercih edilirken bazı hastalarda öncelikli tedavi metodu olarak düşünülmelidir. Bu hastalar böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olmayan hastalar, bebek veya ileri yaş grubu hastalar ve ciddi komorbid hastalıkları olanlardır (21). Klinik pratikte ekstrakorporal tedavi en çok metanol, etanol, etilen glikol, organofosfor, mantar, lityum, parasetamol, fenitoin, fenobarbital, trisiklik antidepressanlar, valproik asit ve amlodipin zehirlenmelerinde kullanılmaktadır (23).

Tablo 3. Belli Başlı Antidotlar ve Kullanımları (22).

Antidot	Doz	Endikasyon
Asetilsistein	140 mg/kg po yükleme, ardından her 4 saatte bir 17 kez 70 mg/kg po veya 150 mg/kg 60 dakikada IV yükleme, ardından 4 saatte 50 mg/kg İV, sonra 16 saatte 100 mg/kg IV	Asetaminofen
Aktif kömür	50 - 100 mg	Zehirlenmelerin çoğunda
% 10'luk kalsiyum klorid (27.2 mg/mL elementer kalsiyum)	10 mL İV	Kalsiyum kanal blokerleri
% 10'luk kalsiyum glukonat (9 mg/mL elementer kalsiyum)	10 - 30 mL İV	Hipermagnezemi Hipokalsemi
Dekstroz (Glukoz)	1 g/kg İV	İnsulin Oral hipoglisemikler
Etanol (IV kullanım için % 10'luk)	10 mL/kg 30 dakikada IV, sonra 1.2 mL/kg/s	Etilen glikol Metanol
Fomepizol	15 mg/kg IV, sonra 10 mg/kg 12 saatte bir	Metanol Etilen glikol
Flumazenil	0.2 mg IV	Benzodiazepinler
Glukagon	3 - 10 mg IV	Kalsiyum kanal blokerleri Beta blokerler
Nalokson	İhtiyaç oldukça Genel başlangıç dozu 0.4 - 2.0 mg IV	Opioid Klonidin
Pralidoksim (2-PAM)	1- 2 g IV 5 - 10 dakikada, ardından 500 mg/s infüzyon	Kolinergik ajanlar
Sodyum bikarbonat	1-2 mEq IV bolus, ardından 2 mEq/kg/s IV infüzyon	Sodyum kanal blokerleri İdrar alkalinizasyonu
Tiamin	100 mg IV	Wernicke sendromu

2.7. Beta Bloker İlaç Zehirlenmeleri:

2.7.1. Epidemiyoloji:

Beta blokerler, çeşitli kardiyovasküler, nörolojik, endokrin, oftalmolojik ve psikiyatrik hastaların tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Yaygın kullanımları nedeniyle kaza ile ve kasıtlı toksisitesi sıktır. Tüm kardiyovasküler ajanlara maruziyetler arasında beta bloker maruziyetleri zehir merkezi aramalarının başta gelen

nedeni olmuştur ve bu sınıfta ciddi toksisite ve mortalitenin nedeni olarak ilk üç arasında yer almıştır (24).

2.7.2. Farmakoloji:

Beta adrenerjik reseptörler vücutta birçok dokuda bulunur ve glikoprotein yapısındadır. En az üç beta adrenerjik reseptör alt tipi tanımlanmıştır. Bu reseptörler kardiyak aktivite ve vasküler tonusu ayarlayarak kardiyovasküler fizyolojide kritik rol oynarlar (24) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Beta Adrenerjik Reseptörlerin Yerleri ve Etkinliği.

Beta Reseptör Tipi	Yeri	Agonizma	Antagonizma
β1	Miyokard	İnotropiyi artırır Kronotropiyi artırır	İnotropiyi azaltır Kronotropiyi azaltır
	Böbrek	Renin salınımını stimüle eder	Renin salınımını inhibe eder
	Göz	Humor aköz üretimini stimüle eder	Humor aköz üretimini inhibe eder
β2	Bronşiyal Düz Kas	Bronkodilatasyona neden olur	Bronkospazma neden olur
	Viseral Düz Kas	Uterusu gevşetir İleusa neden olur	
	İskelet kası	Kontraksiyon gücünü artırır	
		Glikojenolizisi stimüle eder	
	Karaciğer	Glikojenoliz ve glikoneogenezi stimüle eder.	Glikojenoliz ve glikoneogenezi inhibe eder
Vasküler	Vazodilatasyon	Vazokonstriksiyon	
β3	Yağ Dokusu	Lipolizi stimüle eder	Lipolizi inhibe eder
	İskelet kası	Termogenezi stimüle eder	Termogenezi inhibe eder

Beta blokerler hücre içine kalsiyum girişini azaltarak miyosit aktivitesini ve vasküler düz kas kontraksiyonunu ayarlar. Terapötik dozda hasarlı miyokardın yaptığı işi azaltır. Ancak aşırı dozda beta blokajı, bradikardi, kontraktilite azalması, hipotansiyon ile pompa yetmezliğinin derinleşmesine neden olur (25). Beta blokerlerin farmakolojik özellikleri etki spektrumlarını, ilaç yan etkilerini ve toksisitelerini belirler. Bu özellikler reseptör seçiciliğini, sodyum kanal blokajını, yağda çözünürlüğünü, proteine bağlanmasını ve kısmi agonist aktiviteyi içermektedir (24) (**Tablo 5**).

Asebutolol, karteolol, oxprenolol, pindolol, penbutololün beta adrenerjik reseptörlerde potansiyel agonist etki yaptıkları ve intrinsik sempatomimetik aktiviteyi artırdığı söylenmektedir. Bu ilaçlar, yatkın hastalarda beta blokerlerle oluşan kalp hızındaki düşmeyi önleyebilirler.

Hızlı sodyum kanallarını bloke eden beta adrenerjik antagonistlerin membran stabilizasyon etkileri mevcuttur. Aşırı dozda sodyum kanal blokajı sonucu QRS genişlemesi ve hipotansiyon meydana gelebilir. Beta blokerlerden propranololün sodyum kanal blokajı güçlüyken, asebutololün azdır, karvedilol, esmolol, labetolol, metoprolol, pindololün muhtemeldir (24).

Propranololün yağda çözünürlüğü fazla olduğundan kan beyin bariyerini rahatlıkla geçerek beyin dokusunda yüksek konsantrasyona ulaşır. Bu durum propranolol zehirlenmesinde mental durumun inhibisyonu, nöbet ve koma gibi belirtilere neden olabilir (26).

Labetolol beta bloker etkisinin yanı sıra aynı zamanda alfa-adrenerjik reseptör antagonistidir ve tedavi sonucu hipotansiyona neden olabilir. Beta blokerlerin glikojenoliz ve glikoneogenezi inhibe ederek hipoglisemiye eğilim oluşturması teorik olarak üzerinde durulan bir toksisite olmasına rağmen pratikte nadir gözlenen bir durumdur (18).

2.7.3. Beta Bloker Zehirlenmelerinde Klinik Bulgular:

Beta bloker zehirlenmelerinde ortaya çıkan bulgular ilaçların salınım süresiyle ilişkilidir. Normal salınımlı beta blokerlerin emilimi ortalama 2-4 saatte pik yaparken, yavaş salınımlı beta blokerlerde etkilerin ortaya çıkması genelde 6 saatten uzun sürer (27). Eğer eş zamanlı opioid ve antikolinergik gibi emilimi geciktiren ilaç alımı da varsa bu durum belirtilerin geç ortaya çıkmasına eden olabilir. Beta bloker zehirlenmesi başlıca kardiyak, santral sinir sistemi ve respiratuar sisteme ait belirtilerle kendini gösterir.

Tablo 5. Beta Adrenerjik Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri (24).

Ajan	Adrenerjik Reseptör Antagonizması	Lipofilisite	Parsiyel Agonizma	Protein Bağlama (%)	Sodyum Kanal Blokajı	Dağılım Hacmi (L/kg)
Asebutalol	$\beta 1$	Zayıf ila orta	+	25	+	1.6-3.0
Atenolol	$\beta 1$	Zayıf	-	6-16	-	0.6-1.1
Betaksolol	$\beta 1$	Yüksek	-	55	+ -	4.9-9.8
Bisoprolol	$\beta 1$	Orta	-	30-40	-	2.7-3.7
Karvedilol	$\alpha 1$ $\beta 1$ $\beta 2$	Yüksek	-	> 95	+ -	1.5-2.0
Esmolol	$\beta 1$	Zayıf	+ -	55	+ -	3.4
Labetolol	$\alpha 1$ $\beta 1$ $\beta 2$	Zayıf	+ -	50	+ -	5.1-9.4
Metoprolol	$\beta 1$	Orta	-	12	+ -	5.6
Nadolol	$\beta 1$ $\beta 2$	Zayıf	-	30	-	1.8-2.0
Nebivilol	$\beta 1$	Yüksek	-	98	-	10-40
Oksprenolol	$\beta 1$ $\beta 2$	Orta	+	80	+	1.2
Pindolol	$\beta 1$ $\beta 2$	Orta	++	40-60	+ -	1.2-2.0
Penbutolol	$\beta 1$ $\beta 2$	Yüksek	+	80-98	-	0.5
Propranolol	$\beta 1$ $\beta 2$	Yüksek	-	> 90	++	3.4-6.0
Sotalol	$\beta 1$ $\beta 2$	Zayıf	-	Minimal	-	0.23-0.7
Timolol	$\beta 1$ $\beta 2$	Zayıf ile orta	-	10-60	-	1.3-3.6

Kısaltmalar: + = az aktivite; ++ = güçlü aktivite; ± = muhtemel aktivite; - = aktivite yok

Kardiyak toksisite: En önemli kardiyak toksisite bradikardi ve şok iken hastalarda hipotansiyon da görülebilir. Sinüs nodu baskılanması ve ileti anormalliklerine bağlı bloklar ve ventriküler ritm bozuklukları görülebilir. Beta bloker maruziyeti olan hastaların genellikle % 10'undan daha azı kardiyak olarak semptomatik olurlar. Sotalol, doza bağımlı olarak EKG'de QT uzaması, "Torsade de Pointes" ve ventrikül fibrilasyonu oluşturur (28). Bunun yanı sıra "Brugada Paterni" gibi aritmilerin de beta bloker zehirlenmesi sırasında tetiklenebildiği bildirilmiştir (29).

Santral Sinir Sistemi Toksikitesi: Beyinde sodyum kanalı antagonizmasına bağlı olarak konvülsiyonlar görülebilir. Mental durumun baskılanması ise çoğunlukla perfüzyon eksikliğine bağlı oluşan hipoksiye sekonder ortaya çıkan bir durumdur. Propranolol gibi lipofilik beta blokerler, daha fazla nörolojik toksisiteye neden olurlar (18, 26).

Solunum Sistemi Toksikitesi: Solunum sisteminde görülen en önemli toksisite bronkospazmdir. Bronkospazm non selektif beta blokerlerin bronşiyal düz kas üzerine olan antagonistik etkisine bağlıdır (24). Selektif beta blokerlerle de yüksek dozlarda β_1 selektivite ortadan kalktığı için bronkospazm görülebilir. Özellikle astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkospazm daha sık görülür.

Nadir bulgular da görülebilir. Bir olgu bildiriminde propranolole bağlı temporomandibuler eklem dislokasyonu rapor edilmiştir (30).

2.7.4. Beta bloker zehirlenmesinin tanısı

Zehirlenmenin tanısı hastadan alınan öykü ile konulur. Ya kazara ya da bilinçli olarak yüksek doz ilaç alımı mevcuttur. Ritm bozukluklarını tanımak için, EKG çekilmelidir. Şok olgularında ekokardiyografi uygulanması miyokardiyal fonksiyonları değerlendirmede yararlıdır. Laboratuvar testleri böbrek fonksiyonları, glukoz düzeyi, elektrolitler ve asit baz dengesini monitorize etmek için yapılır. Ciddi olgularda santral venöz kateterizasyonu gerekebilir. Spesifik beta bloker ilaç seviyeleri toksisite derecesiyle korelasyon göstermediğinden akut tedavi yönetiminde pek fayda sağlamaz ve genellikle gereksizdir. Ancak metoprolol, labetolol ve propranolol tanımlayıcı toksikoloji tarama testlerinde saptanabilir (31). Beta blokerlerin toksik dozları **Tablo 6'** da yer almaktadır.

Tablo 6. Beta Reseptör Blokörlerinin Eşik Zehirlenme Dozları.

İlaç	Yetişkin (mg)	Çocuk (mg/kg)
Asebutolol	> 600	> 12
Atenolol	> 200	> 2
Karvedilol	> 50	> 0.5
Labetolol	> 400	> 20
Metoprolol	> 400	> 2.5
Nadolol	> 320	> 2.5
Propranolol	> 240	> 4
Sotalol	> 160	> 4
Timolol	> 30	Güvenli dozu yok

2.7.5. Beta Bloker Zehirlenmesinin Tedavisi:

2.7.5.1. Genel yaklaşım:

Öncelikle hastalar uygun monitorizasyonla yoğun bakım ünitelerine alınmalıdır. Havayolu açık tutulur, gerekirse solunum desteği yapılır. Bronkospazm varsa bronkodilatatörler verilir (31). Entübasyon gereksinimi olan hastalarda sedasyon için kullanılan ilaçlar hipotansiyonu kötüleştirebileceğinden dolayı dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (14).

2.7.5.2. Dekontaminasyon:

Gastrointestinal dekontaminasyon faydası tartışmalı olmakla birlikte ciddi toksisite riski durumunda gözönünde bulundurulmalıdır. Aktif kömürün iki saat içinde uygulanması özellikle yavaş salımlı ilaçlara bağlı zehirlenmelerde belirgin olmak üzere faydalıdır (32). Mide lavajı rutin önerilmemekle birlikte hayatı tehdit edici durumlarda düşünülebilir (26). Yavaş salımlı beta blokerlerin yüksek dozlarda alımı halinde tüm barsak irrigasyonu düşünülebilir (18).

2.7.5.3. Farmakolojik Tedavi:

İlaç tedavisi miyokard kontraktilesini artırarak ve/veya kalp hızını yükselterek yeniden organ perfüzyonunu düzeltmeye yöneliktir (26). Bu amaçla sıvı replasmanı, glukagon, adrenerjik agonistler, insülin, kalsiyum ve fosfodiesteraz inhibitörleri

kullanılabilir (33). Ayrıca hemodiyaliz, kalp pili, aortik balon pompası gibi agresif yöntemler ihtiyaç halinde bu tedavilerle eş zamanlı kullanılabilir.

Glukagon: Beta blokerlere bağlı bradikardi ve hipotansiyon tedavisinde ilk tercih edilen ajandır (34). Etkisini miyokardiyal adenilat siklazı aktive ederek gösterir (35). İntravenöz uygulanır, etkisi 1 - 2 dakikada başlar, 5 - 7 dakikada pik yapar, 10 - 15 dakikada sona erer. Etki süresi kısa olduğu için devamlı infüzyon gerekir. İnfüzyon dozu 0.05 - 0.15 mg/kg bolus sonrası 1 - 10 mg/saat dozdan devamlı infüzyon olarak devam edilir (36). İlaç dozu semptomlar düzeline kadar tekrarlanabilir. Belirli bir maksimum dozu yoktur. Ancak taşifilaksi nedeniyle çok uzun süre glukagon kullanımı uygun değildir. Glukagona bağlı en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır.

Adrenerjik Reseptör Agonistleri (Norepinefrin, dopamin, epinefrin, izoproterenol): Beta bloker zehirlenmesine bağlı hipotansiyon ve bradikardinin düzeltilmesinde en etkili farmakolojik ajanlardır. Norepinefrin en etkili adrenerjik reseptör agonistidir.

Hiperinsülinemi-Öglisemi Tedavisi: İlaça bağlı şokta insülinin yararları, karbonhidrat mekanizmasındaki rolünden kaynaklanmaktadır. Normal şartlarda miyositler yüksek enerjili fosfat ürünlerinin üretiminde substrat olarak yağ asidi kullanırlar. İlaça bağlı şok durumunda enerji kaynağı olarak yağ asitleri yerine karbonhidratlar tercih edilir. İnsülin stres anında miyokardın glukoz kullanımını kolaylaştırır. Hayvan çalışmalarında kardiyotonik etkisi ile insülinin kardiyak kontraktiletiyi artırdığı görülmüştür (37). Önerilen insülin dozu diyabet hastalarında uygulanan normal insülin dozundan çok daha fazladır (0.5 - 1 ünite/kg/saat) İnsülin tedavisinin en önemli yan etkileri beklendiği gibi hipoglisemi ve hipokalemidir. Hipoglisemiye karşın dinamik glukoz replasmanı yapılmalıdır (35). Potasyum replasmanı serum potasyum seviyesi 2.5 mmol/L altına düşmesi durumunda önerilir.

İntravenöz Lipid Emülsiyonu Tedavisi: Son yıllarda kullanılmaya uygulanmaya başlanan bir tedavidir (38). Lipid emülsiyonu uygulamasını açıklamaya yönelik iki hipotez vardır. Birincisi: Lipid infüzyonu plazma lipid fazını genişletir, yüksek oranda lipofilik olan toksinler etki yerlerinden ayrılarak sekestre olur. Lipitden zengin olmayan dokulara hızlandırılmış redistribüsyonu da toksinlerin taşınmasıyla ilişkili olabilir (39). İkinci mekanizma ise artmış miyokardiyal lipid metabolizmasında bolus serbest yağ asidi uygulamasıyla toksik ajanlarla ilişkili olan yağ asidi oksidasyonunun üstesinden

geldiğidir. Beta bloker intoksikasyonu ile hayvan modellerinde lipid emülsiyonu ile ilgili klinik deneyimler kısıtlıdır, lipofilitesi fazla olan ajanlarda faydalı olabileceği öngörülmektedir (40).

Atropin: Muskarinik bir bloker olan atropinin kullanılması zarar oluşturmayacak olsa da, beta bloker ile ilişkili bradikardi ve hipotansiyonun yönetiminde olması pek mümkün değildir (18).

Kalsiyum: Kalsiyum glukonat ve kalsiyum klorür olmak üzere IV uygulanan iki formu vardır. Teorik olarak pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etkileri nedeniyle kullanılabilirliği bilinmekle birlikte kanıt düzeyi yeterli değildir (41). İnsülin gibi yüksek dozlarda verilmesi önerilmektedir (%10'luk kalsiyum glukonat 0.6 mL/kg 5 - 10 dakikada, takiben 0.6 - 1.5 mL/saat devamlı infüzyon veya eşit dozda % 10'luk kalsiyum klorür 0.2 mL/kg 5 - 10 dakikada santral yoldan, takiben 0.2 - 0.5 mL/kg/saat devamlı infüzyon şeklindedir).

Fosfodiesteraz İnhibitörleri (inamrinon, milrinon, enoksimon): Etki mekanizması siklik adenozin monofosfatın (cAMP) yıkımını inhibe ederek hücre içi kalsiyum artışına sebep olurlar (37). Glukagona üstünlükleri olmadığından dolayı glukagon olmaması durumunda alternatif olarak kullanılabilirler.

Sodyum Bikarbonat: Asidoz ve geniş QRS aralıklı ritm bozukluklarının tedavisinde kullanılır. Trisiklik antidepresan intoksikasyonunda kullanıldığı gibi 1 - 2 mEq/kg dozda verilir (31).

Kalp Pili: En fazla torsades de pointes tedavisinde yararlıdır (25).

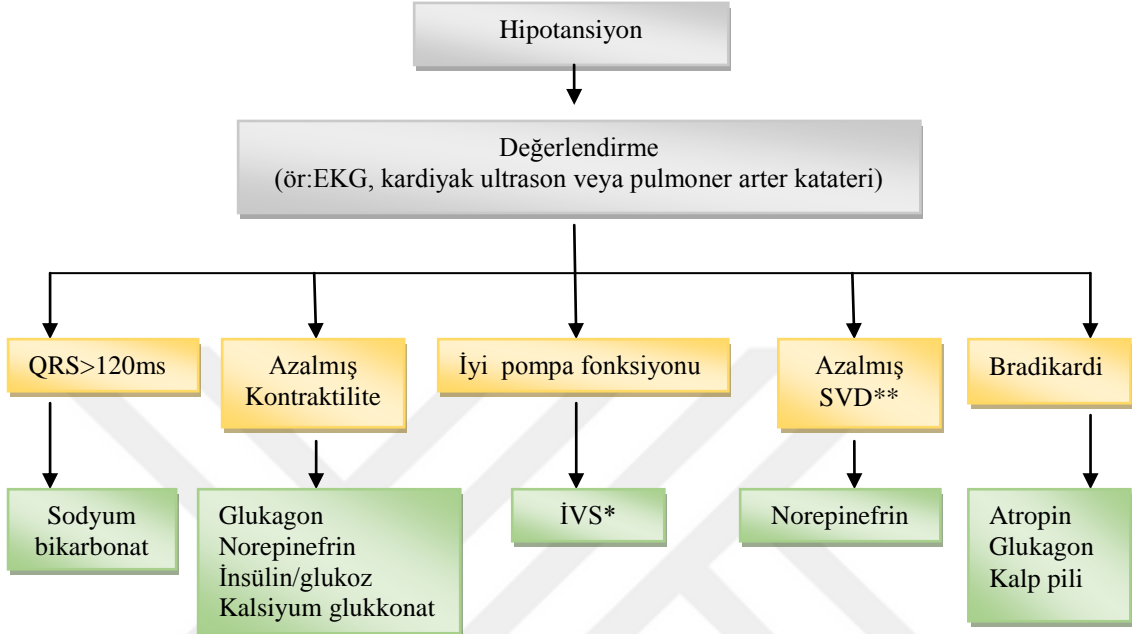
Hemodiyaliz: Beta blokerlerin yüksek oranda proteine bağlanması ve yağda çözünürlüğünün yüksek olmasının yanı sıra dağılım hacimlerinin geniş olmasından dolayı hemodiyalizin faydası oldukça kısıtlıdır. Bununla birlikte asebutolol, atenolol, nadolol ve sotalol düşük oranda proteine bağlı olmaları, suda çözünmeleri ve dağılım hacimlerinin daha az olması nedeniyle hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaya uygun olabilirler.

İntraaortik Balon Pompası: Tüm tedavilere rağmen düzelmeyen kardiyojenik şokun tedavisinde kullanılır (42).

Ekstrakorporeal Yaşam Desteği: Kardiyoaktif ilaçlarla (trisiklik antidepresanlar, propranolol, digoksin, flekainid, mepirolguin, verapamil ve benzodiyazepinler gibi) intoksikasyon sonucu gelişen, tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliğinde

ekstrakorporeal membran oksijenasyonu uygulamasının başarılı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (43,44).

Beta bloker toksisitesinde yönetim stratejileri **Şekil 1**'deki gibidir (24).



Şekil 1. β -bloker toksisitesinde yönetim stratejileri.

*= İntravönez sıvılar; **= sistemik vasküler direnç.

Özet olarak beta bloker zehirlenmesinin tek ve kesin etkili bir tedavisi yoktur. Hastanın ihtiyacına göre bir çok tedavinin kombinasyonu gerekebilir. Tedavide esas amaç hemodinamiyi düzeltmek ve organ perfüzyonunu sağlamaktır.

Takip: Bilinç seviyesinde bozukluk gelişen, bradikardi ve diğer ileti bozuklukları olan hastalar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Uzun etkili beta bloker alan hastalarda belirtiler geç dönemde ortaya çıkabileceğinden dolayı hastanede yatırılarak monitorizasyon altında izlenmelidir. Normal salınımlı beta bloker zehirlenmelerinde ise asemptomatik olan hastalar 6 saat takip süresi sonunda tıbbi açıdan güvenli kabul edilebilirler.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Yapmış olduğumuz tez çalışmasında 2008-2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Acil Servis Ünitesi'ne beta bloker zehirlenmesi tanısıyla başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. 18-80 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Tez çalışması için gerekli etik onay üniversitemiz etik kurulundan alındı. (OMU KAEK karar no: 2014/920).

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Ciddi kardiyak ritm bozukluğu olanlar,
- Ciddi renal ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
- Acil serviste takibi devam etmekteyken kendi isteğiyle ya da izinsiz hastaneyi terk eden hastalar,
- Dosya bilgileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tıbbi kayıt dosyaları incelendi. Hasta demografik bulguları olarak adı, cinsiyeti, yaşı, özgeçmişi, ek hastalıkları kaydedildi. Zehirlenmeyle ilgili hastanın aldığı beta bloker adı, adedi, dozajı, aldığı diğer ilaçların adı, dozajı, beraberinde varsa alkol alımı ve miktarı, ilaç alımı ile hastaneye başvuru süresi arasında geçen süre ve de hastanede kalış süreleri 24 saatten az, 24 - 48 saat, 48 - 72 saat ve 72 - 96 saat arası olarak gruplandırılıp kaydedildi. Ayrıca hastanın klinik bulgusu olup olmadığı, varsa hangi bulguları olduğu, bilinç durumu, solunumu, kan basıncı, kalp ritmi kaydedildi. Laboratuvar testlerinden tam kan sayımı, elektrolitleri, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT), protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), kan gazları kaydedildi. Kan şekerinin 50 mg/dl'nin altı hipoglisemi olarak kabul edildi. Tüm hastaların elektrokardiyogramları (EKG) değerlendirildi. Hastaların EKG'lerinden hızı, PR aralığı, QRS genişliği, QT mesafesi, düzeltilmiş QT süresi hesaplandı. Aritmi olup olmadığı değerlendirildi. PR aralığının 200 ms veya daha büyük olması birinci derece blok, QRS süresinin 100 ms veya daha büyük olması intraventriküler ileti gecikmesi ve de hastaların kalp hızına göre düzeltilmiş QT değerleri hesaplandığında 470 ms üzerindeki değerler uzamış QT kabul edildi (45).

Hastalar hastaneye başvuru anındaki kan basıncı değerlerine göre kategorilere ayrıldı. Buna göre sistolik kan basıncı:

- 90 mmHg altı değerler hipotansif
- 90 - 130 mmHg aralığı normotansif
- 130 mmHg üstü ise hipertansif kabul edildi (46).

Yine hastaneye başvuru esnasında ölçülen nabız sayımına göre:

- 60 atım/dakika altı değerler bradikardik
- 60 - 100 atım/dakika arası değerler normal
- 100 atım/dakika üstü değerler ise taşikardik olarak kabul edildi (45).

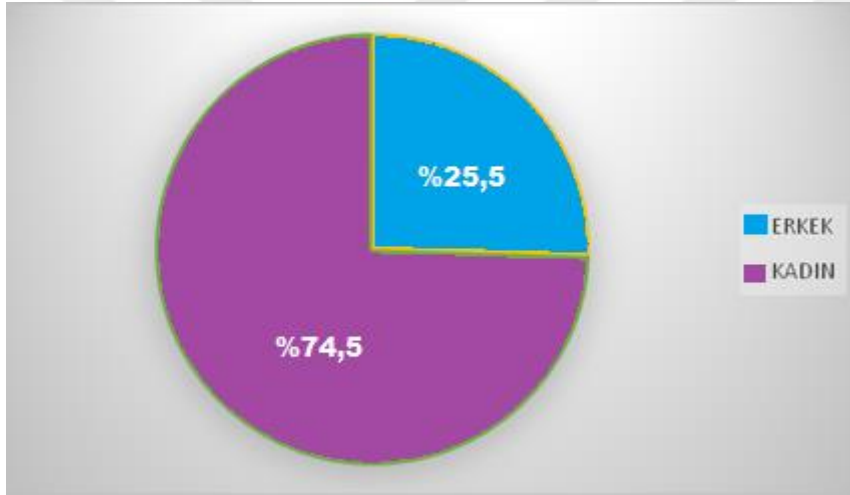
Hastaların mevcut kliniğine göre uygulanan tedavileri mide lavajı, aktif kömür, intravenöz sıvı, atropin, dopamin, glukagon olup, kaç hastaya hangi tedavi uygulandığı kayıt altına alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz:

Araştırma verileri SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows v.15.0) ile bilgisayar ortamına aktarıldı. IBM SPSS v.23 ile analiz edildi. Sürekli verilerin normallik testi Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan yöntemlerden Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman korelasyonu ile incelendi. Sonuçlar ortanca (min-mak), frekans ve yüzde olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yetişkin Acil Servisi'ne Ocak 2008-Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran toplam hasta sayısı 247.530 olup, bunların 4.100'ünü oran olarak % 1.66'sını zehirlenme olguları oluşturmakta idi. Zehirlenme olgularının içerisinde beta bloker zehirlenmesi oranı ise % 1.40 olarak tespit edildi. Beta bloker zehirlenme tanısı alan 57 hastanın 51 tanesi çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı bırakılan 6 hasta hastaneyi izinsiz terk veya tedaviyi reddetme nedeniyle tıbbi kayıtları eksik olan olgulardı. Hastaların 38'i (% 74.5) kadın, 13'ü (% 25.5) erkekti (**Şekil 2**).



Şekil 2. Hastaların Cinsiyet Dağılım Grafiği.

Tablo 7. Hastaların Cinsiyetine Göre Yaş Dağılımı.

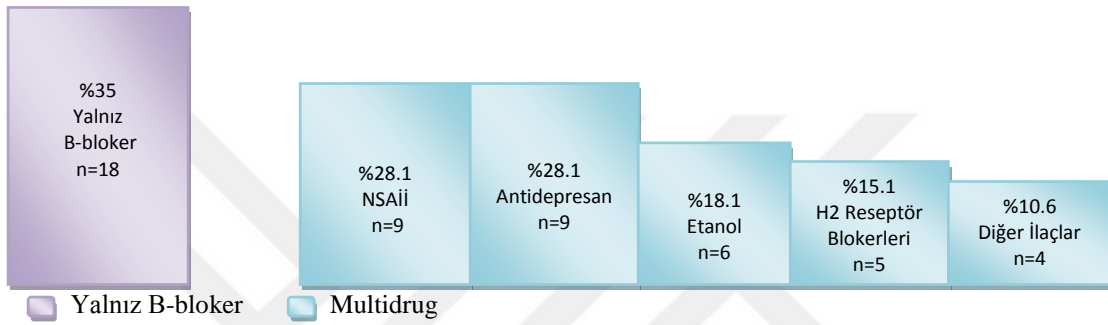
Yaş	Ortanca (min - mak)	Test İstatistiği	p değeri
Erkek	46.5 (19 - 70)	U = 148	0.056
Kadın	28 (18 - 72)		

U: Mann Withney U test istatistiği.

Hastalar cinsiyete göre yaşlarına ayrılarak değerlendirildiğinde erkeklerde yaş ortanca değeri 46.5 (19 - 70), kadınlarda ise 28 (18 - 72) olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre yaşlar arasında fark yoktur ($p = 0.056$) (**Tablo 7**). Hastaların ortalama hastaneye

ulaşma sürelerine bakıldığında ortalama 60 dakikada (15-780) hastaneye başvurmuşlardır.

Hastalar aldıkları ilaçlara göre incelendiğinde 18 (% 35) hasta yalnız beta bloker almışken, 33 (% 65) hasta ise birden fazla çeşit ilaç (multidrug) almıştı. (Şekil 3). Multidrug ilaçlar alan hastalar içinde en çok antidepresan (% 28.1), nonsteroid antienflamatuar (% 28.1), etanol (% 18.1), H₂ reseptör blokerleri (% 15.1) alımı vardı.



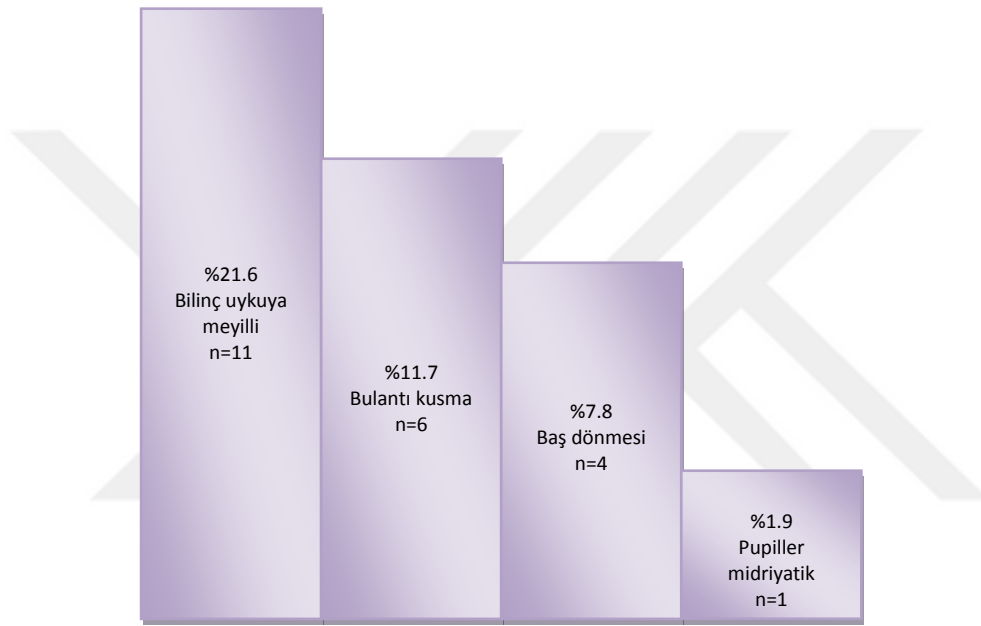
Şekil 3. Multidrug Alımı.

Hastalar aldıkları beta blokere göre sınıflandırıldığında 24 (% 47.1) hastanın propranolol, 20 (% 47.1) hastanın metoprolol, 4 (% 7.8) hastanın karvedilol, birer hastanın da bisoprolol, atenolol ve nebivolol aldığı görülmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Aldıkları Beta Blokerler.

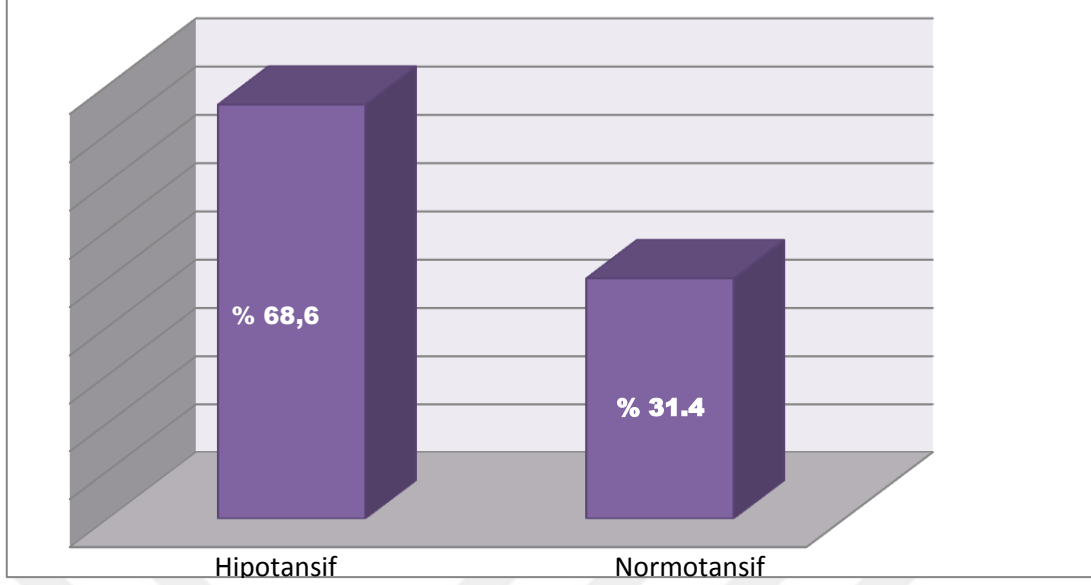
Etken madde	Frekans (n =)	Yüzde (%)
Propranolol	24	47.1
Metoprolol	20	39.2
Karvedilol	4	7.8
Bisoprolol	1	2
Atenolol	1	2
Nebivolol	1	2

Hastaların başvuru esnasında 19'unda (% 37.3) klinik bulgu varken, 32'sinde (% 62.7) klinik bulgu yoktu. En sık görülen klinik bulgu, bilincin uykuya meyilli olması idi. Başvuru esnasında bilinç durumuna göre hastalar incelendiğinde 40 (% 78.4)'ünün bilinci açık, (% 21.6) 11 hastanın ise bilinci uykuya meyilli idi. Klinik bulgusu olan hastalarda en sık görülen diğer klinik bulgular bulantı, kusma (% 11.7), baş dönmesi (% 7.8) ve idi. % 1.9 hastada ise pupiller midriyatikti. (**Şekil 4**).



Şekil 4. Hastaların Başvuru Anında Klinik Bulguları.

Hastaneye başvuru anında veya takipler sırasında kan basıncı değerleri 90/60 mmHg altında ölçülen hastalar hipotansif olarak kabul edildi. Hastaların 35'inde (% 68.6) hipotansiyon görülürken, 16'sında (% 31.4) hipotansiyon görülmedi (**Şekil 5**).



Şekil 5. Hastaların Kan Basıncı Durumları.

Hastaların aldıkları beta bloker dozu ile klinik bulgu arasındaki ilişki **Tablo 9'** da görülmektedir. Klinik bulgu varlığında beta bloker ortalama değeri 500 mg iken, klinik bulgu yokluğunda beta bloker ortalama değeri 625 mg'dır. Doz ile klinik bulgu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p = 0.389$).

Tablo 9. Klinik Bulgu ile Doz Arasındaki İlişki.

Klinik Bulgu	Beta bloker dozu (mg) Ortanca (min - mak)	Test İstatistiği	p değeri
Var	500 (25 - 2000)	U = 260	0.389
Yok	625 (50 - 2000)		

U: Mann Withney U test istatistiği.

Hastalarının EKG'lerinden yapılan ölçümlere göre ortalama kalp hızı 65, ortalama PR aralığı uzunluğu 168 ms, ortalama QRS genişliği 90 ms, ortalama QT mesafesi 396 ms, düzeltilmiş QTc süresi 410 ms idi (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hastaların EKG Bulguları.

	Ortanca (min - mak)
EKG Hızı	65 / dk (50 - 102)
PR Aralığı	168 ms (110 - 312)
QRS Genişliği	90 ms (70 - 172)
QT	396 ms (334 - 504)
QTC	410 ms (378 - 538)

Hastaların 26'sında (% 50.9) bradikardi görüldü. Bradikardi görülen hastaların ise % 61.5'i propranolol, % 23.07'si metoprolol, % 12.5'i karvedilol, % 6.25'i bisoprolol almıştı (**Tablo 11**). Propranolol alan 24 hastanın 15'de (% 62.5), metoprolol alan 20 hastanın 8'de (% 40), karvedilol alan 4 hastanın 2'de (% 50), bisoprolol alan 1 hastada (% 100) bradikardi gözlendi. İlaç alım miktarı ile bradikardi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$, $r = 0.451$).

Tablo 11. Bradikardiye yol açan etken ve dozu.

Etken Madde	Doz (mg)	Kalp Hızı < 60 atım/dk	Ek Alınan İlaçlar
Propranolol	400	54	-
Propranolol	400	57	Levetirasetam
Propranolol	2000	56	-
Propranolol	1000	56	Nimesulid, Famotidin
Propranolol	800	58	-
Propranolol	1360	56	-
Propranolol	800	54	Famotidin
Propranolol	800	54	-
Propranolol	640	58	Alkol
Propranolol	2000	54	Sertralin
Propranolol	240	52	-
Propranolol	1600	58	Hidroksizin HCL
Propranolol	2000	50	Antidepresan , Risperidon, Prednizolon
Propranolol	1000	53	-
Propranolol	2000	48	Metoklopramid HCL, Risperidon
Metoprolol	500	54	Amitriptilin HCL
Metoprolol	2000	54	-
Metoprolol	300	40	Valsartan+Hidroklorotiyazid
Metoprolol	500	52	B vitamini, Diklofenak Na, Bisakodil
Metoprolol	850	50	-
Metoprolol	500	59	-
Metoprolol	2000	58	Kandesartan+hidroklorotiazid
Metoprolol	1000	48	Pantoprazol, Naproksen sodyum
Karvedilol	375	52	-
Karvedilol	125	50	Feniramidol HCL, Flurbiprofen
Bisoprolol	700	42	Alkol

Hastaların 10'unda (% 19.6) birinci derece AV blok tespit edildi. Birinci derece AV blok tespit edilen hastaların ise % 60'ı propranolol, % 20'si karvedilol, % 20'si metoprolol almış. Propranolol alan 24 hastanın 6'sında (% 25), karvedilol alan 4 hastanın 2'sinde (% 50), metoprolol alan 20 hastanın 2'sinde (% 10) birinci derece AV blok gözlemlendi (**Tablo 12**).

Tablo 12. PR süresi ≥ 200 ms olan hastaların özellikleri.

β -Bloker	Kalp Hızı < 60 atım/dk	PR ≥ 200 ms	QRS ≥ 100 ms	QTc ≥ 470 ms	Kan Basıncı mmHg	Ek Alınan İlaçlar
Karvedilol	-	312	-	-	90/55	-
Propranolol	-	214	-	-	70/50	Essitalopram, Paroksetin
Propranolol	52	212	-	-	90/60	-
Propranolol	58	242	-	-	90/60	Alkol
Metoprolol	-	240	-	-	80/50	Oxcarbapine
Propranolol	54	206	-	-	80/60	Sertralin
Propranolol	54	206	-	-	70/40	-
Metoprolol	56	208	-	-	70/40	Bisakodil B vitamini Diklofenak Na
Karvedilol	50	206	-	-	75/40	Cabral Majezik
Propranolol	48	204	104	477	75/45	Metoklopramid HCL, Risperidon

Hastaların 10'unda (% 19.6), QRS mesafesi 100 ms'nin üzerinde bulundu. Bu hastaların da 6'sı (% 11.7) propranolol, 2'si (% 3.9) metoprolol, 1'i bisoprolol (% 1.9), 1'i karvedilol almış. Propranolol alan 24 hastanın 6'sında (% 25), metoprolol alan 20 hastanın 2'sinde (% 10), karvedilol alan 4 hastanın 1'de (% 25), bisoprolol alan 1 (% 100) hastada QRS mesafesi 100 ms'nin üzerinde tespit edildi (**Tablo 13**).

Tablo 13. QRS ≥ 100 ms olan hastaların özellikleri.

β-Blokler	QRS ≥ 100 ms	PR ≥ 200 ms	QTc ≥ 470 ms	Kan Basıncı mmHg	Kalp Hızı < 60 atım/dk	Ek Alınan İlaçlar
Propranolol	106	-	-	82/76	58	Hidroksizin HCL
Propranolol	101	-	-	50/40	50	Sertralin Risperidon, Hidroksiklorokin Sülfat
Bisoprolol	101	-	-	80/40	42	Alkol
Propranolol	101	-	-	95/60	53	-
Propranolol	104	204	477	75/45	48	Metoklopramid, Risperidon
Propranolol	108	-	-	100/60	-	Amitriptilin HCL
Metoprolol	172	-	538	110/70	-	Organik Fosfor
Propranolol	101	-	-	80/50	60	-
Karvedilol	126	-	-	100/70	52	-
Metoprolol	106	-	-	115/95	58	Kandesartan+ Hidroklorotiazid

Hastaların 2'sinde (% 3.9) QTc süresi 470 ms'nin üzerinde bulundu. Bu hastalardan biri propranolol ile birlikte metoklopramid ve risperidon almışken, diğeri metoprolol ile birlikte organik fosfor almış (**Tablo 14**).

Tablo 14. QTc ≥ 470 ms olan hastaların özellikleri.

β-Blokler	QTc ≥ 470 ms	PR ≥ 200 ms	QRS ≥ 100 ms	Kan Basıncı mmHg	Kalp Hızı < 60 atım/dk	Ek Alınan İlaçlar
Propranolol	477	204	104	75/45	48	Metoklopramid Risperidon
Metoprolol	538	182	172	100/70	72	Organik Fosfor

Hastaların laboratuvar tetkikleri incelendiğinde biyokimya sonuçları; sodyum değerleri ortalama ve standart sapma 137.65 ± 2.9 mEq/L, potasyum değerleri ortalaması 4.01 ± 0.35 mEq/L, klor değerleri ortalaması 106.56 ± 3.76 mEq/L, glukoz değerleri ortalaması 101.1 ± 13.89 mg/dL, BUN değerleri ortalaması 13.23 ± 12.4 , kreatinin değerleri ortalaması 0.78 ± 0.66 mg/dL, AST değerleri ortalaması 25.72 ± 20.54 U/L, ALT değerleri ortalaması 24.66 ± 32.36 U/L, tam kan sayımı sonuçları; Hemoglobin değerleri ortalaması 12.77 ± 2.25 g/dL, hemotokrit değerleri ortalaması 38.67 ± 5.78 , PLT değerleri ortalaması 266.84 ± 63.29 bin, WBC değerleri ortalaması 10.28 ± 4.09 bin, PT değerleri ortalaması 14.05 ± 12.16 sn, INR değerleri ortalaması 1.07 ± 0.10 bulundu (**Tablo 15**).Başvuru anında ve takiplerinde, hiçbir hastanın kan şekeri 50 mg/dl'nin altına düşmedi.

Tablo 15. Hastaların Başvuru Anında Ortalama Laboratuvar Değerleri.

	Ortalama \pm SD	Ortanca (min - maks)
Sodyum (mEq/L)	$137,65 \pm 2.9$	138.00 (131-144)
Potasyum (mEq/L)	4.01 ± 0.35	4.00 (3.40-5.18)
Klor (mEq/L)	106.56 ± 3.76	106.3 (99-115)
Glukoz (mg/dL)	101.1 ± 13.89	98.5 (75-116)
BUN (mg/dL)	13.23 ± 12.4	11.1 (2.8-91.6)
Kreatinin (mg/dL)	0.78 ± 0.66	0.64 (0.2-5.16)
AST (U/L)	25.72 ± 20.54	19.82 (12-108.5)
ALT (U/L)	24.66 ± 32.36	15.75 (4.3-188)
Hemoglobin (g/dL)	12.77 ± 2.25	12.8 (8.5-18.7)
Hemotokrit (%)	38.67 ± 5.78	38.0 (27.4-53.1)
Trombosit (bin)	266.84 ± 63.29	261.0 (123-420)
WBC (bin)	10.28 ± 4.09	9.31 (5.2-25.2)
PT (sn)	14.05 ± 12.16	12.0 (11.0-92.6)
INR	1.07 ± 0.10	1.07 (0.9-1.5)

İlaç alım miktarı ile kan gazı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamadı (**Tablo 16**).

Tablo 16. İlaç Alım Miktarı ile Kan Gazı Ölçüm İlişkisi.

	İlaç Alım Miktarı	
pH	r = 0.223	p = 0.116
pCO ₂	r = -0.160	p = 0.262
HCO ₃	r = -0.091	p = 0.527
BE	r = -0.047	p = 0.742

r: korelasyon katsayısı.

Yapılan tedaviler gözden geçirildi. Araştırmaya dahil edilen 51 hastanın 49'una (% 96.1) orogastik lavaj yapıldı. Yalnızca 2 hastaya lavaj yapılmadı. Her iki hasta da ilaçları 6 saatten uzun süre önce almıştı. Yine lavaj yapılan hastaların tamamına aktif kömür uygulandı. Hastaların müşahedeleri esnasında hipotansif olanlar izotonik ile desteklendi. Ancak bu hastaların bir kısmı ileri derece hipotansif olduğundan pozitif inotropik destek verildi. Hastaların sadece 8'ine (% 15.7) inotropik destek yapıldı. Glukagon uygulanan hasta sayısı ise 3 (% 5.9)'dü. Hastaların hiçbirinde mekanik ventilasyon ve hemoperfüzyon gereksinimi olmadı (**Tablo 17**).

Tablo 17. Hastalara Uygulanan Tedaviler.

Mide Lavajı	n	%
Yapıldı	49	96.1
Yapılmadı	2	3.9
Aktif Kömür		
Verildi	49	96.1
Verilmedi	2	3.9
Inotrop Destek		
Yapılmadı	43	84.3
Yapıldı	8	15.7
Glukagon		
Evet	3	5.9
Hayır	48	94.1
Mekanik ventilasyon		
Uygulanmadı	51	100
Hemoperfüzyon		
Yapılmadı	51	100

İnotrop destek yapılan hastaların beta bloker ortanca değeri 600 mg, inotrop destek almayanların ortanca değeri ise 500 mg olup, aralarında anlamlı ilişki bulunmadı ($p = 0.694$) (**Tablo 18**).

Tablo 18. İnotrop destek ile Beta Bloker Dozu Arasındaki İlişki.

Inotrop Destek	Beta bloker dozu (mg) Ortanca (min-mak)	Test İstatistiği	p değeri
Yapılmadı	500 (25-2000)	U = 156.5	0.694
Yapıldı	600 (70-2000)		

U: Mann Withney U test istatistiği.

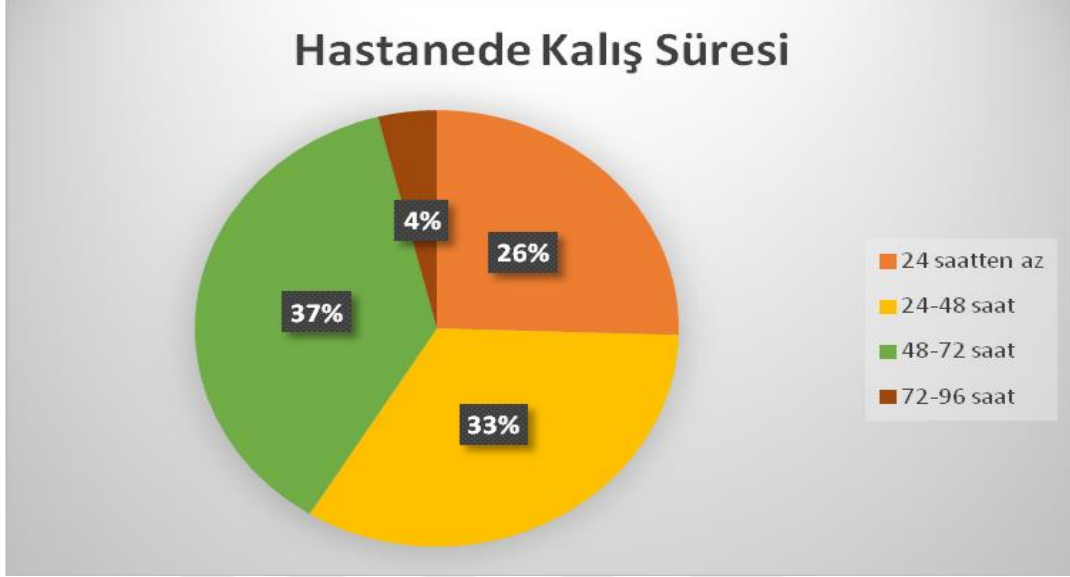
Hastanede kalış süreleri ise 24 saatten az (n=13), 24-48 saat (n=17), 48-72 saat (n=19) ve 72-96 saat (n=2) arası olarak gruplandırıldı.24 saatten az sürede kalanların beta bloker dozu ortanca değeri 400 mg, 2 gün kalanların 400 mg, 3 gün kalanların 800 mg, 4 gün kalanların ise 1375 mg'dır (**Tablo 19**).

Tablo 19. Doz ile Hastanedeki Kalış Süresi Arasındaki İlişki.

Hastanede Kalış Süresi	Beta bloker dozu (mg) Ortanca (min-mak)	Test İstatistiği	p değeri
24 saatten az	400 (25-2000)	Ki-Kare: 6.061	0.109
2 gün	400 (50-1000)		
3 gün	800 (70-2000)		
4 gün	1375 (750-2000)		

Ki-Kare: Kruskal Wallis test istatistiği.

Kalış sürelerine göre hastaların oranları **Şekil 6** ' da belirtilmiştir.



Şekil 6. Hastaların Hastanede Kalış Süreleri.

Karşılaştırmalı Analizler:

Hastaların aldıkları ilaç miktarları ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki olup olmadığı karşılaştırılmak istendi. Ancak 51 hastanın 50'sinde komplikasyon gelişmedi, yalnız bir hastada komplikasyon (kardiyojenik şok) olduğu için ilaç alım miktarı ile komplikasyon gelişimi karşılaştırılmadı.

Glukagon kullanımı ile alınan ilaç alım miktarı karşılaştırılmadı. Çünkü 51 hastanın sadece 3'ünde glukagon kullanıldı, 48 hastada kullanılmadı. Mekanik ventilasyon ve hemoperfüzyon hiçbir hastada uygulanmadığından ilaç alım miktarı ile karşılaştırılmadı.

Tetkik ve tedavileri yapılan tüm hastalar acil gözlem takiplerinin ardından şifa ile taburcu edildiler.

5. TARTIŞMA

Zehirlenmelerde mortalite ve morbidite hastanın aldığı ilaca, dozuna ve hastaneye başvurana kadar geçen süreye bağlı olduğu kadar başvurduğu merkezin donanımına ve tecrübesine de bağlıdır. Beta blokerler gibi direkt etki eden antidotu olmayan zehirlenmelerde iyi yapılmış destekleyici tedavi oldukça önemlidir. Bu hastalarda karşılaşılabilecek komplikasyonların önceden bilinmesi erken ve etkin müdahale edebilmeyi sağlar. Biz de bu nedenlerden dolayı literatürde verileri yetersiz olan beta bloker zehirlenmelerinin klinik gidişi, gelişen komplikasyonları ve uygulanan spesifik ve semptomatik tedavileri araştırdık.

İncelenen dosyalarda tüm hastaların zehirlenme nedeninin özkıyım olduğu görülmektedir. Literatür incelendiğinde diğer çalışmalarda da özkıyım olgularının çoğunluğu oluşturduğu görülmektedir (47). Özkıyım dışı nedenlerin çoğunlukla mantar ve metil alkol zehirlenmeleri olduğu anlaşılmaktadır (48). Yaptığımız çalışmada spesifik bir ilaç türü incelendiği için ve yanlışlıkla alınabilecek bir ilaç olmadığı için özkıyım dışı nedene bağlı intoksikasyon olmadığı düşünülmüştür.

Hastaların cinsiyet oranları değerlendirildiğinde kadın/erkek oranı 3/1 olarak bulundu. Belirgin şekilde kadın hastalar ağırlıktaydı. Yapılan çalışmalarda zehirlenmelerin çoğunluğunu kadınların oluşturduğu görülmektedir (8, 27). Aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (49). Ancak beta bloker spesifik yapılan çalışmalarda kadın hastaların ağırlıkta olduğu görülmektedir (28). Her iki cinsiyetin yaş ortalamaları incelendiğinde erkek hastaların yaş ortalamaları kadınlara göre istatistiksel anlamlılığa yakın oranda daha fazlaydı ($p = 0.56$). Bunun nedeni genç erkeklerde özkıyım amacıyla ateşli silah, delici kesici alet gibi farklı yöntemlerin daha çok kullanılması olabilir (50, 51). Ancak her iki yaş grubunda da yaş ortalamasının genç yaş grubu olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda zehirlenmelerin en sık 20-30 yaşlar arasında görüldüğü belirtilmiştir (52).

Hastaların ilaç alımı ile hastaneye ulaşması arasında geçen süre ortalama bir saat civarında bulundu. Bu sürenin aslında oldukça kısa olduğu ve erken müdahaleye olanak sağladığı düşünülmektedir. Zira kaynaklarda normal salınımlı ilaçlarla gelişen zehirlenmelerde ilk bir saat içinde başvuran hastalara orogastrik lavaj yapılması ve aktif kömür verilmesi önerilmektedir. Beta bloker aşırı dozu alan hastaların çoğunda ilaç

alımını takiben iki saat içinde semptomlar başlar ve tüm semptomların ortaya çıkması altı saati bulur (53).

Zehirlenme olgularında özellikle özkıyım amaçlı alımlarda çoklu ilaç alımı sözkonusudur. Hastalar aldıkları ilaçlara göre değerlendirildiğinde sadece hastaların üçte biri yalnız beta bloker almıştı. Geri kalanı birden çok grup ilaç almıştı. Çoklu ilaç alımlarında ortaya çıkan semptomların hangi ilaca bağlı olduğunun anlaşılması güçtür. Hastaların en çok aldıkları beta blokerler; propranolol ve metoprololdü. İlaç zehirlenmelerinin aslında çoğunda birden fazla çeşit ilaç alımı mevcuttur. İlaç kombinasyonlarında en çok yer alan ilaçlar antidepresanlar ve benzodiyazepinlerdir. Ülkemizde amitriptilin ön sıralarda gelir. Bunun nedeni ucuz olması ve reçetesiz alınabilmesi olabilir (54, 55). Yapılan araştırmalarda özkıyım amaçlı zehirlenmelerin en az yarısında daha önceden psikiyatrik sorunlarının olduğu hatta hastaların bir kısmının depresyon tedavisinde kullandıkları ilaçla özkıyımında buldukları bilinmektedir. Aynı zamanda bu hastaların bir kısmının daha önce de özkıyım girişiminde buldukları tespit edilmiştir (56). Yapmış olduğumuz çalışmada psikiyatrik hastalık anamnezi yeterli sorgulanmamakla birlikte beta bloker ilaçlara ek olarak alınan ilaçlar arasında en fazla olan iki ilaçtan biri antidepresanlardır (% 28.1). Antipsikotikler ise % 9.09 orana sahiptir.

Hastaların yarısından azında klinik bulgu varken yarısından fazlasında hiç klinik bulgu yoktu. En fazla görülen klinik bulgu uykuya eğilim, bulantı-kusma, baş dönmesi idi. Yeşil ve ark. yaptığı çalışmada en sık başvuru şikayeti ise, karın ağrısı ve kusma idi (48). Uykuya eğilim beta blokerlerin SSS toksisitesi sonucu gelişebilir. Genellikle lipofilik beta blokerlerle oluşur. Tabii ki uykuya eğilim oluşturabilecek hipotansiyon, hipoglisemi ve alkol alımı da göz önünde bulundurulması gerekli faktörlerdir. Yüksek lipid çözünürlüklü beta blokerler merkezi sinir sistemi içinde kan beyin bariyerini geçebilir ve serebral hipoperfüzyona neden olabilir. Hipotansiyon da benzer mekanizmayla hipoperfüzyona katkı sağlayabildiği gibi kan basıncı normal olanlarda da mental durum değişiklikleri görülmektedir. Beta bloker zehirlenmesiyle gelişecek merkezi sinir sistemi toksisitesinin propranolol gibi lipofilik beta blokerlerle daha fazla olabileceği bildirilmiştir (26). Yapmış olduğumuz çalışmada propranolol alanlarla almayanlar arasında merkezi sinir sistem toksisitesi yönünden fark görülmedi ($p > 0.05$).

Ancak bu değerlendirmenin önemli bir handikapı bazı hastaların beta blokerle birlikte uykuya eğilim oluşturabilecek MSS depresanı ilaçlar ve alkol almış olmalarıydı. Çalışmamızda hastaların yarısından fazlasında multidrug alımı olduğundan, sadece beta bloker alan hastalar arasında yapılacak olan karşılaştırma için hasta sayısı yetersizdi. Bulantı-kusma zehirlenmelerde ilaca spesifik olmayıp genellikle gastrointestinal irritasyona ve kemoreseptör triger zon (CTZ)'un uyarılmasına bağlı oluşur. Bulantı-kusma, kardiyak ilaçlar içinde en fazla digital toksisitesinde görülür. Kusma gastrik içeriğin solunum yoluna kaçması riskini beraberinde getirir. Alkol bu riski artırır. Tekrarlayan kusmalar özefagusta erozyon ve küçük yırtıklara yol açabilir.

Hastaların başvuru sırasında ve takiplerde yarısından fazlasında hipotansiyon gelişti. Hipotansiyon esas olarak beta blokerlerin sodyum kanal blokajı ve vazodilatasyon yapıcı etkisinden kaynaklanmakta ancak aşırı bulantı kusmaya bağlı gelişen dehidratasyon da hipotansiyona katkıda bulunabilir. Bradikardi ve hipotansiyonu tersine döndürme beta bloker toksisitesinin tedavisinde öncelikli hedeflerdir. Bu amaçla volüm genişleticiler, atropin ve vazopressörler sıklıkla uygulanmaktadır. Katekolamin vazopressörlerin etkinliği bloke edilmiş aynı hücre duvarı üzerinden olduğu için kısıtlıdır. Glukagon ise siklik AMP artışı üzerinden etki ettiğinden dolayı bu amaçla kullanılabilir bir vazopressördür (57).

Elektrokardiyografi intoksikasyon olgularında kardiyak yan etkilerin erken tanınmasında önemlidir. Beta bloker toksisitesinde çok daha kıymetli bir araçtır. Çalışmamızda hastaların tümüne 12 derivasyonlu EKG çekilmiş anormallik olanlara mükerrer çekimler yapılmıştır. En fazla görülen EKG bulgusu, on hastada (% 19.6) görülen PR uzaması ve yine on hastada gözlenen QRS süresinin uzamasıydı. PR uzaması saptanan hastaların tümünde hipotansiyon ve bradikardi gözlemlendi. Daha önce yapılmış çalışmalarda da beta bloker maruziyetinde en sık EKG bulgusu PR uzamasıydı (58). PR uzaması olanlarda semptomatik olma ihtimali PR uzaması olmayanlara göre belirgin olarak daha fazlaydı (28). QRS genişlemesi, hızlı sodyum kanallarını bloke eden beta adrenerjik antagonistlerin membran stabilizasyon etkileri nedeniyle meydana gelmektedir. Beta blokerlerden propranololün sodyum kanal blokajı güçlüyken, aseptololün azdır, karvedilol, esmolol, labetolol, metoprolol, pindololün muhtemeldir (24). Çalışmamızda 10 hastanın 6'sında propranolol, 2'sinde metoprolol, 1'inde karvedilol, 1'inde ise bisoprolol alımı mevcuttu. Beta blokere ek olarak birer hasta

organofosfat, amitriptilin hidroklorür, kandesartan+hidroklorotiazid ve hidroksizin hidroklorür, 2 hasta da risperidon almıştı. Ek alınan ilaçlardan yalnızca amitriptilin hidroklorürün QRS süresini uzatıcı etkisi bulunmaktadır. Bir retrospektif çalışmada, kardiyovasküler toksisiteli onaltı hastanın onbeşinde (% 94) membran stabilize edici beta bloker içme öyküsü vardı (59). Bizim çalışmamızda ise bu oran % 94.1'dir.

Hastaların kalp hızına göre düzeltilmiş QT değerleri hesaplandığında 470 ms üzerindeki değerler uzamış QT kabul edildi (45). Buna göre hastaların ikisinde (% 3.9), QTc uzaması vardı. Bu hastaların biri yüksek dozda propranolol, risperidon ve metoklopramid hidroklorür almış, diğeri ise yüksek doz metoprolol ve yarım su bardağı "isotok" adlı organofosfat içmişti. QT aralığı ventriküler repolarizasyon dönemini temsil etmektedir. Beta blokerler arasında sotalol ve asebutolol ventriküler repolarizasyon üzerine direkt etki ederek QT uzamasına neden olmaktadır. QT uzamasının riski "Torsade de Pointes" adı verilen ölümcül aritmidir (60). Hayvan ve insan çalışmalarında propranololün QT süresini uzatmadığı gösterilmiştir (49, 61). Çalışmamızda hiçbir hastada sotalol veya asebutolol alımı yoktu. Bu durumda mevcut QT uzamalarının beta bloker yanında almış oldukları risperidon ve organofosfata bağlı olabileceği düşünüldü.

Hastaların ölçülen hemogram ve biyokimyasal değerleri normal sınırlardaydı. Yalnız az sayıda hastada kan gazı değişimleri izlendi. Çalışmamızda hastaların yalnızca beşinde kan gazları anormal bulundu. Bunların 4'ü metabolik asidoz 1'i ise respiratuar alkalozdu. Metabolik asidoz görülen 4 hastadan 2'si beta blokere ilave olarak yüksek dozda antidepresan almıştı. Bir hasta yüksek dozda alkol almış, bir hasta da organofosfor içmişti. Liisanantti ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada lökositoz, trombositopeni ve hipokalemi ölümle ilişkili bulunmuştur (62).

Mide lavajı ve aktif kömür istisnai olarak yavaş salınımlı ilaç alımı ve sotalol alımından sonra daha geç saatlerde de yapılabilir. Çünkü bu durumda semptomların başlaması gecikebilir ve sindirimden 24 saat sonrasına kadar dahi toksisite gelişebilir (63). Mide lavajı ve aktif kömür uygulamasının birlikte uygulanması acil servislerde alışkanlık olmuştur. Bir çok durumda orogastrik lavajın aktif kömür uygulamasını kolaylaştırdığı düşünülür. Aslında yapılan iki uygulamanın etki mekanizması farklıdır. Lavaj dekontaminasyona yönelik bir uygulamayken, aktif kömür ise ilacın emilimini önleyici bir uygulamadır. Beta bloker zehirlenmelerinde mide lavajı rutin değildir ancak

çok miktarda ilaç alımlarında etkili olduğu düşünülmektedir (18). Lavaj ile büyük tabletler yıkama sırasında tüpten geçmeyeceği için büyük tabletli ilaç zehirlenmesinde pek uygun değildir. Buna karşın aktif kömür verilmesi ise daha yaygın bir uygulamadır. Ancak sadece aktif kömür vermek için orogastrik tüp takılmamalıdır. Aktif kömür ağızdan da kolaylıkla verilebilir. Aktif kömür uygulaması beta bloker alımından sonra iki saat içerisinde yapılmalıdır. Bu süreyi geçmiş hastalarda aktif kömür uygulamasının yararını gösteren veri yoktur. Yine de potansiyel faydaları riskinden fazla olduğu ve nispeten güvenli bir müdahale olduğu için bazı otörler tarafından yapılması önerilmektedir (26). Tüm barsak irrigasyonu ise daha çok barsaktan emilen enterik kaplı preparatlarla zehirlenen hastalar için düşünülebilir. Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon ilaç zehirlenmelerinde nadiren gerekli olur. Ancak uygun endikasyonda uygulandığında hayat kurtarıcıdır.

Çalışmamızda sadece iki hastaya lavaj ve aktif kömür uygulaması yapılmadı. Bu hastalardan birisi ilaç alımdan 10 saat diğeri ise 13 saat sonra hastaneye başvurmuştu. İlaç alımından sonra çok uzun süre sonra hastaneye başvurdıklarından dolayı bu iki hastaya lavaj ve aktif kömür uygulanmadı. Takiplerinde her iki hasta da stabil seyretti ve herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edildi.

Glukagon araştırmalarda miyokard depresyonu durumunda beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri zehirlenmelerinde uygulanmıştır (26, 64). Ancak daha sonra yapılan bir derleme yapılan araştırmaların insanlar üzerinde olmadığı için verilerin yetersiz olduğunu öne sürmüştür (34). Yine ölümcül beta bloker kaynaklı kardiyovasküler toksisiteye ait hayvan modelinde glukagon ile vazopressin arasında sağkalım farkı görülmemiştir. Bu çalışmada değinilen iki önemli husustan birincisi glukagonun maliyetinin vazopressinin yaklaşık 100 katı olmasıdır. İkincisi ise bu çalışma sonuçlarının da yapılmış diğer çalışmalar gibi hayvan modelinden elde edildiği ve insanlarda sınırlı uyarlanabilirliğe sahip olmasıdır (65).

Çalışmamızda hemodiyaliz ve hemoperfüzyon tedavileri hiçbir hastaya uygulanmamıştır. Çalışmalarda ekstrakorporal tedavi çoğunlukla metil alkol, amitriptilin ve metformin gibi hayati tehlikesi fazla intoksikasyonlarda daha çok eliminasyonu artırmak amacıyla yapılmıştır (66, 67). Kolcz ve ark. propranolol ve verapamil intoksikasyonu olan kardiyak şoktaki 15 yaşındaki kız hastada kalp fonksiyonlarını 70 saatte geri getirmeyi başarmışlardır (68). Koschny ve ark. ise

karvedilol de içeren 21 yaşında bir poliintoksikasyon olgusunu 3 saat kardiyopulmoner resusitasyon sonucu spontan dönüş olmaması üzerine pacemaker desteğinde 92 saat ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ve insülin tedavisi ile yaşama döndürmeyi başarmışlardır (69). Literatürde az sayıda yer alan olgular resusitasyonun başarısız olduğu şiddetli intoksikasyon olgularında (özellikle kardiyotoksik ilaçlarla gelişen) ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ve plazma değişimi konusunda cesaret vericidir.

Beta bloker intoksikasyonlarında hemodiyalizin etkisi minimaldir. Sadece düşük oranda proteine bağlanan, hidrofilik ve dağılım hacmi az olan Beta blokerlerin intoksikasyonlarında kullanılır. Nodalol, sotalol, asebutolol ve atenolol hemodiyalizle uzaklaştırılabilirken metoprolol, propranolol ve timololün hemodiyalizle uzaklaştırılmadığı bildirilmektedir (70). Bu nedenle ancak ciddi böbrek, karaciğer ve metabolik asidoz durumlarında nefroloji ile konsülte edilebilir. Bir olgu sunumunda atenolol aşırı dozunun hemodiyalizle başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir. Sunulan olguda 5 saatlik diyalizle plazma atenolol düzeylerinde % 50 azalma görülmüştür. Hastanın kronik böbrek yetersizliği olması nedeniyle uzamış ilaç yarı ömrü hemodiyaliz yapılması kararını verdimiştir. Hemodiyaliz uygulaması sonrası hastanın kliniğinde düzelme görülmüş, 48 saat içinde ventilatör ve hemodinamik desteklerden ayrılmıştır (71).

Gelecek vaadeden tedavi metodlarından olan intravenöz lipid emülsiyonuyla yapılan tedavi sonrası ortalama arteriyel basınçta artış olduğu gözlemlenmiştir (72). benzer şekilde Harvey ve ark. yapmış oldukları hayvan çalışmalarında lipid emülsiyonu propranolol intoksikasyonunda iyi hemodinamik performans göstermiş, fakat hidrofilik olan atenolol ve metoprololde fayda sağlamamıştır. Aynı çalışmada beta bloker intoksikasyonu oluşturulan bir grup tavşana 10 ml/kg dan % 20 lipid emülsiyonu diğer gruba ise insülin-glukoz infüzyonu 5 dk. da bir 3 u/kg glukoz ve % 0.9 salin solüsyonu verilmiş, her iki kolda da pozitif hemodinamik cevaplar elde edilmiştir. Sağkalım farkı görülmemesine rağmen şiddetli propranolol intoksikasyonunda insülin tedavisi lipid emülsiyon tedavisinden üstün bulunmuştur (73). Ancak bu çalışmanın yalnız 14 tavşan üzerinde yapılması ve grupların hiçbirinde spontan solunuma dönen hayvan olmaması gözardı edilmemelidir. Lipid emülsiyonu ve insülin tedavisinin kombine kullanılması faydalı olabilir. Stellpflug ve ark. sunmuş oldukları bir olguda 48 yaşında nebivolol

intoksikasyonu sonucu kardiyak arrest gelişmiş, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyince % 20 lik 100 ml lipid emulsiyonu ve takiben yüksek doz insülinle başarıyla resusite edilmiştir (74). Bir başka olguda ise karvedilol intoksikasyonu sonucu semptomatik hipotansiyon gelişen otuzbir yaşındaki bir kadın hasta dopamin, glukagon ve yoğun insülin tedavine cevap vermeyince lipid emulsiyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (38). Bilindiği gibi karvedilol ve propranolol en yüksek lipofiliteye sahip olma özelliğini paylaşmaktadır (75). Buna dayanarak lipid emulsiyonu tedavisinden en fazla faydayı bu ilaçlarla zehirlenen hastaların görebileceği söylenebilir. Ancak literatürde Harvey ve ark. aksine lipofilik olmamasına rağmen lipid emulsiyonundan fayda gören hastalar da bildirilmiştir (76, 77).

Yapmış olduğumuz çalışmada mortalite görülmedi. Literatürde beta blokerlerin intoksikasyonlarıyla ilgili veriler yetersizdir. Amerika Birleşik Devletleri Zehir Merkezlerine bildirilen 9.041 beta bloker maruziyeti olgusundan yalnızca dördünde ölüm meydana gelmiştir (78). Çalışmamızda hasta sayısının az olması önemli bir etkendi. Ayrıca sotalol, acebutolol ve labetolol ile ölüm olguları bildirilmiştir. (59,79,80). Çalışmamızda bu ajanların hiç birisi yoktu. Mortalite görülmeişinin bir başka nedeni de hastaların ilaç alımından sonra ortalama bir saat içinde hastaneye başvurmaları ve iki hasta hariç tüm hastalara mide lavajı ve aktif kömür uygulaması yapılması olabilir. Ayrıca çalışmanın gerçekleştirildiği kliniğin üçüncü basamak üniversite hastanesine ait bir klinik olması nedeniyle gerekli tüm teçhizat, gözlem ve yoğun bakım imkanlarına sahip olması mortalite görülmemesinin sebeplerinden olabilir. Ancak yine de hasta sayısının az olması mortalite görülmemesinin en temel nedeni olabilir. Mortalite hakkında detaylı veri için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Zehirlenmeler akut gelişen ve tedavisinin hızlı yapılması gereken durumlardır. Günümüzde zehirlenme olgularındaki artış yüksek mortalite ve morbiditeyi beraberinde getirmektedir. Bu nedenle konuyla ilgili her geçen gün daha fazla araştırma yapılması mortalite oranlarını düşürmeyi amaçlamaktadır. Biz de beta bloker zehirlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastaları çok yönlü olarak incelemeye çalıştık. Bu yolla hem meslektaşlarımıza bir kaynak olması hem de halen kullanımda olan ve gelecekte yaygınlaşması beklenen tedavilerin tartışılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara bakıldığında daha önceki çalışmalarla paralellikler göstermesine rağmen, bazı farklılıkların da olduğu görülmüştür.

Ülkemizdeki beta bloker zehirlenmesi epidemiyolojisini araştırmak için daha fazla prospektif kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği açıktır. Böylece, yapılan bu ve diğer benzeri çalışmalarla bu hedeflerin yakalanacağını ümit etmekteyiz.

Olgu sayısının az olması, çalışmanın retrospektif olması, ciddi zehirlenme ve ölüm olgularının olduğu beta bloker ilaç alımının olmaması bu çalışmanın kısıtlayıcı kısmını oluşturmaktadır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Beta bloker intoksikasyonu tanısı alan hastaların % 74.5'i kadın, % 25.5'i erkek idi.
2. Hastaların hastaneye ulaşma süresi ortalama 60 dakika olarak saptandı.
3. Hastaların başvuru esnasında % 37.3'ünde klinik bulgu gözlemlendi.
4. En sık görülen klinik bulgu bilincin uykuya meyilli (% 21.6) olması idi.
5. Hastaların % 68.6'sında hipotansiyon görülürken, % 50.9'unda bradikardi görüldü.
6. Beta blokerlerden en fazla propranolol (% 47.1) zehirlenmesi gözlemlenmiştir.
7. Hastaların EKG'sinde en sık (% 19.6) birinci derece AV blok ve (% 19.6) QRS uzaması gözlemlendi.
8. İlaç alım miktarı ile kalp hızı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$, $r = 0.451$).
9. Hastaların % 96.1'ine oragastrik lavaj ve aktif kömür, % 15.7'sine inotropik destek, % 5.9'una glukagon uygulandı.
10. Hastaların % 65'inde multidrug alımı mevcut olmakla birlikte en çok alınan ilaçlar % 28.1 antidepresan, % 28.1 nonsteroid antiinflamatuar ve % 15.1 H₂ reseptör blokerleridir.
11. Hastaların % 26'sı (n = 13) 24 saatten az, % 33'ü (n = 17) 24-48 saat arası, % 37'si (n = 19) 48-72 saat arası, % 4'ü ise (n = 2) 72 - 96 saat arası hastanede takip edildi.

7. KAYNAKLAR:

1. Wax PM. Historical principles and perspectives. In:Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS (ed). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th ed, USA, The McGrawHill Companies. 2002;117.
2. Alvin C, Bronstein MD, Daniel A, et al. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. Clinical Toxicology. 2010;48:979-1178.
3. Piercefield E, Archer P, Kemp P, et al. Increase in unintentional medication overdose deaths: Oklahoma, 1994-2006. Am J Prev Med. 2010;39:357-63.
4. Demirkıran O. Zehirlenmeler. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2002;29:109-39.
5. Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. Int J Epidemiol. 2003;32(6):902-9.
6. Gündüz E, Dursun R, Icer M, et al. Factors affecting mortality in patients with organophosphate poisoning. J Pak Med Assoc. 2015; 65: 967-72.
7. Satar S, Seydaoglu G, Akpınar A, et al. Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. Bratisl Lek Listy. 2009;110: 404-11.
8. Ersoy A, Kara D, Cangir CC ve ark. Yoğun Bakımda İntoksikasyon Olgularının Değerlendirilmesi. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2013;29(2):72-5.
9. Kurt İ, Erpek AG, Kurt MN ve ark. Adnan Menderes Üniversitesinde İzlenen Zehirlenme Olguları. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;5(3):37-40
10. McGrath J. Asurvey of deliberate self-poisoning. Med J Aust. 1989;150(6):317-24.
11. Greene S, Harris C, Singer J. Gastrointestinal Decontamination of the Poisoned Patient. Pediatr Emerg Care. 2008;24(3):176-84.
12. Goldfrank LR, Prosser JM. Acilde Klinik Toksikoloji.E. 1.Baskı, Adana, Nobel Kitabevi. 2009;67-73.
13. Karaböcüoğlu M, Yılmaz HL, Duman M. Çocuk Acil Tıp. 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. 2012;1625-46.
14. Hack JB, Hoffman RS. General Management of Poisoned Patients. In: Tintinalli JE editors.Emergency Medicine. 7th Ed, New York, Mc Graw-Hill Comp. 2011;1187-9.

15. Vural N. Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 73. Ankara 2005;56.
16. Worthely LI. Clinical toxicology: part I. Diagnosis and Management of Common Drug Overdosage. Crit Care Resusc. 2002;4(3):192-215.
17. Özkan S. Acilde Klinik Toksikoloji. 1.baskı, Adana, Adana Nobel Kitabevi. 2009;89-93.
18. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel bloker and beta-bloker toxicity. Toxicol Rev. 2004;23(4):223-38.
19. Akdur O. Aktif Kömür. In:Satar S (ed). Acilde Klinik Toksikoloji. 1. Baskı, Adana, Adana Nobel Kitabevi. 2009;95-9.
20. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on Urine Alkalinization. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42(1):1-26.
21. Balal M. Zehirlenmelerde Ekstrakorporal Tedavi Yöntemleri. Satar, S. Editör Acilde Klinik Toksikoloji, 1. Baskı, Adana; Adana Nobel Kitabevi. 2009;101-11.
22. Denizbaşı A. Tüm Yönleriyle Acil Tıp Tanı Tedavi ve Uygulama Kitabı. Kekeç, Z. Editör, 2. Baskı, Adana, Nobel Kitabevi. 2011;421-30.
23. Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, et al. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. Kidney Int. 2008;74(10):1327-34.
24. Englund J L, William PK. Beta Blokerler. In: Tintinalli J E. Editör, Acil Tıp, 7. Baskı, İstanbul, Nobel Kitapevi. 2013;1264-69.
25. Kerns W II, Kline J, Ford MD. Beta-blocker and calcium channel toxicity. Emerg Med Clin North Am. 1994;12(2):365-90.
26. Kerns WII. Management of beta-adrenergic bloker and calcium channel antagonist toxicity. Emerg Med Clin North Am. 2007;25(2):309-31.
27. Love JN, Elshami J. Cardiovasculer depression resulting from atenolol intoxication. Eur J Emerg Med. 2002;9(2):111-4.
28. Love JN, Enlow B, Howell JM, et al. Electrocardiographic changes associated with β -bloker toxicity. Ann Emerg Med. 2002;40(6):603-10.
29. Rennyson SL, Littmann L. Brugada-pattern electrocardiogram in propranolol intoxication. Am J Emerg Med. 2010;28(2):256.e7-8.
30. Aghabiklooei A, Elahi H, Mostafazadeh B. Temporomandibular joint dislocation due to acute propranolol intoxication. Int Med Case Rep J. 2010;3:59-61.

31. Stone CK, Roger LH. Lange Güncel Acil Tanı & Tedavi. İstanbul, 7. Baskı.Nobel Kitapevi. 2012;975-76.
32. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, et al. Beta blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43(3):131-46.
33. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-andrenergic and calcium channel blockers. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(17):1592.
34. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel bocker overdoses: a systematic rewiev. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(5):595-602.
35. Megerbane B, Karo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinemia/euglycemia) therapy in calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. *Toxicol Rew*. 2004;23(4):215-22.
36. White CM. A rewiev of potential cardiovasculer uses of intravenous glucagon administiration. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(5):442-7.
37. Kerns W II, Schroeder D, Williams C, et al. Insulin improves survival in canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med*. 1997;29(6):748-57.
38. Carr D, Boone A, Hoffman RS, et al. Successful resuscitation of a carvedilol overdose using intravenous fat emulsion (IFE). *Clinical Toxicology*. 2009;64:191-4.
39. Harvey M, Cave G, Hoggett K. Correlation of plasma and peritoneal diasylate clomipramine concentration with hemodynamic recovery after intralipid infusion in rabbits. *Acad Emerg Med*. 2009;16(2):151-6.
40. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev*. 2006;25(3):139-45.
41. Love JN, Hanfling D, Howel JM. Hemodynamic effects of calcium chloride in a canin model of acute propranolol intoxication. *Ann Emerg Med*. 1996;28(1):1-6.
42. Van Nunen LX, Noc M, Kapur NK, et al. Usefulness of Intra-aortic Balloon Pump Counterpulsation. *Am J Cardiol*. 2016;117(3):469-76.
43. Froehle M, Haas NA, Kirchner G, et al. ECMO for cardiac rescue after accidental intravenous mepivacaine application. *Case Rep Pediatr*. 2012; doi:10.1155/2012/491692.
44. Maclaren G, Butt W, Cameron P, et al. Treatment of polypharmacy overdose with multimodality extracorporeal life support. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(1):120-3.

45. Englund JL, William PK. Kardiyak Ritm Bozuklukları. In; Tintinalli JE, Editör, Acil Tıp, 7.baskı, İstanbul, Nobel Kitapevi. 2013;129-62.
46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Klavuzu. 2014;4:7.
47. Lee HL, Lin HJ, Yeh ST, et al. Presentations of patients of poisoning and predictors of poisoning-related fatality: Findings from a hospital-based prospective study. BMC Public Health. 2008;8:7.
48. Yeşil O, Akoğlu H, Onur Ö ve ark. Acil Servise Başvuran Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Analizi. Marmara Medical Journal. 2008;21(1):26-32.
49. Taghaddosinejad F, Sheikhzadi A, Yaghmaei A, et al. Epidemiology and Treatment of Severe Poisoning in the Intensive Care Unit: Lessons from a One-Year Prospective Observational Study. J Clinic Toxicol. 2012;1:495-2161.
50. David Lester. Testosterone and suicide: an explanation of sex differences in fatal suicidal behavior. Pers Individ Dif. 1993;15:347-8.
51. Roy A. Suicide. In: Kaplan ve Sadock (Ed). Comprehensive textbook of psychiatry. 6th ed, New York: McGraw-Hill. 1995;1739-52.
52. Kaya E, Yilmaz A, Saritas A, et al. Acute intoxication cases admitted to the emergency department of a university hospital. World J Emerg Med. 2015;6(1):54-9.
53. Lund C, Teige B, Drottning P, et al. A one-year observational study of all hospitalized and fatal acute poisonings in Oslo: Epidemiology, intention and follow-up. BMC Public Health. 2012;12:858.
54. Henderson A, Wright M, Pond SM. Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. Med J Aust. 1993;158(1):28-30.
55. Abdollahi M1, Jalali N, Sabzevari O, et al. A retrospective study of poisoning in Tehran. J Toxicol Clin Toxicol. 1997;35(4):387-93.
56. Beskow J. Depression and suicide. Pharmacopsychiatry. 1990;23(suppl 1):3-8.
57. Howland MA. Glucagon. In: Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS (ed). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2002:758-61.
58. Love JN, Leasure JA, Mundt DJ, et al. A comparison of amrinone and glucagontherapy for cardiovascular depression associated with propranolol toxicity in a canine model. J Toxicol Clin Toxicol. 1992;30(3):399-412.

- 59.** Love JN. Acebutolol overdose resulting in fatalities. *J Emerg Med.* 2000;18(3):341-4.
- 60.** Singh BN. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of sotalol and comparison with other agents. *Am J Cardiol.* 1993;72(4):8-17.
- 61.** Love JN. The effect of propranolol intoxication on QTc interval in a canine model. *J Emerg Med.* 1998;16:1-4.
- 62.** Liisanantti JH, Ohtonen P, Kiviniemi O, et al. Risk factors for prolonged intensive care unit stay and hospital mortality in acute drug-poisoned patients: An evaluation of the physiologic and laboratory parameters on admission. *J Crit Care.* 2011;26(2):160-5.
- 63.** Katagi J, Nakamura Y, Cao X, et al. Why Can dl-Sotalol Prolong the QT Interval In Vivo Despite Its Weak Inhibitory Effect on hERG K⁺ Channels In Vitro? Electrophysiological and Pharmacokinetic Analysis with the Halothane-Anesthetized Guinea Pig Model. *Cardiovasc Toxicol.* 2015;31:42-6.
- 64.** Brubacher JR. Beta-Adrenergic Antagonists. In: Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS (ed). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2002:741-61.
- 65.** Holger JS, Engebretsen KM, Obetz CL, et al. A comparison of vasopressin and glucagon in beta-blocker induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(1):45-51.
- 66.** Mardini J, Lavergne V, Roberts D, et al. Case report of extracorporeal treatments in poisoning: historical trends. *Semin Dial.* 2014;27(4):402-6.
- 67.** Darracq MA, Cantrell FL. Hemodialysis and extracorporeal removal after pediatric and adolescent poisoning reported to a state poison center. *J Emerg Med.* 2013;44(6):1101-7.
- 68.** Kolcz J, Pietrzyk J, Januszewska K, et al. Extracorporeal life support in severe propranolol and verapamil intoxication. *J Intensive Care Med.* 2007;22(6):381-5.
- 69.** Koschny R, Lutz, Seckinger J, et al. Extracorporeal Life Support And Plasmapheresis In A Case Of Severe Polyintoxication. *J Emerg Med.* 2014;47(5):527-31.
- 70.** DeLima LG, Kharasch ED, Butler S. Successful pharmacologic treatment of massive atenolol overdose: Sequential hemodynamics and plasma atenolol concentrations. *Anesthesiology.* 1995;83(1):204-7.

- 71.** Huang SH, Tirona RG, Ross C, et al. Case report: Atenolol overdose successfully treated with hemodialysis. *Hemodial Int.* 2013;17(4):652-5.
- 72.** Bania T, Chu J, Wesolowski M. The hemodynamic effect of Intralipid on propranolol toxicity. *Acad Emerg Med.* 2006;13:109.
- 73.** Harvey M, Cave G, Lahner D, et al. Insulin versus Lipid Emulsion in a Rabbit Model of Severe Propranolol Toxicity: A Pilot Study. *Crit Care Res Pract.* 2011; doi:10.1155/2011/361737.
- 74.** Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, et al. S. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clin Toxicol(Phila).* 2010;48(3):227-9.
- 75.** Lysko PG, Webb CL, Gu JL, et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36(2):277-81.
- 76.** Van den Berg MJ, Bosch FH. Case Report: Hemodynamic Instability Following Severe Metoprolol and Imipramine Intoxication Successfully Treated With Intravenous Fat Emulsion. *Am J Ther.* 2016;23(1):e246-8.
- 77.** Dolcourt B, Aaron C. Intravenous fat emulsion for refractory verapamil and atenolol induced shock: a human case report. *Clinical Toxicology.* 2008;46:619-20.
- 78.** Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. Annual Report of American Association of Poison Control Center's National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45(8):815-917.
- 79.** O'Sullivan JJ, McCarthy PT, Wren C. Differences in amiodarone, digoxin, flecainide and sotalol concentrations between antemortem serum and femoral postmortem blood. *Hum Exp Toxicol.* 1995;14(7):605-8.
- 80.** Grassin Delyle S, Duverneuil-Mayer C, Abe E, et al. Fatal intoxication with labetalol (Trandate). *Forensic Sci Int.* 2008;4:178.e19-e21.