

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

**ACİL TIP KLİNİĞİNE BAŞVURAN NON-BENZODİYAZEPİN
ANTİEPİLEPTİK İLAÇ ZEHİRLENMELERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yıldray ÇELENK**

SAMSUN/ 2013

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

**ACİL TIP KLİNİĞİNE BAŞVURAN NON-BENZODİYAZEPİN
ANTİEPİLEPTİK İLAÇ ZEHİRLENMELERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yıldray ÇELENK**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Celal KATI**

SAMSUN/ 2013

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık hayatım boyunca eğitime yaptığı katkılarından dolayı Doç.Dr. Yücel YAVUZ hocama, tez çalışmalarında değerli fikirleri ile bana yol gösteren tez hocam Yrd. Doç.Dr. Celal KATI ve diğer hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde her aşamada desteklerini esirgemeyen aileme ve asistanlığımın her aşamasında yanımda olan sevgili eşim Sevda ÇELENK ve doğacak olan biricik oğlumuza sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık yaptığım süre içinde meslek şehidi verdiğimiz değerli kardeşim rahmetli Dr.Mustafa BİLGİÇ kardeşimi de bu vesile ile rahmetle anıyorum...

Dr.Yıldıray ÇELENK

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

I-	Tablo ve Şekil Dizini.....	III
II-	Kısaltmalar.....	V
III-	Özet.....	VII
IV-	Abstract.....	IX
V-	Giriş ve amaç.....	XI
VI-	Genel bilgiler.....	1
VI.A.	Antiepileptik İlaçların Tarihçesi.....	1
VI. B.	Antiepileptik İlaçların Genel Özellikleri	2
VI. C.	Antikonvülzan İlaçların Farmakolojik Özellikleri	2
VI. C. 1.	Farmakokinetik Özellikler.....	2
VI. C. 2.	Farmakodinamik Özellikler.....	3
VI. D.	Antikonvülzan İlaçların Toksik Etki Mekanizmaları.....	4
VI. D. 1.	Fenitoin ve Fosfenitoin.....	4
VI. D. 2.	Karbamazepin ve Okskarbazepin.....	8
VI. D. 3.	ValproikAsid.....	10
VI. D. 4.	Fenobarbital ve Türevleri.....	13
VI. D. 5.	Etosüksimid.....	18
VI. D. 6.	Felbamat.....	19
VI. D. 7.	Gabapentin.....	19
VI. D. 8.	Pregabalin.....	20
VI. D. 9.	Lamotrijin.....	21
VI. D. 10.	Levetirasetam.....	22
VI. D. 11.	Tiagabin.....	22
VI. D. 12.	Topiramat.....	23
VI. D. 13.	Vigabatrin.....	24
VI. D. 14.	Zonisamid.....	25

VII-	Gereç ve Yöntem.....	26
VII. A.	Araştırmanın Tipi.....	26
VII. B.	Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri.....	26
VII. C.	Verilerin Kaydı.....	26
VII. D.	Zehirlenmelerde Klinik Bulguların Derecelendirilmesi.....	26
VII. E.	İstatistiksel Analiz.....	28
VIII-	Bulgular.....	29
IX-	Tartışma.....	49
X-	Sonuçlar.....	58
XI-	Kaynaklar.....	59

I. TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

- Tablo 1.** Antikonvülzan İlaçların Sınıflandırılması
- Tablo 2.** Antiepileptik İlaçların Farmakokinetik Özellikleri
- Tablo 3.** Antikonvülzan İlaçların Temel Etki Mekanizması
- Tablo 4.** Fenitoin Zehirlenmesinde Klinik Bulgu Ve Belirtiler
- Tablo 5.** Fenitoinin Plazma Düzeyi İle Klinik Belirti Ve Bulgular Arasındaki İlişki
- Tablo 6.** Karbamazepin Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular
- Tablo 7.** Valproik Asid Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular
- Tablo 8.** Yaygın Olarak Kullanılan Barbitüratların Genel Özellikleri
- Tablo 9.** Fenobarbital Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular
- Tablo 10.** Etosüksimid Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular
- Tablo 11.** Lamotrijin Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular
- Tablo 12.** Topiramet Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular
- Tablo13.** Vigabatrin Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular
- Tablo 15.** Antiepileptiklere Maruz Kalan Olguların Yaş Ve Cinsiyete Göre Dağılımı
- Tablo 16.** Gelir Durumuna Göre Cinsiyet Dağılımı
- Tablo 17.**Başvuru Sürelerine Göre Cinsiyet Dağılımı
- Tablo 18.** Başvuru Sürelerine Göre Klinik Durum İlişkisi
- Tablo 19.** Zehirlenme Nedenlerine Göre Yaş Grupları Dağılımı
- Tablo 20.** Başvuruya Kadar Geçen Süre Klinik Durum İlişkisi
- Tablo 21.** Maruz Kalınan İlaçların Cinsiyete Göre Dağılımları
- Tablo 22.** Eski-Yeni Kuşak İlaçların Cinsiyete Göre Dağılımı
- Tablo 23.** Eski-Yeni Kuşak İlaçların Klinik Bulgu Durumuna Göre Dağılımı
- Tablo 24.** Maruz Kalınan Antiepileptik İlaça Göre Klinik Bulgu Dağılımı
- Tablo 25.** Ek İlaç Alım Durumuna Göre Klinik Bulgu Dağılımı
- Tablo 26.** Cinsiyete Göre Antiepileptik Dışı İlaç Kullanım Durumu
- Tablo 27.** Cinsiyete Göre İlaçlarla Birlikte Alkol Alımı
- Tablo 28.** Hastaların Nbdæe İlaçlarla Birlikte Ek İlaç Alma Sıklığı.
- Tablo 29.** Aldıkları İlaç Miktarına Göre Hastaların Dağılımı
- Tablo 30.** Alınan İlaç Miktarına Göre Cinsiyet Dağılımı
- Tablo 31.** Alınan İlaç Miktarına Göre Klinik Bulgu Gelişme Durumu

Şekil 1. Ülkemizde Yıllara Göre Antiepileptik İlaç Kutu Adedi Satış Rakamları

Şekil 2: Hastaların Gelir Durumuna Göre Dağılımı

Şekil 3.Başvuruların Yıllara Göre Dağılımı

Şekil 4. Başvuruların Mevsimlere Göre Dağılımı

Şekil 5. Başvuruların Aylara Göre Dağılımı

Şekil 6. Zehirlenmeden Başvuruya Kadar Geçen Süre

Şekil 7. Antiepileptik İlaçlarla Beraber Ek İlaç Alımı

Şekil 8. Glaskow Koma Skalasına Göre Hasta Dağılımı

Şekil 9. Uygulanan Tedavi Özellikleri

Şekil 10. Hastaların Gözlem Ve Tedavi Özellikleri.

Şekil 11.Psikiyatrik Tanılarına Göre Hasta Dağılımı

Şekil 12. Psikiyatri Konsültasyonu Sonrası Yapılan Medikal Tedavi Önerileri

II. KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AZDMB:	Amerikan Zehir Danışma Merkezleri Birliği
Ark.:	Arkadaşları
CPS:	Karbomoilfosfat Sentetaz
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EKG:	Elektrokardiyogram
EAPCC:	Avrupa Zehir Merkezleri Klinik Toksikologlar Birliği
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA:	Gama(γ) Amino Bütirik Asit
GİS:	Gastrointestinal Sistem
GKS:	Glasgow Koma Skalası
IPCS:	Uluslar Arası Kimyasal Güvenliği Programı
İV:	İntravenöz
İM:	İntramuskuler
KVS:	Kardiyovasküler Sistem
LAP:	Lenfadenopati
MARS:	Moleküler Adsorbent Devirdaim Sistemi
Max	Maksimum
Min	Minimum
M.Ö:	Milattan Önce
NMDA:	N-metil d-aspartat
NBDAE:	Non-Benzodiazepin Antiepileptik

NBDAEİ:	Non-Benzodiazepin Antiepileptik İlaç
OMÜ:	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
OMÜTF:	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
SSS:	Santral Sinir Sistemi
VPA:	Valproik asid
ZDM:	Zehir Danışma Merkezi

III. ÖZET

AMAÇ

Çalışmamızın amacı, 2008–2012 yılları arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne (OMÜTF) başvuran non-benzodiyazepin antiepileptik ilaçlara (NBDAEİ) maruz kalımların demografik özelliklerini, klinik bulgularını, tedavi yöntemlerini, klinik sonuçlarını ortaya koymaktır.

YÖNTEM

Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikteki araştırmamızda, acil servise zehirlenme başvurusuyla kabul edilen adli takip dosyası açılan benzodiyazepinler dışındaki antikonvülzan ilaçlara maruz kalan olguların yaş, cinsiyet, alınan antikonvülzan tipleri, zehirlenme tipi, zehirlenme nedeni, klinik belirti ve bulgular, önerilen ve uygulanan tedavi yöntemleri ve sonuç verileri değerlendirildi. Hastaların meslekleri, psikiyatri konsultasyonu sonrası aldığı tedaviler, hasta özgeçmişlerine yönelik dosya verileri tarandı. Tüm veriler çalışma için hazırlanmış standart bilgi formlarına, daha sonra da SPSS version 15 veri tabanı programına kaydedildi. Olguların klinik belirti ve bulguları EAPCCT/IPCS Poisoning Severity Score'a göre derecelendirildi.

Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD), ortanca (min.-mak.) şeklinde sunuldu. Sürekli değişkenler için iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile 3 ve üzeri grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ise Ki-Kare testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan dönem içinde başvuran 1987 hastanın 64'ü NBDAE ilaçlarla zehirlenmeye maruz kalmıştı. NBDAE ilaçlarla zehirlenme oranı tüm zehirlenmelerin %3.2'sini oluşturduğu belirlendi. Hastaların %64.1'i kadın (n=41), %36'sı erkek (n=23) hastalardan oluşmaktaydı. Genel yaş ortalaması 28 ± 10 olarak bulundu. Başvurular en çok kış(n=19,%32.9) ve yaz (n=17,28.9) mevsimlerinde yapılmıştı. En sık başvuru yapılan ay ekim(n=9,%15.3) en sık başvuru saati 18:00–23:59 (n=27,%42.2) arası yapılan başvurulardan oluşmaktaydı. Hastaların %92.2 si istemli olarak ilaç almıştı. Başvuruların %67.1'i (n=43) 18–29 yaş aralığında yer alıyordu. Zehirlenen hastaların %59.3'ünün gelir getirici işi yoktu. Zehirlenmelerin en çok ilaç alımını takiben 2 saat içinde (n=25,%39.1) bir sağlık kuruluşuna başvurduğu belirlendi. Hastalar en sık eski kuşak (n=52, %81.3) antiepileptiklerle zehirlenmişti. En sık zehirlenilen ilaçlar tek başına karbamazepin (n=22, %34.4) ve tek başına valproik asid (n=19, %29.7) ile maruziyet olarak belirlendi. Eski ve yeni kuşak

ilaçlarla zehirlenmeler klinik bulgu ve belirti gelişimi, hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırıldığında aralarında farklılık saptanmadı. Karbamazepin alan olgularda daha çok klinik bulgu ve belirti geliştiği ancak buna rağmen hastanede kalım süresinin daha kısa olduğu saptandı. NBDAE ilaçlarla zehirlenmede birlikte başka bir grup ilaç alım oranı %45.3 (n=29) olarak saptandı. Birlikte alınan ilaçlar en çok %12.5 alım ile antidepresan ve antipsikotik ilaçlardı. Birlikte alkol alımı erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözükmektedir. Hastaların %72'si (n=46) önceden NBDAE ilaç kullanıyordu. Daha önceden kullandığı ilaçlarla zehirlenen hastalar en çok bu ilaçları nörolojik hastalıklar nedeniyle kullanıyordu (n=27, %42.2). Toksik dozda ilaç alan hastalarda, toksik dozda ilaç almayan hastalara göre daha çok klinik bulgu ve belirti gelişmiş ve ortalama hastanede kalış süresi toksik dozda ilaç almayanlara göre daha uzun bulunmuştur. Hastaların büyük çoğunluğu (n=64, %75) acil gözlem ünitesinde takip edildikten sonra taburcu edilmiştir. Psikiyatri konsültasyonu sonrası hastaların %66'sı duyuğu durum bozukluğu tanısı almış %51.6'sına (n=33) SSRI grubu bir antidepresan ilaç önerilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların, kendi isteği ile acil servisi terk eden 6 hasta dışında tamamı sekelsiz iyileşmiş, ölüm bildirilmemiştir.

SONUÇ

NBDAE ilaç alımlarında istemli ilaç alımı yüksek oranda gözükmektedir. En sık maruz kalınan ilaçlar eski kuşak antiepileptik ilaçlar olup bunlar içinde en sık görülen ilaçlar karbamazepin ve valproik asittir. Kadınlarda antiepileptik ilaçlara maruziyet oranı erkeklerden fazladır. En sık zehirlenmeye maruz kalınan yaş grubu genç yetişkin hastalardır. Karbamazepin zehirlenmesinde valproik asid ve diğer antiepileptik ilaçlara oranla daha sık klinik bulgu ve belirti görülmekte, ancak karbamazepin zehirlenmeleri daha kısa süre acil serviste takip edilmektedir. NBDAEİ maruziyeti ile başvuran hastalarda en çok gözlenen psikiyatrik hastalık duyuğu durum bozukluklarıdır.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik ilaç, zehirlenme, acil servis

IV. ABSTRACT

Objective:In this study, we aimed to reveal the demographic properties, clinical findings, treatment methods and clinical results of the exposures to non-benzodiazepine antiepileptic drugs (NBDAED) of the patients who applied to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Emergency Department (OMUFM) between 2006-2012.

Materials and Methods:In this cross-sectional and descriptive study, we evaluated the age, sex, anticonvulsant types taken, poisoning types, cause of poisoning, clinical symptoms and findings, suggested and applied treatment methods, and results of the cases in which patients were exposed to the anticonvulsant drugs other than benzodiazepines and were admitted to the emergency department due to their poisoning complaints. The patient files were scanned to identify the occupation, treatment received after psychiatric consultation and the background of the patients. Data was filled in the standard information forms designed for this study and then installed to Statical Package for Social Science (SPSS) 15.0. The clinical symptoms and findings of the cases were scaled according to EAPCCT/IPCS Poisoning Severity Score.

We checked whether the variables had normal distribution using the Kolmogorov Smirnov test. The descriptive statistics about the variables were presented as frequency, percentage, arithmetic mean \pm standard deviation (SD), median (min-max). The comparisons of two groups were analyzed using the Mann Whitney U test and the comparisons of three or more groups were analyzed using the Kruskal Wallis test. Chi-square test was used to analyze to categorical variables. $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: 64 patients out of 1987 patients analyzed in this study were exposed to poisoning with NBDAED. It was found that the rate of poisoning with NBDAED was 3.2 % of the total poisoning. 64.1 % of the patients were female (n=41), and 36 % were male (n=23). The average age of the patients was 28 ± 10 . The most admission to the hospital was in winter (n=19, 32.9 %) and summer (n=17, 28.9 %). The most frequent admission was in October (n=9, 15.3 %) and the most frequent admission time was 18:00–23:59 (n=27, 42.2 %). 92.2 % of the patients took these drugs deliberately. 67.1 % of the admissions (n=43) were between the ages 18–29. 59.3 % of the poisoned patients were unemployed. It was found that most of the poisoned patients applied to a health care organization in 2 hours (n=25, 39.1 %) after the drug intake. Most of the patients were poisoned with old generation antiepileptics (n=52, 81.3 %). In the poisonings, the most frequently taken drugs were carbamazepine on its own (n=22, 34.4 %) and valproic acid (n=19, 29.7 %) on its own. When poisoning with old and

new generation drugs were compared according to their clinical symptom and findings, and the duration of hospital stay, no difference was identified. It was found out that more clinical symptoms and findings developed in cases in which carbamazepine was taken, but the duration of hospital stay was shorter. In poisoning with NBDAED, the rate of drug intake together with other drug groups was 45.3 % (n=29). The drugs taken together were mostly antidepressants and antipsychotics with the rate of 12.5 %. Alcohol drinking together with the drug intake was more frequent in males than females. 72 % of the patients (n=46) had used NBDAED beforehand. Those patients, who were poisoned with the drugs which they had used beforehand, used these drugs because of neurological diseases (n=27, 42.2 %). More clinical symptoms and findings were developed in patients with toxic dose drug intake than those with non-toxic dose drug intake. Also the duration of hospital stay of patients with toxic dose drug intake was longer than those with non-toxic dose drug intake. Most of the patients (n=64, 75 %) were discharged from the hospital after their follow-up in the emergency department observation unit. After the psychiatric consultation, 66 % of the patients were diagnosed as mood disorder and 51.6 % of the patients (n=33) were advised SSRI group antidepressant. All patients in this study got well without any sequelae except from 6 patients who left the emergency department voluntarily, and no death was informed.

Conclusion: Deliberate drug intake is seen with a high rate in NBDAED intake. The most frequent drug exposure is to the old generation antiepileptic drugs and the most used drugs are carbamazepine and valproic acid. The rate of exposure to the antiepileptic drugs is higher in females than males. The most frequent poisoning age group is the young adult patients. More frequent clinical symptoms and findings are seen in carbamazepine poisonings than those of valproic acid and other antiepileptic drugs, however the follow-up of the poisonings from carbamazepine in the emergency department is shorter. The most frequent psychiatric diseases seen in patients with exposure to NBDAED are the mood disorders.

Key Words: Antiepileptic drug, poisoning, emergency department

V.GİRİŞ VE AMAÇ

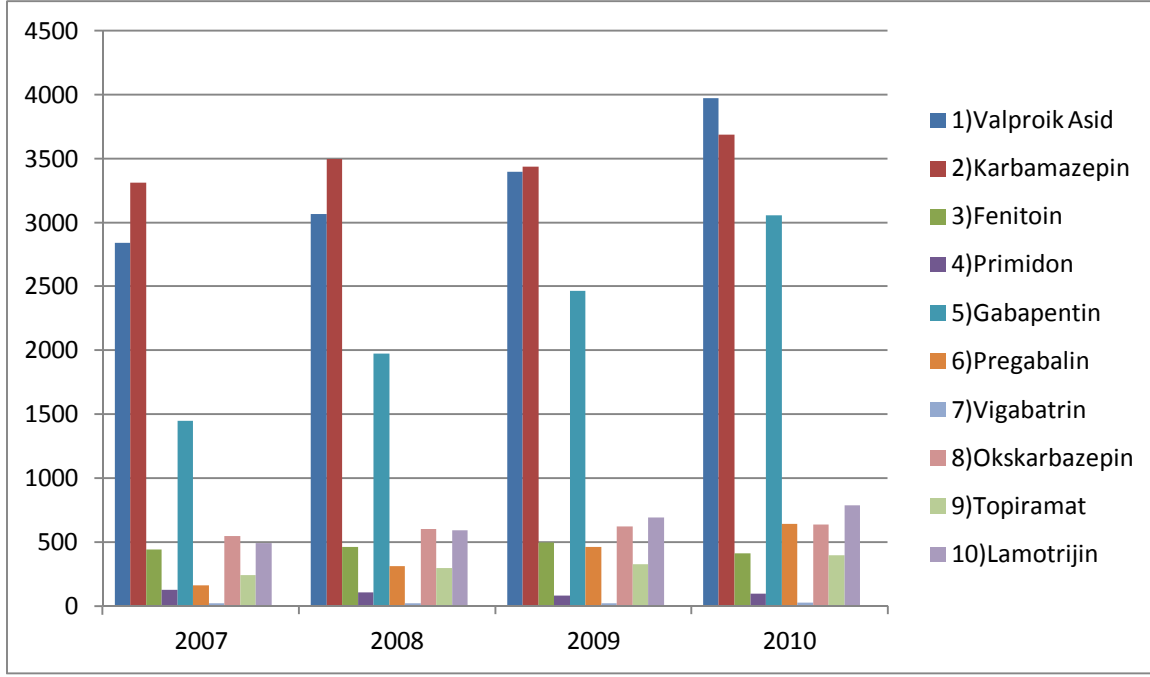
Acil servislerde istemli yada kaza ile oral alım, inhalasyon yada enjeksiyon yoluyla medikal ilaçların yada bir kimyasalın vücuda alınmasına bağlı akut zehirlenmeler sıkça görülür. Akut zehirlenmelere bağlı acil servis başvuruları ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda acil servis başvurularında %0.7 ile %5 arası değişen oranlarda bulunmuştur.^{1,2,3} Hem kazara hem de istemli zehirlenmeler akut zehirlenmelerin ana sebeplerinden biridir.

Antikonvülzan ilaçlar günümüzde epilepsi başta olmak üzere, migren profilaksisi, nöropatik ağrı, bipolar bozukluk ve fibromiyalji gibi birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır.⁴

Son yıllarda ülkemizde ve dünyada farklı endikasyonlarla kullanımının yaygınlaşmasıyla beraber giderek artan oranda antiepileptik ilaçlar kullanılmaktadır.^{5,6}(Şekil 1) Kullanımlarının artması nedeniyle bu ilaçların gerek yanlış kullanım, gerek kazara veya bilinçsiz kullanımı gerekse özkıyım amaçlı yüksek dozda kullanım olasılığı da artmaktadır. Erişkin yaş grubunda daha çok istemli, özkıyım, amaçlı ilaç aşırı alımı görülürken çocukluk çağında alımlar daha çok kaza ile gerçekleşmektedir.^{1,7,8} Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Zehir Danışma Merkezleri(ZDM) 2011 yılı verilerine göre 20 yaş üstü bildirilen 1.177.414 zehirlenme olgusunun %3'ünü antikonvülzan ilaç alımına bağlı zehirlenmelerin oluşturduğu belirtilmiştir. Antikonvülzan ilaç alımları ölüme en çok yol açan ilaç zehirlenmeleri arasında 10.sırada yer almaktadır.⁸Tüm dünyadaki ölüm nedenleri arasında zehirlenmeler yaralanmaların ana nedenleri arasındadır. Edinburg Zehirlenme Ünitesi'ne 2000-2007 yılları arası yapılan 18.010 başvurudan 618'inin (%3.4) en az bir antikonvülzan ilaç ile zehirlendiği bildirildi.⁹

Dahası epilepsi ve psikiyatrik bozukluk taşıyan hastalarda özkıyım riskinin yüksek olduğu görülmüştür.^{10,11}Güven aralığı dar olan bu ilaçların, yukarıda belirtilen sebeplerle yan etkilerine, yanlış kullanımlarına ve özkıyım amaçlı yüksek doz alımlarına sık olarak rastlanılmaktadır.

Ülkemizde antikonvülzan zehirlenmeleri ile acil servislere başvuran hastalar hakkında veriler kısıtlıdır. Bu tez çalışmasındaki amaç; 01.01.2006-01.06.2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran benzodiyazepinler dışındaki antikonvülzan ilaçlara maruz kalan hastaların, demografik özelliklerinin,tüm zehirlenmeler içindeki sıklığının, zehirlenme klinik belirti ve bulgular ile sonuç verilerinin analizinin yapılmasıdır. Böylelikle ülkemiz literatürüne katkıda bulunmak ve sonuçlarımızın, antiepileptik ilaçlara maruziyetin görülme sıklığı, tanı ve tedavi yönlendirmesi konusunda mevcut durumun ortaya konmasında yardımcı olmasını ummaktayız.



Şekil 1. Ülkemizde Yıllara Göre Antiepileptik İlaç Kutu Adedi Satış Rakamları*

*İlaç kutu satış adeti bin adet olarak verilmiştir.

Not: Ülkemizdeki antiepileptik ilaç satış trendlerini belirlemek amaçlı Türkiye’de de faaliyet gösteren bu konuyla ilgili tek hizmet sunucu kuruluş konumundaki IMSHealth firmasının satış istatistikleri kullanılmıştır.⁶

VI. GENEL BİLGİ

İnsanoğlu, varoluşundan beri doğada bulunan çeşitli maddelerin bedenine zarar verdiğini bilmektedir. “Zehir” sözcüğü, ilk kez M.Ö.1230 yılında, ölümcül maddelerden hazırlanan ilaç ya da iksir olarak tanımlanmış olmasına karşın, zehir ve zehirlenmenin tarihçesi daha da eskiye dayanmaktadır.¹² Zehirlenme kişinin potansiyel zarar verici herhangi bir kimyasal, fiziksel ve organik maddeye maruz kalması olarak tanımlanabilir. 1493-1541 yılları arasında yaşamış olan Paracelsus “Her madde zehirdir, zehir olmayan madde yoktur; bir maddeyi zehirsiz kılan dozudur.” diyerek, miktarına bağlı olmak suretiyle alınan her maddenin zehir etkisi yapabileceğini belirtmiştir. Tedavi amacıyla kullanılan maddelerin de zehre dönüşebileceğini anlatmıştır.¹³ Tedavi amacıyla kullanılan bazı ilaç ve maddelerin tedavi edici dozları ile toksik dozları birbirine yakındır. Toksik dozu tedavi dozuna yakın olan ilaçlara “güven aralığı dar ilaçlar” denmektedir.¹⁴ Antiepileptik ilaçlar da güven aralığı dar ilaçlar olarak kabul edilmektedir.

VI.A. Antiepileptik İlaçların Tarihçesi

Epileptik nöbet, santral sinir sisteminde (SSS) nöronların ani, eşzamanlı, paroksizmal, yüksek veya düşük frekanslı, yüksek voltajlı elektrik deşarjı ile ortaya çıkan klinik tablodur. Bu deşarjlar serebral korteksin herhangi bir yerinde veya subkortikal yapılardaki uyarılabilir nöron topluluğunun (thalamus) bir araya gelmesi ile oluşur.¹⁵ Diğer bir tanımla epilepsi nöbeti, beyindeki anormal aşırı, senkronize sinirsel aktiviteye bağlı semptomların ve/veya işaretlerin geçici oluşumudur. Epilepsi ise, devamlı epileptik nöbetler ortaya çıkarmaya meyilli ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize bir beyin hastalığı olarak tanımlanır.

Konvülsiyon, vücut kaslarının hızlı ve sürekli olarak kasıldığı ve gevşediği, vücudun kontrolsüz titremesiyle sonuçlanan tıbbi bir durumdur. Konvülsiyon sıklıkla epilepsi nöbetinin bir semptomu olduğu için, *konvülsiyon* terimi çoğu zaman *nöbet* kelimesinin eş anlamlısı olarak kullanılır.

Antikonvülzanlar (yaygın olarak antiepileptik ilaçlar olarak da bilinen) epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılan farklı tıbbi ajanlara verilen isimdir. Çalışma kapsamında yaygın adlandırmaya uygun olarak antiepileptik ve antikonvülzan aynı manada kullanılmıştır.

Epilepsi nöbetlerini önlemek amacıyla ilk olarak 1857’de potasyum bromür kullanılmaya başlanmıştır; fenobarbitalin antiepileptik aktiviteye sahip olduğu 1910 yılında saptandı ve yıllarca ilk tercih edilen ilaç olarak kullanılmıştır. Fenitoinin epilepsi tedavisinde etkili olduğu 1940’ta saptanmış ve o zamandan beri, parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerin tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olmuştur. Etosüksimid, jeneralize olmayan absans nöbetlerin tedavisinde

1958'den beri ilk tercih edilen ilaç olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta trigeminal nevralji tedavisi için 1968'de onaylanan karbamazepin, 1974'ten beri parsiyel nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Valproikasid, 1960'tan beri Avrupada ve şu anda dünya genelinde primer jeneralize epilepsilerin tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olarak kullanılmaktadır. Parsiyel nöbetlerin tedavisi içinde doksanlı yıllarda onaylanmıştır.¹⁶ Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) son on yılda sekiz yeni antiepileptik ilaç nöbet tedavisi için onay almıştır(Tablo1).Bunun aksine, önceki 80 yıllık dönemde sadece eski kuşak antiepileptik ilaçlar olarak bilinen altı temel ilaç parsiyel ve jeneralize epilepsilerin tedavisi için onaylanmıştır(Tablo 1).1978–1993 yılları arasında onay alan yeni antiepileptik ilaç yoktur.¹⁷

VI. B. Antiepileptik İlaçların Genel Özellikleri

Antiepileptik ilaçlargünümüzde epilepsi dışında migren, kronik ağrı sendromları (nöropatik ağrı), anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk gibi birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır.¹⁸Antiepileptik ilaçlar, eski ve yeni kuşak olmak üzere iki sınıfta incelenmektedir.¹⁹(Tablo 1)

Tablo 1. Antikonvülzan İlaçların Sınıflandırılması.

Eski kuşak	Yeni kuşak
Karbamazepin	Felbamat Pregabalin
Etosüksimid	Lakozamid Topiramet
Fenobarbital	Lamotrijin Tiagabin
Fenitoin	Levetirasetam Zonisamid
Primidon	Okskarbazepin Gabapentin
Valproikasid	

VI. C. Antikonvülzan İlaçların Farmakolojik Özellikleri

VI. C. 1. Farmakokinetik Özellikler:

Çalışmamızda incelenen antiepileptik ilaçların farmakokinetik özellikleri, geniş bir grup olması nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Genel olarak bakıldığında antiepileptik ilaçların oral biyoyararlanımı yüksektir ve pek çoğu karaciğerden metabolize olur. Eski kuşak ilaçlar içerisinde en kısa yarı ömre sahip olan karbamazepinken, en uzun yarı ömre sahip ilacın değişebilmekle beraber fenobarbital olduğu söylenebilir. Genel olarak bakıldığında eski kuşak ilaçlar, karbamazepin ve topiramet istisnai tutularak, yeni kuşak ilaçlara göre daha uzun yarı ömre sahiptir. Antiepileptik ilaçların farmakokinetik özellikler Tablo 2'de özetlendi²⁰

Tablo 2. Antiepileptik İlaçların Farmakokinetik Özellikleri.

İlaç adı	Ağız yolu ile yararlanım (%)	Sanal dağılım hacmi Vd(L/kg)	Plazma proteinlerine bağlanma (%)	Plato düzeye ulaşma süresi (saat)	Yarılanma ömrü (saat)	Terapötik plazma düzeyi (mg/L)	Metabolizma
Fenitoin	≥80	0,7±0,1	90	1-12	30-100	10-20	KC: CYP450
Fenobarbital	≥95	0,54-0,73	55	0,5-4	70-140	10-40	KC: CYP450
Karbamazepin	≥85	0,9-1,4	75	2-9	8-20	4-12	KC: CYP450
Valproik asid	≥90	0,15-0,20	90	3-6	11-20	50-100	β-Oksidasyon
Etosüksimid	≥90	0,62-0,65	0	1-4	40-60	40-100	KC: mikrozomal enzimler
Felbamat	>90	0,76	25	2-6	16-22	30-60	(?)
Gabapentin	<60	0,9	0	2-3	5-9	2-20	(a)
Lamotrijin	≥95	1,2	55	1-3	15-35	2,5-15	KC: Glukuronidasyon
Levetirasetam	≥95	0,5-0,7	0	1	6-8	12-46	(b)
Okskarbazepin	90	0,75	40	3-6	8-15	3-35	(?)
Pregabalin	≥90	0,4	0	1-2	5-7	(?)	(?)
Primidon	≥90	(?)	10	2-5	7-22	5-10	KC: CYP450
Tiagabin	≥90	1,4	96	0,5-2	5-9	0,02-0,2	KC: CYP3A
Topiramet	≥80	0,6-1	15	2-4	20-30	5-20	(c)
Vigabatrin	≥60	0,8	0	1-2	5-8	0,8-36	(?)
Zonisamid	≥65	1,5	50	2,5	50-70	10-40	KC: CYP3A4

(?): bilinmiyor, (a):Değişmeden idrarla atılır, (b):%24 hidroliz, %65'i değişmeden atılır, (c): hidroksilasyon, hidroliz, glukuronidasyon, KC: karaciğer, CYP450, sitokrom P450 enzim sistemi.

VI. C. 2. Farmakodinamik Özellikler

Antiepileptik ilaçlar sodyum kanallarını, kalsiyum kanallarını ve glutamati bloke ederek; GABA etkinliğini arttırarak; karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek ve halen tam olarak açıklanamamış mekanizmalarla etkinlik gösterirler.

Antiepileptik ilaçların başlıca etki mekanizmaları

1. Nöron membranında yer alan voltaja bağlı Na kanallarını bloke ederek, yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini önleyenler; (karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, okskarbazepin, valproik asid)

2. GABA'ya (g-aminobutirik asit) bağımlı inhibisyonu reseptörü üzerinden kendi bölgelerine bağlanarak artıranlar; (fenobarbital, benzodiazepin, topiramet)

3. GABA transaminaz inhibisyonu; Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA analogudur ve yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder.

4. Eksitator aminoasid olan glutamatın reseptörünü bloke ederek ya da doğrudan glutamatın salınımını inhibe ederek etki edenler; (topiramet, lamotrijin)

5. Kalsiyum kanal blokajı yapanlar; (valproik asid, etosüksinimit, lamotrijin, levetriasetam, gabapentin).²¹

VI. D. Antikonvülzan İlaçların Toksik Etki Mekanizmaları

VI. D. 1. Fenitoin ve Fosfenitoin

Fenitoin (3-hidroksimetil-5,5-difenilhidantoin) parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde birincil tedavi olarak kullanılmaktadır. İlaçlara bağılı olmayan status epileptikus tedavisinde hızlı etkili antiepileptiklerle birlikte kullanılması yararlıdır.¹⁹Epilepsi dışında migrende, nöropatik ağrıların tedavisinde de yer almaktadır. Geçmişte özellikle digoksine bağılı ritim bozukluklarında antidisritmik ajan olarak kullanılmış, ancak artık ilk tercih edilen ajan değildir.^{19,22}

Farmakokinetiği: Fenitoin antikonvülzan etkisini nöronlardaki voltaj duyarlı ve frekans bağımlı sodyum kanallarını bloke etmesiyle gösterir.¹⁹ Aksiyon potansiyelinin süresine ve amplitüdüne etkisi yoktur. Aksine, nöronun yenilenmesini geciktirerek yüksek frekansta aksiyon potansiyelinin uyarılma eşiğini artırır. Ayrıca kalsiyum kanalları veya γ -aminobutirik asit(GABA) reseptörleri üzerine etki ederek veya adozin geri alımını inhibe ederek de etki gösterebilir. Ancak bu mekanizma tam olarak kanıtlanamamıştır.

Tablo 3. Antikonvülzan İlaçların Temel Etki Mekanizması.

İlaç adı	Sodyum kanal blokajı	GABA aracılı iletinin artırılması	T-tipi kalsiyum kanal blokajı
Etosüksimid	-	-	+
Felbamat	+	+	(?)
Fenitoin	+	-	-
Fenobarbital	-	+	-
Gabapentin	+(?)	+	-
Karbamazepin	+	-	-
Lamotrijin	+	-	+(?)
Levetirasetam	-	+(?)	-
Okskarbazepin	+	-	-
Tiagabin	-	+	-
Topiramamat	+	+	-(?)
Valproikasid	+	+	+
Vigabatrin	-	+	-
Zonisamid	+	(?)	+

Tüm dokulara hızlıca yayılır ve büyük oranda (%90) serum proteinlerine bağlanır.²¹Serbest form klinik olarak etkin form olup ilaçların klinik etki ve toksisitesinden sorumludur. Bu nedenle yeni doğanlar, yaşlılar, gebe kadınlar, üremi, hipoalbuminemi hastalar (siroz, nefroz, malnutrisyon, yanık, travma), hiperbilirubinemi gibi hastalığı olan kişilerde ilacın bağlı olmayan formu sanılandan yüksektir.¹⁹ Fenitoinin yüzde %5'i idrardan değişmeden atılır. Geri kalanı hepatik mikrozomal enzimlerce metabolize edilir.

Tedavi dozu: Epilepsi tedavisinde ağızdan günde 300-600 mg dozunda verilir. Çocuklarda günlük doz 5-8 mg/kg'dır. Etkin plazma düzeyi 10-20 µg/mLdir. Ağız yoluyla ve parenteral kullanıma uygun formları bulunmaktadır. Status epileptikus tedavisinde parenteral kullanılır. Parenteral verilmesi sadece intravenöz (İV) yoldan ve 50 mg/dak hızını geçmeyecek şekilde yapılır.²³ Parenteral verilme hızı fenitoin için 25-50 mg/dak'yı ve fosfenitoin için de 150 mg/dak'yı geçmemelidir. Parenteral verilirken kalp ritmi ve tansiyon değerleri monitörize edilmelidir.¹⁹

Toksisite ve klinik: Fenitoin zehirlenmesine ilişkin belirti ve bulgular tablo 5 te sunulmuştur.¹⁹Fenitoinin toksik etkisi uygulama yoluna, maruziyet süresi ve dozuna göre değişir. Bunlar içerisinde en önemli olan uygulama yoludur.İV fenitoin uygulaması toksisite için en yüksek riski taşır.¹⁹Major kardiyak toksisite sadece parenteral uygulamada meydana gelir. Genel olarak aşırı dozda kardiyovasküler morbidite oluşturmaz.²⁴Hızlı İV uygulama (50 mg/dak'dan hızlı verildiğinde) sonucunda derin hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak arrest gelişebilir. Bu etkiler propilen glikol çözücüsünün kardiyodepresör etkisine bağlıdır.²²Ağız yolu ile alımda en düşük toksik doz yaklaşık 20 mg/kg'dır. Fenitoin doza bağımlı eliminasyon kinetiği gösterdiğinden ilaç etkileşimleri ve küçük doz değişiklikleri nedeniyle kronik kullanımda bile kolaylıkla zehirlenmeye neden olabilir.²³İntavenöz uygulamalarda extravazasyon olması durumunda cerrahi müdahale gerektirebilecek lokal cilt reaksiyonu oluşturabilir.²¹Fenitoin zehirlenmesinde görülen bulgu ve belirtiler Tablo 4'te özetlendi.

Tablo 4.Fenitoin Zehirlenmesinde Klinik Bulgu Ve Belirtiler.

Zehirlenme tipi- Sistem	Belirti ve bulgular
<i>SSS</i>	Sersemlik, tremor, görme bozukluğu, nistagmus, diplopi, miyozis veya midriyazis, oftalmopleji, yürüyüş bozukluğu (ataksi ve diskinezi), koreoatotik hareketler, kusma, disfaji, irritabilite, ajitasyon, konfüzyon, halüsinasyonlar, yorgunluk, koma, ensefalopati, psödodejeneratif hastalık, dizartri, meninks irritasyonu, nöbet (nadir)
<i>Periferik sinir sistemi</i>	Periferik nöropati, üriner inkontinans
<i>Hipersensivite reaksiyonları</i>	Eozinofili, döküntü, psödolenfoma (yaygın LAP), SLE,pansitopeni, hepatit, pnömoni
<i>GİS</i>	Bulantı, kusma ve hepatit
<i>Dermatolojik</i>	Hirşutizm, akne, döküntü (Steven-Johnson sendromu)
<i>Diğer etkiler</i>	Fetal hidantoin sendromu, gingival hipertrofi, yüz hatlarında kabalaşma, yenidoğanın hemorajik hastalığı, hiperglisemi, hipokalsemi
<i>Parenteral zehirlenme</i>	Hipotansiyon, bradikardi, kardiyak ileti bozuklukları, miyokardiyal baskılanma, ventriküler fibrilasyon, asistoli ve damar dışı yayılıma bağlı nekroz

Tanı: İlaç alım öyküsü ile ya da ataksi ve bilinç bulanıklığı ile başvuran epilepsi hastalarında şüphelenilmelidir. Plazma ilaç düzeyi klinik belirti ve bulguların öngörülmesinde

önemlidir (Tablo 5)¹⁹Fenitoin kullanan hastaların plazma düzeyleri izlenmelidir. Yavaş emilimi nedeniyle plazma pik düzeyine geç ulaşabileceğinden ve yüksek dozlarda eliminasyon süresinin uzamasından dolayı plazma ilaç düzeyi değişkendir ve yüksek dozlarda normal serum düzeylerine gelmesi günler alabilir. Bu nedenle serum fenitoin düzeyi ölçümleri tekrarlanmalıdır.²⁵

Tablo 5. Fenitoinin Plazma Düzeyi İle Klinik Belirti Ve Bulgular Arasındaki İlişki.

Plazma düzeyi (µg/mL)	Yan etki
<10	Genellikle yok
10–20	Nadiren hafif nistagmus
20–30	Nistagmus
30–40	Ataksi, geveleyerek konuşma, bulantı ve kusma
40–50	Letarji, konfüzyon
>50	Koma, nöbet

Tedavi: Başlangıç tedavisi diğer ilaç zehirlenmelerinde olduğu gibi havayolu güvenliği ve damar yolu açılmasıdır. Genel olarak fenitoin zehirlenmesi destekleyici tedavidir ve masif over dozlarda bile ölüm nadirdir.²¹Serbest fenitoin miktarının azaltılması için asidozun düzeltilmesi önerilmektedir.¹⁹Ağız yolu ile tekrarlayan doz aktif kömür uygulamasının (1 mg/kg) yararlı olabileceği bildirildi.²⁶Nöbet oluşursa İV benzodiyazepin veya fenobarbital ile kontrol altına alınabilir. Ancak fenitoin zehirlenmesine bağlı nöbet gelişimi bildirilmesine rağmen çok nadiren görüldüğünden, nöbet durumunda başka nedenler araştırılmalıdır.²¹Kardiyak monitörizasyon İV uygulamalarda gereklidir. İntravenöz fenitoin uygulanması sonrasında gelişen semptomatik bradikardilerde, atropin ve geçici pace maker kullanılabilir. Hipotansiyon gelişirse infüzyon durdurulmalı ve bolus olarak 250-500 mL kadar izotonik kristalloid başlanmalıdır.²¹Hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve moleküler adsorbent recirculating sistemi (MARS) de içeren diğer tekniklerin yararı kısıtlıdır ve sonuçları çok iyileştirdiği söylenemez.²⁷Fenitoine bağlı agranülositoz granülosit koloni sitümüle edici faktör (G-CSF) ile başarıyla tedavi edilebilir

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi bulunmamaktadır.^{21,22}

Taburculuk ve Takip: Oral alım sonrası nöbet, koma, bilinç değişikliği, ataksi gibi ciddi komplikasyonları olan hastalar yatırılmalıdır. Hafif belirtileri olan hastalar acil serviste takip edilebilir ve serum düzeylerinde düşüş gözlenirse taburcu edilebilir. Kasıtlı aşırı doz alan olgularda, gerekli olduğu şekliyle psikiyatrik değerlendirme yapılması sağlanmalıdır. Birçok acil serviste seri ilaç ölçümlerinin yapılabilmesi için uygun ortam olmadığı için semptomları

devam eden hastalar bir gözlem ünitesinde takip edilmelidir.İV uygulamaya bağlı gelişen önemli ve dirençli bulguları olan hastalar yatırılmalı. Önemli ekstrevasiyon durumunda lokal vasküler veya doku toksisitesi bulguları olması durumunda uygun cerrahi konsültasyon yapılmalıdır. İV uygulama sırasında geçici hipotansiyon gelişen hastalar taburcu edilebilir.¹⁹

VI. D. 2. Karbamazepin ve Okskarbazepin

İlk kez 1974'te ABD'de trigeminal nevralji için kullanıldı. Jeneralize ve parsiyel nöbetlerde ilk seçenek olmuş, sonradan ağrı sendromlarında ve psikiyatrik hastalıklarda da kullanılmaya başlandı.²²Okskarbazepin karbamazepinin 10-keto türevidir ve bir ön ilaçtır, metaboliti olan 11-hidroksi karbazepin karbamazepin ile benzer etkilere sahiptir.²³ Karbamazepin yapı olarak bir siklik antidepresan olan imiprimine benzeyen bir iminostilben türevidir.²¹ Yapısı itibarı ile antikolinergik, antidepresan, antiaritmik, sedatif ve noromüsküler blokaj özelliği de mevcuttur. Etkisini temel olarak nöronlar üzerinde sodyum kanal blokajı yaparak gösterir.¹⁹ Trigeminal çekirdekdeki sinaptik iletimi bloke ederek nöropatik ağrıyı geçirir. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromuna neden olabilecek santral antidiüretik etkiye sahiptir. Lipofilik yapısı nedeniyle oral alımı takiben tüm dokulara hızlıca yayılır. Yüksek oranda (%80) plazma proteinlerine bağlanır. Hepatik sitokrom P-450 izoenzimlerince aktif metaboliti olan 10,11-epoksite dönüştürülür. Kendini metabolize eden enzimi indüklediği için kronik kullanımda yarı ömrü akut kullanıma göre daha kısadır.²⁸

Tedavi dozu: Karbamazepin tedavisi için önerilen günlük en yüksek doz 1.6-2.4 g'dır. Etkin plazma konsantrasyonu 4-12 mg/L'dir. Okskarbazepin tedavisi için günlük tedavi dozu 0.6-1.2 g'dır, En yüksek 2.4 g kullanılması önerilmektedir.²³

Toksik dozu: Belirgin toksik etkiler plazma düzeyi 20 mg/L'nin üzerinde olduğunda ortaya çıkar. Plazma karbamazepin düzeyi ile zehirlenmenin ciddiyeti arasında kesin ilişki yoktur. Bununla birlikte plazma karbamazepin düzeyi 40 mg/L'nin üzerinde olduğunda koma, nöbet, solunum yetmezliği ve kardiyak ileti bozuklukları gibi ciddi komplikasyonların görülme sıklığının arttığı bildirildi; 60-80 mg/L'nin üzerinde ise ölümcül olabilmektedir.¹⁹

Toksik etki mekanizması: Karbamazepine bağlı zehirlenme bulgularının çoğu SSS depresyonuna ve antikolinergik etkinliğine bağlıdır. Aynı zamanda serebellum ve beyin sapı fonksiyonlarını bozar. Yapıca siklik antidepresanlardan imipramine benzemesi nedeni ile akut zehirlenmelerde nöbet ve kardiyak iletim bozukluklarına yol açar.¹⁹

Okskarbazepin SSS depresanıdır. Toksik epoksi metabolitinin olmaması ve aktif metabolitinin daha az olması nedeni ile karbamazepine benzer toksik etkileri göstermez, sadece doza bağımlı olarak nefrojenik dilüsyonel hiponatremi yapmasıyla karbamazepine benzerlik gösterir.¹⁹

Klinik bulgular: Karbamazepin zehirlenmesinde ortaya çıkabilecek klinik belirti ve bulgular Tablo 6’da özetlendi.²⁹

Aşırı doz akut toksisitede sonrası karbamazepinin antikolinerjik etkilerinden dolayı gastrointestinal motilitede yavaşlama nedeniyle bozuk emilimi ve suda çözünürlüğünün düşüklüğü nedeniyle zehirlenme kliniğinin geç ortaya çıkması ve dalgalı seyretmesine neden olabilir.¹⁹ Karbamazepin zehirlenmesi klinik olarak temelde nörolojik ve muhtemel kardiyovasküler semptomları ve bulguları ile karakterizedir. Nörolojik semptomlar nistagmus, ataksi, disartri, bilinç düzeyinde dalgalanmalar ve komayı içine alan geniş bir yelpazede gözlenir.²¹ Vaka serilerinde karbamazepin serum seviyesi 40 mg/L olan hastaların %55’inde nöbet ve status epileptikus görülebileceği belirtilmiştir.^{30,21} Kardiyovasküler etkiler sinüs taşikardisi overdozların %35 in antikolinerjik mekanizma nedeniyle görülür. Myokardial depresyon nedeniyle hipotansiyon ve kardiyak ritim anomalileri görülebilir.³⁰ Yayınlanan geniş vaka serilerinde kronik alımlarda da gözlenebilen ve akut alımlarda 20 saat gecikme sonrasına kadar gözlenebilen %15 insidansla QRS süresinde uzama (>100msec), %50 insidansla QT intervalinde uzama (>420 msec) gibi EKG değişiklikleri gözlenmiş ancak bunlar yaşamı tehdit eden aritmilerle ilişkili bulunmamıştır.³¹ Kronik zehirlenmede başağrısı, diplopi ya da ataksi görülebilir.²¹

Tablo 6. Karbamazepin Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular.

Nörolojik Bulgular		Kardiyovasküler bulgular	Diğer bulgular
Koma	Hipertoni	Sinüs taşikardisi	İleus
Nöbet	Miyoklonus	Atriyoventriküler blok	Hipertermi
Status epileptikus	Midriyazis	P dalgası kaybı	İdrar
Somnolans	Diplopi	QRS genişlemesi	Kusma
Ataksi	Nistagmus	Dal blokları	Hiponatremi
Ajitasyon	Oftalmopleji	Bradikardi	Hipokalemi
Diskinezi	Işık refleksinde	Hipotansiyon	
Kore	azalma	Kavşak kaçak ritmi	
Apne	Okülojirik kriz	VEV**	
Solunum depresyonu	Uyumsuz ADHSS *	Ventriküler taşikardi	

*ADHSS: Uyumsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu
**VEV: Ventriküler erken vuru

Tanı: İlaç alım öyküsü ve karbamazepin kullanırken gelişen ataksi, stupor, taşikardi gibi klinik bulguların varlığında zehirlenmeden şüphelenilmelidir. Karbamazepinin plazma düzeyi değişken emilim süresi nedeniyle bazal değer saptandıktan sonra düşüğe geçene kadar 4-6 saatte bir tekrar ölçülmelidir. Avusturalya'dan vaka bildiriminde kontrollü salınım tablet alımı sonrası izlenen bir hastanın pik plazma konsantrasyonuna 106 saat sonra ulaştığı bildirilmiştir.³² Plazma karbamazepin düzeyi 10 mg/L'nin üzerinde saptandığında ataksi ve nistagmus görülür. Plazma düzeyi 40 mg/L'nin üzerinde ise koma, solunum baskılanması ve nöbet gibi ciddi zehirlenme bulguları görülür. Ancak klinik bulguların ciddiyeti ile plazma ilaç düzeyi arasında zayıf ilişki vardır.²¹ Bu nedenle zehirlenmenin şiddetini serum ilaç konsantrasyonu ile değil hastanın klinik durumuyla değerlendirmek gerekir.^{30,21} İmipramine benzerliği nedeniyle idrarda yalancı trisiklik antidepresan pozitifliği oluşturabileceği akılda tutulmalıdır.¹⁹

Tedavi: Yüksek doz alımlarda enterohepatik dolaşımı azaltması nedeniyle tekrarlayan doz aktif kömür uygulaması önerilmektedir.³³ Randomize kontrollü bir çalışmada tekrarlayan doz aktif kömür uygulamasının ilaç eliminasyon ömrünü ortalama 28 saatten 13 saate kadar azalması, yoğun bakım süresinde kısaltmayla ilişkili bulunmuştur.³³ QRS ve QT anormallikleri için ise kardiyak monitörizasyon önerilmektedir. Yeterli klinik çalışma olmamakla birlikte, QRS süresi 100 ms'nin üzerinde saptandığında sodyum bikarbonat verilmelidir.¹⁹ Karbamazepinin tetiklediği nöbetlerde benzodiyazepinler etkilidir. Hem hemodiyaliz hem hemoperfüzyon etkili olarak serum karbamazepin konsantrasyonunu düşürür.^{32 34}

Antidot tedavisi: Spesifik antidot tedavisi yoktur. Antikolinergik zehirlenme bulguları için fizostigmin önerilmemektedir.²²

Taburculuk ve takip: Eğer birkaç saat arayla yapılan en az 2 karbamazepin düzeyi ölçümünde düşüş varsa (tercihen < 15 mikrogram/L altında) hasta uyanık ve ayaktaysa kardiyak ileti bozukluğu da saptanmamış ise hasta acil servisten taburcu edilebilir. Bunun dışında olan hastalar yatırılarak gözlenmelidir.¹⁹

VI. D. 3. ValproikAsid

Valproik asid nöbet tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antikonvülzandır. Elektriksel olarak uyarılabilen hücrelerin fonksiyonları ve nörotransmitterler üzerinden etkisini gösterir. İnhibitör bir aminoasit olan GABA'ya benzer ve etkiside GABA transaminazı inhibe etmek ve GABA'nın presinaptik aralıktan geri alımını azaltarak sinaptik aralıkta GABA miktarını arttırmak sureti ile gerçekleştirir. Bunun dışında voltaj aktive Na

kanallarını bloke etmesi ve talamik Ca devrelerini değiştirmesi ile de antiepileptik etki gosterir.¹⁹ Gastrointestinal yoldan alımlarda %100 e yakın absorbe olur. Pik plazma konsantrasyonuna 6 saatte ulaşır. Enterik kaplı ve uzamış salınımlı preperatlarda bu süre 24 saate kadar uzayabilir.^{35,21} Terapotik konsantrasyonda %90 proteinlere bağlanmasına karşın bu oran serum valproat konsantrasyonu 300 n üzerine çıktığında %35 lere kadar gerileyebilir.³⁶ Yarı omr 8 ila 23 saat arasındadır fakat aşırı dozlarda bu oran 2-3 kat daha uzun olabilir.^{35,37}

Tedavi dozu: Etkin plazma düzeyinin 50-100 mg/L olması için onerilen günlük dozu 1.2-1.5 gr ve onerilen günlük en yüksek doz 60 mg/kg'dır.²³

Toksik dozu: 200 mg/kg'ın üzerindeki akut alımlarda belirgin SSS baskılanması görülür. Özellikle 150 mg/L zerindeki plazma düzeylerinde yan etkiler görülmeye başlar ve 800 mg/L üzerinde koma meydana gelebilir.²²

Toksik etki mekanizması: İnhibitör nörotransmitter olan GABA düzeyini arttırır ve sodyum kanal blokajı yapar. Valproik asid metabolizması karaciğerde glukoranik asit konjugasyonu ya da oksidasyonu ile gerçekleşir. Glukoranidasyon %80 valproik asid (VPA) metabolizmasından sorumludur.^{36,21} Oksidasyon mitokondri ya da sitozolik mikrozomlarda gerçekleşir. Mitokondrial beta oksidasyon asetil koenzim A (asetil CoA) ve L-karnitin kullanarak gerçekleşir. Bu yolla metabolizmada asetil CoA ve karnitin azalmasına yol açar.^{36,21} Asetil CoA azalması amonyağın üreye dönüşümünü sağlayan karbomoilfosfat sentetaz 1 (CPS 1) enzimi için gerekli olan N-asetil glutamatın oluşumunu durdurur. Sonuç olarak karaciğerde mitokondrial beta oksidasyon ve üre siklusu bozarak hiperamonyemi, hepatotoksisite, metabolik bozukluk, pankreatit, serebral dem ve kemik iliği baskılanması yapabilir. Bu etkilerin bir bölümü karnitin eksikliği ile ilişkilidir.¹⁹

Klinik bulgular: Valproikasid zehirlenmesinde ortaya çıkabilecek klinik belirti ve bulgular Tablo 7'de özetlendi.¹⁹ VPA zehirlenmesi letarjiden komaya kadar uzayan semptomları içeren beyin ödemi semptomları ile ilişkilidir. Geniş iki vaka serisi çalışmalarında VPA serum konsantrasyonu 850 mg/l nin üzerinde olan hastaların %100 ünde koma, %63 nde entübasyon gerektiren respiratuar depresyon, %25 inde de hipotansiyon geliştiği görülmüştür.^{37,38} Metabolik komplikasyonlar hipernatremi, hipokalsemi, anyon gapli metabolik asidoz ve hiperamonyemi olarak sıralanabilir. Anyon gapli metabolik asidoz çok yüksek dozlarda ortaya çıkar ve zayıf prognostik değere sahiptir.³⁹ Kemik iliği süpresyonu alımı takiben 3-5 gün içinde ortaya çıkar ve genellikle kendiliğinden birkaç gün içinde düzelen pansitopeni ile karakterizedir.³⁸ Pankreatit, hepatotoksite, renal yetmezlik akut zehirlenmelerde görülen nadir komplikasyonlardır.⁴⁰ Paradoksal nöbet muhtemelen VPA'in toksik metabolitlerinin birikimine bağlı kronik zehirlenmelerde daha çok ortaya çıkabilen bir

bulgudur. Uzun süreli tedavi alan hastalarda terapötik valproat konsantrasyonlarına rağmen karaciğer enzim seviyesi artabilir. Hepatik hasar uzun süreli VPA tedavisi alan hastalarda 1/20000 oranında gözüdür ve mikrositer yağlanma ile karakterizedir.

Tablo 7. Valproik Asid Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular.

Zehirlenme tipi- Sistem	Belirti ve bulgular
<i>SSS bulguları</i>	SSS baskılanması (sersemlikten komaya), paradoksal nöbet (epilepsi hastalarında)
<i>KVS bulguları</i>	Hipotansiyon, taşikardi, QT mesafesinde uzama, kardiyopulmonerarest (ciddi alımlarda)
<i>GİS bulguları</i>	Bulantı, kusma, hepatotoksisite
<i>Metabolik bozukluklar</i>	Amonyak ve laktat yüksekliği, hipokalsemi, hipernatremi, artmış anyon açıklı metabolikasidoz (plazma düzeyi >1000 mg/L)
<i>Geç dönemde (ciddi alımlarda)</i>	Optik sinir atrofisi, serebral ödem, kardiyak kaynaklı olmayan akciğer ödemi, anüri, hemorajik pankreatit

Tanı: Alım öyküsü ve hastada SSS baskılanması bulguları ile metabolik bozukluklar bulunduğu zehirlenme düşünülmelidir. Valproikasid zehirlenmesi düşünülen her olguda bazal plazma düzeyine bakılmalıdır. Kontrollü salıveren formlarında pik plazma düzeyine geç ulaşabileceğinden tekrarlanan plazma düzeyi ölçümleri 4-6 saatte bir serum konsantrasyon trendinde düşüş gözlenene kadar kontrol edilmelidir.²¹ Plazma düzeyleri zehirlenme bulguları veya nöbet kontrolü ile uyumlu olmamasına rağmen serum konsantrasyonu 150 mikrogram/mL yükseğe çıkarsa yan etkiler artar ve 800 mikrogram/mL'den yüksek dozlarda aşikar komaya neden olur.^{19,38} Bilinç bozukluğu olan hastalarda amonyak, glukoz, elektrolit, kan gazı, transaminazlar, bilirübinler, pıhtılaşma testleri, lipaz, amilaz, plazma osmolalitesi ve osmolar açık ölçülmelidir, elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir ve tam kan sayımı yapılmalıdır. İdrarda yalancı keton pozitifliği yapabilir.¹⁹

Tedavi: Tedavide tek doz aktif kömür çoğu hastada yeterli olmaktadır. Enterik kaplı ve yavaş salıveren formlarda tekrarlayan doz aktif kömür önerilmektedir.^{41,42} Tüm barsak irrigasyonu kontrollü salıveren formların alımından birkaç saat sonra gelenlerde uygulanabilir.¹⁹ Yüksek doz naloksanın valproik asidin neden olduğu SSS depresyonunu ve solunum depresyonunu geri çevirmede faydalı olduğunu gösteren yayınlar da olmasına karşın beklendiği gibi etkili olmadığı konusunda da yayınlar mevcut olup bu konu tartışmalıdır. Genel görüş naloksanın kullanımının hasta yönetimine yardımcı olmayacağı yönündedir.⁴³⁻⁴⁶

L-karnitin hiperamonyemi ve hepatotoksite varlığında endikedir komanın düzelmesini hızlandırır, karaciğer yetmezliğini önler ve mitokondriyal metabolik anormallikleri düzeltir.^{43,44} Asemptomatik hastalarda oral semptomatik hastalarda İV formu tercih edilir. L-karnitin İV yükleme dozu 100 mg/kg dozunda olup 30 dakikadan uzun süre içinde ve maksimum doz 6 gram olacak şekilde verilmeli sonrasında 15mg/kg dozda her 4 saatte bir klinik ilerleme gözlenene kadar bu doz tekrarlanmalıdır.²¹

Hemodiyaliz zehirlenen hastada eliminasyon yarı ömrünü yaklaşık olarak 4-10 kat azaltır. Ayrıca metabolik bozuklukları düzeltir, amonyak ve valproik asid metabolitlerini uzaklaştırır ve serbest karnitin düzeylerini artırır. Plazma düzeyi 850 mg/L'nin üzerinde ise hemodiyaliz düşünülmelidir. Hemoperfüzyonun da hemodiyaliz ile benzer etkinlikte olduğu bildirildi.¹⁹ Hemodiyaliz tek başına VPA eliminasyon yarı ömrünü 2.2-2.9 saate düşürür.⁴⁷ Kömürlü hemoperfüzyonun tek başına ve hemodiyalizle kombinasyonu hemodiyalize üstün bulunmamıştır.⁴⁸ Hemodiyaliz amonyağı uzaklaştırabileceği gibi hemodinamik ve nörolojik olarak anstabil hastalarda, hayatı tehdit eden metabolik bozukluğu olan hastalarda da önerilmektedir. Ancak hiçbir randomize çalışma da ekstrakorperal ölçümlerin destek tedaviye göre sonuçları iyileştirdiğini gösteren randomize çalışma yoktur.^{48,49}

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidotu yoktur. Kronik kullanımda ortaya çıkabilen zehirlenme bulguları için L-karnitinin etkili olduğu bildirildi.⁵⁰

Taburculuk ve takip: Fenitoin ve karbamazepin zehirlenmesinde olduğu gibi, ilacın serum seviyesindeki düşüş görülünceye kadar veya hasta asemptomatik seyredinceye kadar hasta gözlenmelidir. Kasıtlı aşırı doz olan olgularda psikiyatrik konsültasyonu yapılmalıdır.¹⁹

VI. D. 4. Fenobarbital ve Türevleri

Sedatif hipnotik ilaçlar grubunda yer alan barbitüratlar genel olarak antiepileptik olarak, anestezi induksiyonu ve sedasyon amacıyla kullanılmaktadır. Bazen kronik ağrı sendromlarının tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır.¹⁹

1853 yılından kullanılmaya başlanan bromid tarihsel olarak ticari kullanıma giren ilk sedatif hipnotik ilaçtır. Bunu takiben kloralhidrat, paralhidrat, uretan gibi ksenobiotikler üretilmiştir.1903 yılında ilk olarak kullanıma giren barbitüratlar hızla diğer ksenobiotiklerin yerini almıştır.²¹ Bunlardan antikonvülzan olarak sadece uzun etki süreli olan fenobarbital, mefobarbital, metarbital ve primidon kullanılır. Fenobarbital halen kullanılan antikonvülzan ilaçların en eskisidir ve tarihsel olarak bütün sedatif hipnotikler içinde yüksek mortalite ve morbidite riski ile bilinir.¹⁹ 20. Yüzyılın ilk yarısında ilaç pazarını kendi alanında domine eden barbitüratlar dar terapötik indeksleri nedeniyle1950-1960'lı yıllararası sık görülen ilaç zehirlenmelerindendi.²¹ Artan barbitürat mortalitesi nedeniyle bu yıllarda dikkat bu ilaçların daha az toksik olan alternatiflerinin üretilmesine kaymıştır.²¹ Terapötik kullanım alanları daha güvenli, daha az toksik olan benzodiyazepinler ve ikinci jenerasyon antiepileptiklerin kullanıma girmesiyle azalmıştır. Buna rağmen halen acil serviste barbitürat zehirlenmelerine rastlanmaktadır.

Barbitüratların ana etki mekanizması sinir sistemi ve kas-iskelet sistemini baskılamaktır. Santral sinir sisteminde birincil baskılayıcı nörotransmitter olan GABA'nın postsinaptik membran reseptöründe etkisini artırarak bu etkiyi oluşturur.¹⁹ Barbitüratlar baskın uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın etkinliğini baskılar, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını da etkiler ve aynı zamanda presinaptik uçtaki kalsiyum bağımlı uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını baskılar.²³

Tedavi dozu: Fenobarbital epilepsi tedavisinde günde ağız yoluyla 150-250 mg dozunda bir kez, çocuklarda günde 4-6 mg/kg dozunda verilir. Bebeklerde febril konvülsiyonları önlemek veya tedavi etmek için yüksek dozda (8 mg/kg) kullanılabilir, bu durumda süpozituar şeklinde rektal uygulanabilir.²³ Etkin plazma düzeyi 20-40 mg/L'dir.

Tablo 8. Yaygın Olarak Kullanılan Barbitüratların Genel Özellikleri.

Ajan	Uzun Ömürlü*		Orta Ömürlü*		Kısa Ömürlü*		Çok kısa Ömürlü*	
	Barbital	Fenobarbital	Amobarbital	Butalbital	Pentobarbital	Sekobarbital	Tiyopental	Metohexital
pK _a	7.4	7.24	7.75	7.6	7.96	7.90	7.6	7.9
Major Atılım Yolu	Renal (%30)	Renal (%30)	Hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik
Plazma Proteinlerine Bağlanma (%)	5	20	VY	45	35	44	80	73
Dağılım Hacmi (L/kg)	0.7	0.7	1.05	0.8	1.0	1.5	1.4-6.7	1.1
Hipnotik doz PO (miligram)	300-500	100-200	50-200	100-200	50-100	100-200	50-100 IV	50-120 IV
Aktif Olduğu Süre (saat)	>6	>6	3-6	3-4	<3	<3	5-10 dak.	5-7 dak.
Plazma Yarılanma Ömrü (saat)	48	24-96	14-42	35-88	21-42	20-28	6-26	1-2
Yaklaşık Fatal Doz (gram)**	2-6	5	3-6	2-5	3-6	3-6	VY	VY
Bilinen Öldürücü Serum Düzeyleri (milligram/L)	>100	>80	13-96	13-26	10-169	5-52	10-400	98

*: Bu sınıflama şeması sadece bir düzenlemedir; İlaç aktivasyonuna göre değil, yarılanma ömrü süresi göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır. Sadece alkali diürece duyarlı ilaçlar

Kısaltma: VY: Veri yok

** : Tolere edemeyen Bireylerde

Toksik dozu: Fenobarbital 30 mg/L'nin üzerindeki plazma düzeylerinde toksik etki göstermeye başlar. Ölümcül dozu kesin bilinmemekle birlikte toleransı düşük olan bir hastada bir seferde hipnotik dozun 10 katı (hipnotik dozu=100-320 mg) kadar yüksek doz alımda ciddi zehirlenme gelişebilir.¹⁹ Diğer sedatif hipnotik ilaçlara benzer olarak fenobarbital ve türevleri aşırı dozunda da MSS depresyonu ve solunum depresyonu görülür.²¹

Toksik etki mekanizması: Terapotik düzeylerin üzerindeki seviyelerde voltaj bağımlı sodyum ve potasyum kanallarını da etkileyerek zehirlenme bulgularına yol açar. Yüksek dozlarda hem kardiyak kasılabilirliği hem de santral sempatik tonusu baskılayarak

hipotansiyona neden olur. Kalsiyum kanallarının blokajı barbitürat zehirlenmesinde görülen kardiyak kasılabilirlik bozukluğuyla sonuçlanır. Toksik etkileri benzodiyazepin ve alkol ile birlikte alındığında artabilir.²³ Kolaylıkla anne sütüne dokulara, kan beyin bariyerine, plasentaya geçer.

Klinik bulgular: Fenobarbital zehirlenmesinde ortaya çıkabilecek klinik belirti ve bulgular Tablo 9’da özetlendi.¹⁹ Hafif ve orta dereceli zehirlenmeler alkol ve diğer sedatif-hipnotik ilaç zehirlenmelerine ya da diğer sedatif hipnotik zehirlenmelerine oldukça benzerdir. Baş dönmesi, disinhibisyon, ataksi, konuşmada güçlük, mental konfüzyon sık gözlenen semptomlardır. Doz aşımında görülen en sık vital bulgu bozuklukları solunum depresyonu başta olmak üzere; hipotermi ve hipotansiyondur. Tansiyon düşüklüğü azalmış vasküler tonustan kaynaklanır. Azalmış vücut ısısı ve solunum depresyonu santral fenomenlere bağlı olabilir. Sonuç olarak soğuk apneik ve şokta bir hastayla karşı karşıya kalmış oluruz. Kalp atım hızı, pupil boyutu nistagmus değişken bir yelpazede gözlenebilir.¹⁹

Tanı: SSS depresyonu bulgularıyla başvuran, epilepsi öyküsü bulunan ya da antikonvülzan ilaç alım öyküsü olan hastalarda barbitürat zehirlenmesinden şüphelenilmelidir. Hipotermi ve kütanöz büller yaygındır. Ancak bunlar spesifik değildir.²¹ Diğer koma nedenleri de araştırılmalıdır. 60-80 mg/L’nin üzerindeki plazma düzeylerinde koma, 150-200 mg/L’nin üzerinde ise ciddi hipotansiyon görülebilir. Barbitüratlar idrar toksikolojik tarama testlerinde kolaylıkla saptanabilir.²³ Barbitürat zehirlenmesini değerlendirirken kan glukozu seviyesi, elektrolit değerleri, tam kan sayımı, gerekliyse kan gazı, toksikolojik tarama, göğüs grafisi ve elektrokardiyografi değerlendirilmelidir.

Tablo 9. Fenobarbital Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular.

Etkilenen Sistem	Belirti ve bulgular
SSS	Sersemlik, disinhibisyon, geveleyerek konuşma, konfüzyon. Ciddi zehirlenmelerde stupor, koma, derin tendon ve kornea reflekslerinin kaybı
KVS	Hipotansiyon, solunum sıkıntısı
Metabolik bozukluklar	Hipotermi

Tedavi: İlk hedef havayolu güvenliğinin sağlanması ve solunumun desteklenmesidir. Solunumsal ve kardiyovasküler fonksiyonlar düzeltildikten sonra ilaç atılımının artırılması için seçenekler değerlendirilmelidir. Ciddi barbitürat aşırı alımlarında sıklıkla entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekli ve önceliklidir. Barbitürat zehirlenmeleri kardiyak debi ve

vasküler tonusu azaltarak hipotansiyonla sonuçlanır. Kalp yetmezliği yoksa dolaşımın desteklenmesi için sıvı yüklenmelidir. Sıvı resüsitasyonuna yanıtız hipotansiyonda vazopressörler kullanılmalıdır. Hipotermi durumunda geri ısıtma yöntemleri uygulanmalıdır. Zorlu diürez önerilmemektedir. Tek doz aktif kömür klinik olarak stabil hastalarda oral alımı takiben ilk bir saat içinde verilmelidir. Tekrarlayan doz aktif kömür, serum fenobarbital düzeylerini düşürmede faydalıdır; ancak klinik sonuçlarda önemli bir değişiklik gösterdiği ispatlanamamıştır. Güncel kılavuzlarda tekrarlayan doz aktif kömür; ancak hasta hayati tehlike yaratacak miktarda aktif kömür almışsa düşünülür.⁴¹ İdrar alkalizasyonunun fenobarbital ve primidonun atılımını arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşın küçük bir çalışmada idrar alkalizasyonunun fenobarbital düzeyini azaltmada tekrarlayan doz aktif kömür kadar etkin olmadığı belirtilmiştir.⁵¹

Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon yoğun destek tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir. Fenobarbital dışındaki barbitüratlar için yararlı değildir. Neonatal fenobarbital zehirlenmelerinde kan değişiminin yararı bildirildi.¹⁹

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi yoktur.²²

Taburculuk ve takip: Hafif-orta barbitürat zehirlenmeleri, tek doz aktif kömüründe dahil olduğu genel destek tedavisine iyi yanıt verirler. 6-8 saat sonraki nörolojik durum ve vital bulgulardaki düzelmeye hastanın taburcu edilmesi ya da transfer edilmesini belirler. Uzun etkili olan fenobarbital için ardışık serum düzeyi ölçümleri bu düzeylerdeki değişim trendi taburculuk için önemlidir. 6 saat sonrası zehirlenme bulguları olan hastaların hastaneye yatışı gereklidir. Gerekli ise psikiyatrik konsültasyon istenmelidir.¹⁹

Primidon

Fenobarbitalin üre karbonu üzerindeki oksijenin yerine iki hidrojen girmesiyle oluşan dezoksi türevidir. Vücutta büyük bir kısmı fenobarbitale dönüşür ve 4-5 günlük tedaviden sonra kandaki fenobarbital düzeyi tedavi dozunda fenobarbital verilen hastalardakine yaklaşık olarak eşittir. Primidonun diğer bir metaboliti olan fenil etil malonamid de antikonvülzan etkinlik gösterir. Fenobarbitale dönüşmemiş ana bileşiğin de güçlü antikonvülzan etkinliği vardır.²³

Tedavi dozu: Primidon fenobarbitalin kullanıldığı epilepsi tiplerinde onun yerine veya onunla ya da fenitoin ile birlikte kullanılabilir. Primidon erişkinlerde günde 750-1500 mg dozunda uygulanır. Çocuklarda günlük dozu 10-20 mg/kg'dır.²³

Klinik bulgular: Yan etkileri fenobarbitalin oluşturduğu klinik belirti ve bulgulara benzemektedir. Tedavinin başlangıcında fenobarbitale göre daha fazla sedasyon ve baş dönmesi yapar. Bu nedenle daha önce barbitürat almamış hastalarda bu ilaç kullanılmaya

başlandığında günde 50-100 mg gibi ufak dozlarda ve yatarken verilir, sonra günlük doz 2-3 günde bir arttırılır. Böylece adı geçen yan etkilere tolerans gelişmesi sağlanır.²³

VI. D. 5. Etosüksimid

Etosüksimid absans tipi epilepsiden başka atipik absans, atonik ve miyoklonik nöbetlerde ve fenitoin veya fenobarbital ile yeterli derecede kontrol altına alınamayan jeneralize tonik-klonik epilepsi hastalarında bu ilaçlarla birlikte kullanılır ve onların etkinliğini artırır. Diğer epilepsi türlerine karşı etkinlik göstermez.²³Talamustaki T-tipi kalsiyum kanallarını baskılayarak etki eder. Aktif metaboliti olan trimetadion da absans nöbetlerde benzer etkinlikte olup ilaç olarak kullanılmaktadır.

Tedavi dozu: Günlük dozu 750-2000 mg'dır. Bu doz ikiye bölünerek verilir. Çocuklarda dozu 15-35 mg/kg'dır. Tedaviye düşük dozlarla başlanması ve nöbetler önlenene kadar veya toksik etki oluşana kadar haftada bir dozun uygun miktarlarda arttırılması tavsiye edilir.²³

Toksik dozu: Toksik dozu kesin olarak bilinmemektedir. Zehirlenme bulgularının plazma düzeyi ile ilişkisi zayıftır. 150 µg/mL düzeyinde genellikle zehirlenme bulgusu görülmediği bildirildi.

Toksik etki mekanizması: Tam olarak bilinmemektedir.

Klinik bulgular: Etosüksimid zehirlenmesinde ortaya çıkabilecek klinik belirti ve bulgular Tablo 10'da özetlendi.²³

Tablo 10. Etosüksimid Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular.

Etkilenen Sistem	Belirti ve bulgular
SSS	Genellikle psişik belirtiler, uyuşukluk, letarji, öfori, baş ağrısı, fotofobi, baş dönmesi, Parkinson sendromu bulguları, toksik psikoz
GİS	Bulantı, kusma, iştahsızlık
Dermatolojik	Basit ürtikerden Steven-Johnson sendromuna kadar değişen derecede cilt bulguları

Tanı: İlaç alım öyküsü olan ve Tablo 9'da belirtilen klinik bulgularla acil servise başvuran hastalarda etosüksimid zehirlenmesinden şüphelenilmelidir.

VI. D. 6. Felbamat

Yeni kuşak antikonvülzan ilaçların ilkidir. NMDA reseptörlerini ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eder, ayrıca sodyum kanallarının iletimini düzenler, fakat GABA reseptörleri üzerine etkisizdir.⁵²Yapısal olarak bir sedatif hipnotik olan meprobamata benzer. Karaciğer yetmezliği ve aplastik anemi yan etkileri nedeniyle tedavide kullanımı sınırlıdır.^{22,21}Alınan dozun %50 si hızlıca emilir emilir ve idrarla değişmeden atılır.²¹

Tedavi dozu: Önerilen başlangıç dozu üç ya da dört bölünmüş dozda toplam 1200 mg/gün'dür. Haftalık 600 mg artışla en yüksek 2400-3600 mg/gün dozuna çıkılması önerilir.²³Etkin plazma düzeyi 30-60 mg/L'dir.²³

*Toksik dozu:*Toksik dozu bilinmemekle birlikte bazı yayınlarda intihar amacıyla 12 saat boyunca toplam 12 g alan bir olguda yalnızca ılımlı GİS bulguları ve 100 /dak kalp hızı görüldüğü; yaklaşık olarak 36 g almış olabileceği düşünülen 44 yaşında erkek olguda, günler içinde düzelen yaygın motor güçsüzlük, ataksi ve nistagmus geliştiği; yüksek doz felbamat (18 g) ve beraberinde valproik asid (12-25 g) alan 20 yaşında kadın olguda akut böbrek yetmezliği ve belirgin kristalüri geliştiği bildirildi.^{53,21}

Toksik etki mekanizması: Tam olarak bilinmemektedir.

Klinik bulgular: Aşırı alımda bulgular genellikle hafiftir. Orta derecede letarji ve gastrointestinal semptomlar akut doz alımlarında bildirilmiştir.²¹ Fakat yüksek doz alımlarda felbamat böbrekte kristalize olabilir; kristalüriye, hematüriye ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilir.⁵²

Klinik bulgular: Aşırı alımda bulgular genellikle hafiftir. Fakat yüksek doz alımlarda felbamat böbrekte kristalize olabilir; kristalüriye, hematüriye ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilir.^{52,53}

Tanı: İlaç alım öyküsü olan olgularda şüphelenilmelidir.

Tedavi: İV sıvı ve destek tedavisine iyi yanıt verdiği bildirildi.¹⁹

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi yoktur.¹⁹

VI. D. 7. Gabapentin

Kan-beyin engelini geçmesini kolaylaştırmak için lipofilik sikloheksil halkası bağlanmış bir GABA analogudur. Antikonvülzan etki mekanizması tam olarak aydınlatılmadı. Postsinaptik uçta bulunan kalsiyum kanalları üzerinde indirek etkisi vardır. Diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen, sekonder olarak jeneralize olan ya da olmayan kısmi epilepsiye karşı diğer ilaçlara yardımcı olarak kullanılır. Epilepsiye karşı tek başına kullanılmaz.²³Ayrıca

postherpetik nevralji, posttravmatik stres bozukluğu, davranış ve duygu durum bozuklukları, ağrılı diyabetik nöropati, trigeminal nevralji ve nöropatik ağrı sendromlarında kullanılır.⁴

Tedavi dozu: Epilepside tedavi dozu olarak erişkinlere ilk gün bir kez 300 mg, ikinci gün iki kez 300 mg, üçüncü gün üç kez 300 mg verilir ve sonra günlük toplam doz alınan yanıtta göre 300 mg/gün arttırılarak 2,4 g'a kadar yükseltilebilir. Olağan idame dozu 0,9-1,2 g'dır. Etkin plazma düzeyi 2-20 mg/L'dir.²⁰

Toksik dozu: Toksik dozu kesin olarak bilinmemektedir. Yaklaşık 54 g gabapentin için 61 yaşında bir kadın olguda (kan düzeyi=104.5µg/mL) ağrıya yanıtı bilinç bozukluğu, hipotansiyon ve entübasyon gerekliliği bildirildi. Gabapentin zehirlenmelerini inceleyen gözlemsel bir çalışmada 50 mg ile 35 g arasındaki dozlarda hafif zehirlenme saptandığı bildirildi.⁵⁴

Toksik etki mekanizması: Tam olarak bilinmemektedir.

Klinik bulgular: Akut gabapentin zehirlenmelerinde sedasyon, ataksi, hareket bozuklukları ve GİS irritasyon, hipotansiyon, taşikardi bulguları bildirildi.^{55,56}Yirmi olgudan oluşan bir seride gabapentin yüksek doz alımı sonrasında letarji, ataksi ve gastrointestinal bulgular gözlemlendiği bildirildi.⁵⁶

Tanı: İlaç alım öyküsü olanlarda şüphelenilmelidir.

Tedavi: Destek tedavi ve uygun GİS dekontaminasyon önerilmektedir.¹⁹

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi yoktur.^{22,23}

Taburculuk ve takip: Persistan nörolojik bulguları olan hastalar yatırılmalıdır.

VI. D. 8. Pregabalin

GABA analogu olan pregabalinin analjezik, antikonvülzan ve anksiyolitik etkileri vardır. Gabapentinin ön ilacıdır. Zayıf antikonvülzandır ve epilepsi tedavisinde nadiren tek ilaç olarak kullanılır.¹⁹

Tedavi dozu: Epilepside erişkinlere başlangıçta ağız yoluyla günde iki kez 250 mg verilir, günlük doz bir haftalık aralarla günde 300 gerekirse 600 mg'a kadar arttırılabilir.²³

Toksik dozu: Toksik dozu kesin olarak bilinmemektedir. Günlük 600 mg alımda (tedavi dozu) zehirlenme gelişebildiği bildirildi.¹⁹

Toksik etki mekanizması: Tam olarak bilinmemektedir.

Klinik bulgular: Pregabalin aşırı dozu ile ilgili çok az deneyim vardır. Bilinç düzeyinde bozukluk ana bulgudur.¹⁹ Pregabalin zehirlenmesi gabapentine benzer şekilde son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda bildirilmiş fakat bu hastalar hemodiyalizle düzelmiştir.^{57,58}

Tanı: İlaç alım öyküsü olanlarda şüphelenilmelidir.

Tedavi: Destek tedavi ve uygun GİS dekontaminasyonu önerilmektedir. Pregabalin, hemodiyaliz ile plazmadan etkin olarak uzaklaştırılır (4 saat hemodiyaliz ile %50'si).^{57,58,59}

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi yoktur.²²

VI. D. 9. Lamotrijin

Feniltiazin türevi folik asit antimetabolitidir. Fenitoin gibi nöronların voltaja bağımlı hızlı sodyum kanallarını inhibe eder. Böylece hızlı deşarj yapan nöronların membranını stabilize ederek deşarjları durdurur. Sıklıkla birinci kuşak antiepileptiklerle etkileşir.

Tedavi dozu: Tedavi edici dozu günlük 100-200 mg'dır.²³

Toksik dozu: Kan düzeyi 18 mg/L'yi aşarsa potansiyel toksik etkileri ortaya çıkar.^{60,61}

Toksik etki mekanizması: Tam olarak bilinmemektedir.

Klinik belirti ve bulgular: Lamotrijin zehirlenmesinde görülebilen klinik belirti ve bulgular Tablo 11'de özetlendi.^{19,22}Sık görülenler bulantı, kusma, ataksi ve uyuşukluktur.^{60,62} Nörolojik toksite nöbetlerin uyarılması, status epileptikus ve komadır. Kardiyak toksisitede QRS kompleksinde genişleme,QT intervalinde uzamadır.

Tablo 11. Lamotrijin Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular.

Zehirlenme tipi Etkilenen Sistem	Belirti ve bulgular
SSS	Ataksi, nistagmus, bilinç bulanıklığı, koma, nöbetlerde artma, status epileptikus
KVS	İntraventriküler ileti bozuklukları, QRS uzaması
Solunum Sistemi	Solunum baskılanması
Kronik aşırı alımlarda	Çoğul organ etkilenmelerine ek olarak döküntüler, rabdomiyoliz, hepatik aminotransferazlarda ve plazma fosfokinazında artış

Tanı: İlaç alım öyküsü olan hastalarda akla gelmelidir

Tedavi: Aktif kömür kullanılabilir. Destek tedavisi ve EKG monitorizasyon önerilir. Nöbet gelişirse benzodiyazepinlerle tedavi edilebilir.²¹ Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon ile ilgili elde veri olmamasına karşın, molekülün boyutu ve düşük protein bağlanma oranı ve düşük dağılım hacmi nedeniyle hemodiyalizle uzaklaştırılabilir görünmektedir. Ancak hemodiyaliz yaşamı tehdit eden yüksek doz alımları için düşünülmelidir.²¹İV lipid emülsiyonunun faydası görülmüştür.⁶³

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi yoktur.²²

VI. D. 10. Levetirasetam

Tüm inatçı epilepsilerde kullanımı önerilmektedir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen N-tip kalsiyum kanallarını bloke ettiği bilinmektedir.^{19,21} nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkileri olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.⁶⁴ Geniş terapötik aralığa sahiptir. Kreatin klirensi 60 mL/min altında olan hastalarda doz ayarı gerektirir.²¹

Tedavi dozu: Günde 1 g ile başlanıp 2-4 haftada bir 1 g arttırılarak 3 g/gün dozunda kullanılabilir. Etkin plazma düzeyi 12-46 mg/L'dir.¹⁹

Toksik dozu: Toksik dozu kesin olarak bilinmemektedir. Yaklaşık olarak 30 g levetirasetam alan 38 yaşında kadın olguda havayolu korunması ve mekanik ventilasyon gerekliliği olduğu bildirildi (24 saat içinde sekelsiz iyileşmiş).⁶⁵

Toksik etki mekanizması: Tam olarak bilinmemektedir.

Klinik bulgular: Aşırı alımında letarji, koma ve solunum yetmezliği bildirilmiştir. Nistagmus beklenen bir bulgu değildir. Bulgular 24 saate kadar devam eder.⁶⁶

Tanı: İlaç alımı öyküsü ile başvuran ve bilinç değişikliği olan hastalarda şüphelenilmelidir.

Tedavi: Aktif kömür ve destek tedavi önerilmektedir.¹⁹

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi yoktur.²¹

VI. D. 11. Tiagabin

Presinaptik GABA geri alımını engelleyerek etki gösterir. Fokal ve ikincil jeneralize nöbetlerde yardımcı tedavi amaçlı kullanılır. Aynı zamanda birçok psikiyatrik hastalık tedavisinde de kullanılır.¹⁹

Tedavi dozu: Başlangıçta düşük dozda verilir ve dozu giderek arttırılır. Enzim indükleyen ilaçlarla birlikte verildiğinde olağan idame dozu günde 30-45 mg, enzim indüklemeyen ilaçlarla 15-30 mg'dır. Etkin plazma düzeyi 5-70 ng/mL'dir.¹⁹

Toksik dozu: Toksik dozu kesin olarak bilinmemektedir. Plazma düzeyi 0,53 mg/mL olan önceden sağlıklı bir çocuk olguda nöbet geliştiği bildirildi.⁶⁷ Status epileptikus ile başvuran bir olguda plazma düzeyi 1,87 mg/mL saptanmış ve akut tiagabin zehirlenmesi düşünülmüştür.⁶⁸

Toksik etki mekanizması: Akut tiagabin zehirlenmesinde oluşan nöbetlerin talamusta ki presinaptik GABA-B reseptörlerinin stimülasyonuna bağlı olduğu gösterildi.⁶⁹

Klinik bulgular: Aşırı alımlarda letarji, fasiyal miyoklonus, nistagmus ve kasılmalara neden olabilir. Kan düzeyi çok yüksek olanlarda nöbet ve status epileptikus görülebilir.²¹

Tanı: İlaç alımı öyküsü ile başvuran ve bilinç değişikliği olan hastalarda şüphelenilmelidir.

Tedavi: Aktif kömür ve destek tedavi önerilmektedir. Nöbet geçirenlerde, fasiyal miyoklonilerde benzodiyazepin, dirençli status epileptikusta barbitürat ya da propofol kullanılmalıdır.²¹ Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon kullanımı ile ilgili veri yoktur.²¹

VI. D. 12. Topiramet

Erişkinde yeni başlamış parsiyel nöbetlerde yardımcı tedavi olarak kullanılan monosakkaridlerin yerine geçebilen bir sülfamattır. Aynı zamanda infant ve çocuklardaki inatçı nöbetlerde, infantil spazmda ve migren profilaksisinde kullanılır. Etki mekanizması açık olmamakla birlikte sodyum kanallarını bloke eder, GABA etkinliğini artırır ve glutamatın uyarıcı reseptörleri aktive etmesini azaltır. Topiramatin sülfamat kısmı zayıf karbonik anhidraz inhibitörüdür.²³

Tedavi dozu: Etkin plazma düzeyi 5-20 mg/L'dir.²⁰

Toksik dozu: Toksik dozu kesin olarak bilinmemektedir. Alım miktarı 31.3 mg/kg olan 38 yaşında erkek olguda yalnızca destek tedavi ile tamamen düzelen jeneralize tonik-klonik nöbetler, derin koma, bradikinezi, bradifazi ve vertigo bildirildi. Yüksek miktarda alım (toplam 24 g, 350 mg/kg) sonrasında taşikardi, hipotansiyon, SSS depresyonu ve jeneralize tonik-klonik nöbetler ile başvuran 49 yaşında erkek olgunun 2 gün içinde destek tedavi ile düzeldiği bildirildi.^{70,71}

Toksik etki mekanizması: Dozun %20 si hepatik yolla metabolize edilir. Geri kalan %80 i böbrekler yoluyla değişmeden atılır.²¹ Anyon açıklı olmayan metabolik asidoz yapan renal karbonik anhidraz inhibisyonu nedeniyle metabolik asidoz görülür.¹⁹ Topiramatin 20 -30 saat gibi uzun bir yarı ömrü vardır ve özellikle birinci kuşak antikonvülzanlar ve oral kontraseptiflerle etkileşime girer.

Klinik bulgular: Topiramet zehirlenmesini takiben ataksi, nistagmus, letarji, myoklonus, koma, nöbet ve status epileptikus bildirildi.²¹ Somnolans, vertigo, ajitasyon ve midriyazis yapabilir.^{71,72} Renal kortikal karbonik anhidraz açıklığına bağlı hiperkloremik anyon açıklığı olmayan metabolik asidoz olabilir. Metabolik asidoz alımı takiben başlar ve günlerce sürebilir.²¹ Topiramet zehirlenmesinde görülebilen klinik belirti ve bulgular Tablo 12'de özetlendi.^{19,21}

Tablo 12. Topiramamat Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular.

Etkilenen sistem	Belirti ve bulgular
SSS	Ajitasyon, uykuya eğilim, letarji, koma, nöbet, status epileptikus, vertigo, ataksi, nistagmus, midriyazis, miyoklonus
Metabolik bozukluklar	Anyon açığı olmayan metabolik asidoz ile birlikte hipokalemi, hiperkloremi

Tanı: İlaç alımı öyküsü ile başvuran olgularda şüphelenilmelidir. Biyokimyasal tetkikler ve kan gazı ile hiperkloremi, hipokalemi ve metabolik asidoz açısından değerlendirilmelidir.

Tedavi: Aktif kömür ve destek tedavi önerilmektedir. Şiddetli hiperkloremik metabolik asidoz durumunda sodyum bikarbonat 1-2 mEq/kg dozdan iv verilebilir. Plazma topiramamat düzeyi hemodiyaliz ile 4-6 kat daha hızlı düşürülebilir.^{73,21} Böbrek yetmezliği, standart tedaviye yanıt vermeyen nörolojik defisiti ve elektrolit bozukluğu olan hastalara hemodiyaliz uygulanmalıdır.²¹

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi yoktur.²²

VI. D. 13. Vigabatrin

Vigabatrin ya da vinil GABA, GABA transaminazın geri dönüşümsüz inhibitörü olan sentetik bir moleküldür. Kısa yarı ömrüne rağmen etkisi 24 saat sürebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarı gereklidir.

Tedavi dozu: Etkinliği ile serum konsantrasyonları arasında direk ilişki olmadığı bildirildi.⁵⁵ Etkin plazma düzeyi 0.8-36 mg/L'dir.²⁰

Toksik dozu: Toksik dozu kesin olarak bilinmemektedir. Toplam 60 g alan 25 yaşında kadın olguda ciddi deliryum geliştiği bildirildi.²¹

Toksik etki mekanizması: Tam olarak bilinmemektedir.

Klinik bulgular: Vigabatrin zehirlenmesinde görülebilen klinik belirti ve bulgular Tablo 13'te özetlendi.⁵⁵ Ajitasyon, koma ve uzun dönem psikoz akut alımı takiben bildirilmiştir.

Kronik zehirlenme psikoz, sersemlik, tremor depresyonu içerir.^{21,23}

Tablo13. Vigabatrin Zehirlenmesinde Görülebilen Klinik Belirti Ve Bulgular.

Zehirlenme tipi	Belirti ve bulgular
Akut zehirlenme	Ajitasyon, koma ve uzamış psikoz
Kronik zehirlenme	Geçici depresyon ve psikoz, baş dönmesi ve tremor

Tanı: İlaç alımı öyküsü ile başvuran hastalarda düşünülmelidir.

Tedavi: Destek tedavi önerilir. Ciddi ajitasyonlar İV benzodiyazepinlerle tedavi edilir.¹⁹Bazı vigabatrin alımına bağlı orta derece psikoz gelişen hastalarda psikozun ilaç kesimini takiben düzeldiği görülmüştür.

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi yoktur.

VI. D. 14. Zonisamid

Sülfonamid türevi bir antikonvülzandır. Sodyum kanallarını ve T-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder. Topiramata benzer olarak karbonik anhidrazı da inhibe eder.²¹

Tedavi dozu: Etkin plazma düzeyi 10-20 mg/L'dir.

Toksik dozu: Toksik dozuyla ilgili veriler sınırlıdır, tek bir olguda 44 mg/L plazma konsantrasyonunda (az miktarda artışla) status epileptikus, koma ve ölüm bildirildi.⁷⁴ Zehirlenmeye bağlı klinik bulgular plazma düzeyi 40 mg/L'yi aştığında ortaya çıkar.^{75,74}

Toksik etki mekanizması: Tam olarak bilinmemektedir.

Klinik bulgular: Somnolans en yaygın bildirilen yan etkidir. Status epileptikus, koma görülebilir.

Tanı: İlaç alımı ile başvuran hastalarda şüphelenilmelidir.

Tedavi: Destek tedavi önerilmektedir. Aktif kömürü verilebilir. Belirgin solunum yetmezliğinde entübasyon gerekebilir.

Antidot tedavisi: Spesifik bir antidot tedavisi yoktur.²²

VII. GEREÇ ve YÖNTEM

VII. A. Araştırmanın Tipi

Kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

VII. B. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (30.11.2012, onay no: 2012/117-176). Çalışma kapsamında 01.01.2006 ile 01.01.2010 tarihleri arası acil servise başvuran 18 yaş üstü tüm zehirlenme vakalarının dosya verileri incelenmiştir. Bu hastalar içinden antiepileptik ilaç zehirlenmesine maruz kalan vakalar seçilmiştir. OMÜTF Acil Servisi'ne başvuran ve tedavi amacıyla antiepileptik ilaçları kullanırken ilaçlara bağlı zehirlenme bulguları ortaya çıkan ya da plazma ilaç düzeyi yüksek saptanan olgular ile intihar amacıyla tek başına ya da başka ilaç ve toksik maddelerle birlikte antikonvülzan ilaç alan olguların çalışmaya alınması planlandı. Antikonvülzanlara maruz kalan olguların bilgilerine hastane arşiv dosyalarından ve/veya hastane bilişim yönetim sisteminin (HBYS) elektronik dosya sisteminden ulaşıldı. Dosya verilerine ulaşılamayan ve 18 yaş altı olan vakalar çalışma dışında bırakıldı.

VII. C. Verilerin Kaydı

Belirlenen tarih aralığında çalışma kapsamındaki hastalar önceden hazırlanan standart veri formuna kaydedildi. Bu hastalar içinden seçilen antiepileptik ilaç zehirlenmesine maruz kalan hastalar oluşturulan ikinci bir hasta kayıt formuna kaydedildi. Daha sonra formlardaki veriler Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0 (SPSS) programına kaydedildi. Çalışmaya alınan olguların başvuru tarihleri (gün, ay, yıl), demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek), zehirlenme bilgileri (zehirlenme tipi, zehirlenme nedeni, zehirlenmeden sonra geçen zaman, alınan ilaç, ilaç alım yolları), klinik belirti ve bulguları, ilaçların plazma düzeyleri, yapılan tetkik sonuçları (EKG, laboratuvar bulguları), tedavi bilgileri (önerilen ve uygulanan tedavi yöntemleri) ve sonuç bilgileri (klinik gidiş, klinik sonlanım ve hastanede kalış süresi) değerlendirildi.

VII. D. Zehirlenmelerde Klinik Bulguların Derecelendirilmesi

Olguların klinik belirti ve bulguları başvuru EAPCCT/IPCS Zehirlenme Şiddet Skoru'na göre; belirti yok (0), hafif (1), orta (2) ve ağır (3) olarak derecelendirildi (Tablo 14).¹⁰⁵ İkinci bir sınıflama olarak hastalar Zehirlenme Şiddet Skoru'na göre başvuru anında klinik bulgu ve belirti gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak iki grupta incelendi.

Tablo 14. Klinik Bulguların Derecelendirilmesi.

Organ/sistem	HAFİF	ORTA	AĞIR
		İlımlı, geçici ve kendiliğinden düzelen bulgular	Belirgin veya sürekli bulgular
Gastrointestinal sistem	Kusma, ishal, ağrı Ağızda minimal ülserasyon 1.derece yanık, irritasyon, Endoskopi: Eritem, ödem	Sürekli kusma, ishal, ağrı, ileus Kritik lokalizasyonda birinci veya kısıtlı bölgede 2. veya 3. derecede yanık Disfaji, Endoskopi: Ülseratif transmukozal lezyonlar	Masif hemoraji, perforasyon Çok yaygın 2. ve 3. derece yanıklar, Ağır disfaji, Endoskopi: Ülseratif transmukozal lezyonlar, perforasyon, dairesel lezyonlar
Solunum sistemi	İrritasyon, öksürük, ılımlı dispne ve bronkospazm PAAG: Normal veya minör anomali	Uzamış öksürük, bronkospazm, dispne, stridor, oksijen verilmesini gerektiren hipoksi PAAG: Anormal ve orta derecenin klinik bulguları ile birlikte	Belirgin solunum yetmezliği (ağır bronkospazm, hava yolu obstrüksiyonu, epiglottik ödem, akciğer ödemi, ARDS, pnömoni, pnömotoraks) PAAG: Anormal ve ağır derecenin klinik bulguları ile birlikte
Sinir sistemi	Sersemlik, vertigo, tinnitus, ataksi, ılımlı ekstrapiramidal bulgular, ılımlı kolinerjik/antikolinerjik bulgular, parestezi, ılımlı görme ve işitme bozuklukları	Ağrıya yanıt veren bilinç kaybı, bradipne, kısa süreli apne, konfüzyon, ajitasyon, hallüsinasyon, deliryum, sık olmayan jeneralize veya lokal nöbet, belirgin ekstrapiramidal bulgular, belirgin görme ve işitme bozuklukları	Derin koma, solunum yetmezliğine yol açan solunum depresyonu, aşırı ajitasyon, sık jeneralize nöbetler, status epileptikus, opistotonus, jeneralize paralizi veya vital fonksiyonları bozan paraliziler, görme ve işitmenin tamamen kaybı
Kardiyovasküler	İzole ekstrasistoller, ılımlı ve geçici hipo/hipertansiyon	Sinüs bradikardisi (Erişkin:40-50/dk, Çocuk:60-80/dk, Yenidoğan:80-90/dk) Sinüs taşikardisi (Erişkin:140-180/dk, Çocuk:160-190/dk, Yenidoğan:160-200/dk), sık ekstrasistoller, atriyal fibrilasyon/ flutter, A-V blok I-	Ağır sinüs bradikardisi (Erişkin:<40/dk, Çocuk:<60/dk, Yenidoğan:< 80/dk) Sinüs taşikardisi (Erişkin:>180/dk, Çocuk: >190/dk, Yenidoğan: >200/dk), hayatı tehdit edici Ventriküler ritim bozuklukları, A-V blok III,

VII. E. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler “Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0” adlı standart programa kaydedildi. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD), ortanca (min.-mak.) şeklinde sunuldu. Sürekli değişkenlerde için iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile 3 ve üzeri grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ise Ki-Kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

VIII. BULGULAR

01.01.2006–01.06.2010 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne zehirlenme tanısıyla başvuran, dosyalarına ulaşılabilen 1987 hastanın 64'ünde (%3.2) non-benzodiazepin antiepileptik ilaç (NBDAEİ) alınmasına rastlandı. Bu hastaların tamamı çalışmaya dahil edildi.

VIII. A. Demografik özellikler

VIII.A.1. Yaş ve Cinsiyet

OMÜTF Acil Servisi'ne NBDAEİ'lere maruziyet nedeni ile başvuran 64 olgunun 41'i (%64.1) kadın, 23'ü (%36) erkekti. Olguların 18-66 yaş aralığında olduğu belirlendi. Kadın ve erkekler için yaş dağılımı ayrı ayrı incelendiğinde kadınların 18-48 ve erkeklerin 18-66 yaş aralığında olduğu belirlendi. Yaş ortalaması kadın ve erkeklerde sırasıyla 27 ± 7 ve 30 ± 12 idi. Genel yaş ortalaması ise 28 ± 10 olarak bulundu. Olguların yaş dağılımına göre demografik özellikleri Tablo 15'te özetlendi.

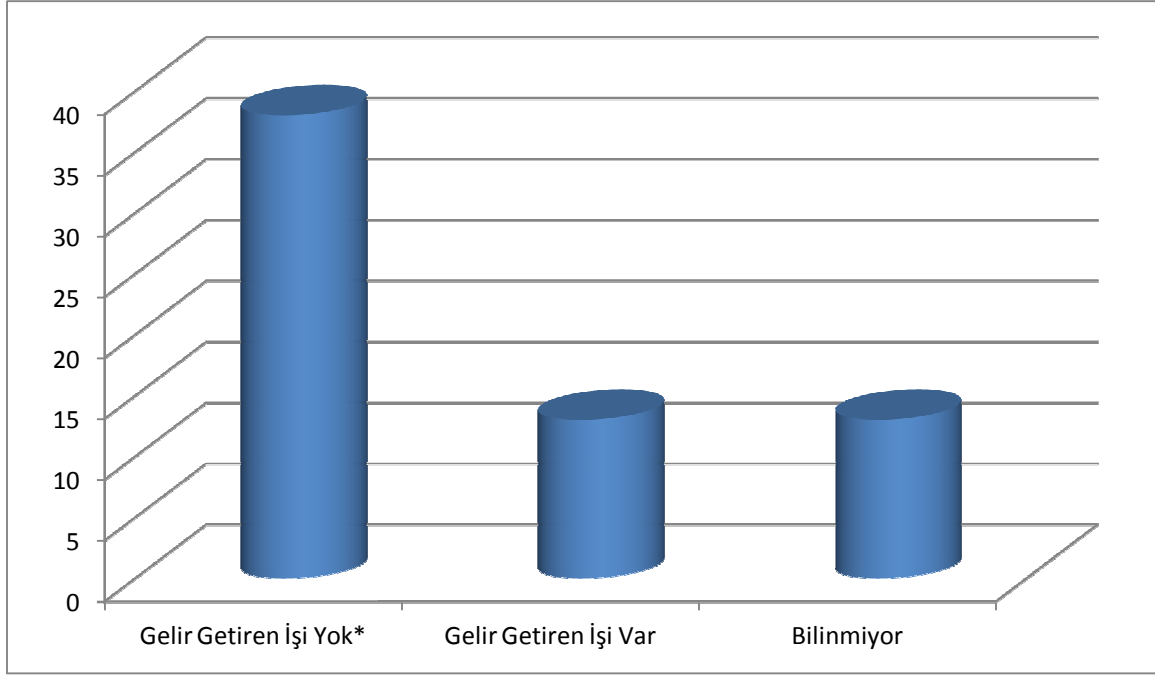
Tablo 15. Antiepileptiklere Maruz Kalan Olguların Yaş Ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

	Kadın	Erkek	Toplam	p
Yaş	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	0.194
18-29	28 (68.2)	15 (65.2)	43 (67.1)	
30-39	9 (22)	4 (17.4)	13 (20.3)	
40-49	4 (9.8)	1 (4.3)	5 (7,8)	
50-59	-	2 (8.7)	2 (3.1)	
>60	-	1 (4.3)	1 (1.5)	
Toplam	41 (100)	23 (100)	64(100)	

Başvuran hastaların yaş gruplarına göre dağılımı cinsiyet ile karşılaştırıldığında yaş grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=6.071, p=0.194$).

VIII.A.2. Meslek ve Gelir Durumu

Hastalar meslekleri bakımından gelir getirici bir işe sahip olmayanlar (işsiz, öğrenci, ev hanımı) ve gelir getiren bir işte çalışanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gelir getiren her hangi bir işe sahip olmayan hasta sayısı 38(%59.3) gelir getiren herhangi bir işe sahip hasta sayısı 13 (%20.3) olarak bulundu. 13 hastanın (%20.3) meslek bilgilerine ulaşamadı. Hastaların gelir durumuna göre dağılımı Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2. Hastaların Gelir Durumuna Göre Dağılımı

Hastaların gelir durumuna göre cinsiyetleri karşılaştırıldığında kadın erkek dağılımı birbirine oldukça yakındı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu. ($\chi^2=0.77$, $p=0.58$) Gelir durumuna göre cinsiyet dağılımı tabloda gösterildi (Tablo 16).

Tablo 16. Gelir Durumuna Göre Cinsiyet Dağılımı.

Gelir Durumu	Cinsiyet		Total Sayı (%)
	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	
Gelir getirici işi yok*	23 (60.5)	15 (39.5)	38 (100)
Gelir getirici işi var**	9 (69.2)	4 (30.8)	13 (100)
Bilinmiyor	9 (69.2)	4 (30.8)	13 (100)
Total	41 (64.1)	23 (35.9)	64 (100)

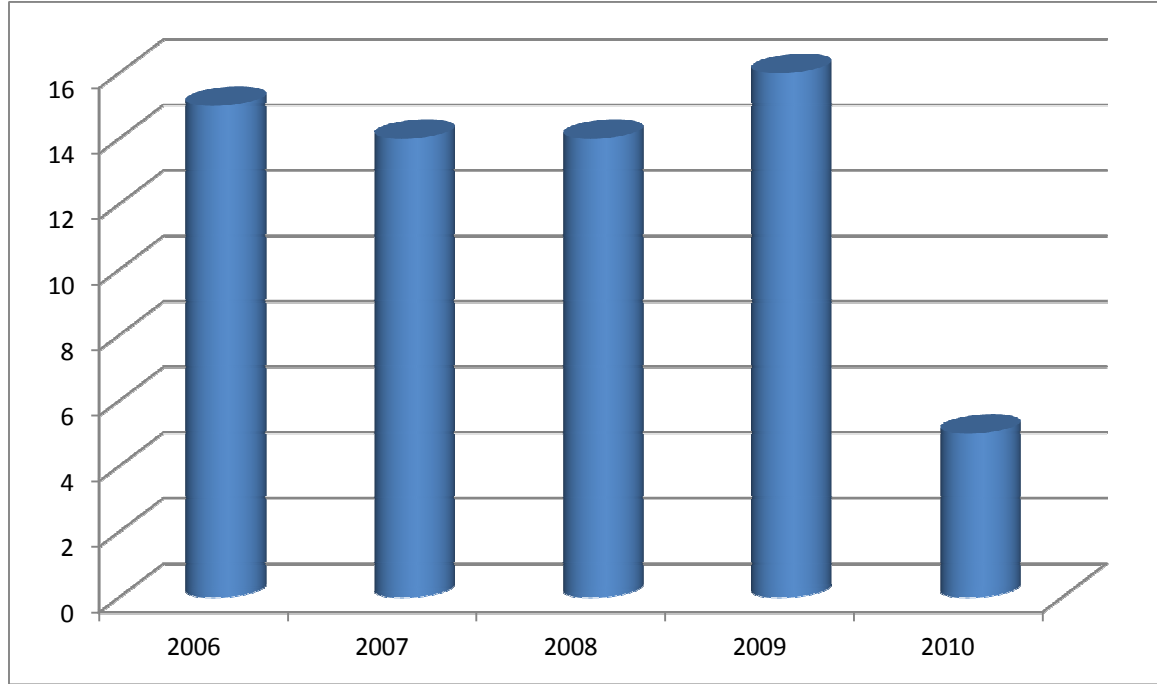
* Gelir getirici işi olmayanların; 19'u ev hanımı, 15'i işsiz, 4'ü öğrenci olarak belirlendi.

** Gelir getirici işi olanların; 5'i işçi ve birer adet çifti, kamu çalışanı, elektrikçi, ebe, avukat, emekli memur, ofis çalışanı, çocuk bakıcısı olarak belirlendi.

VIII. B. Başvuru Özellikleri

VIII. B. 1. Başvuru Zamanı

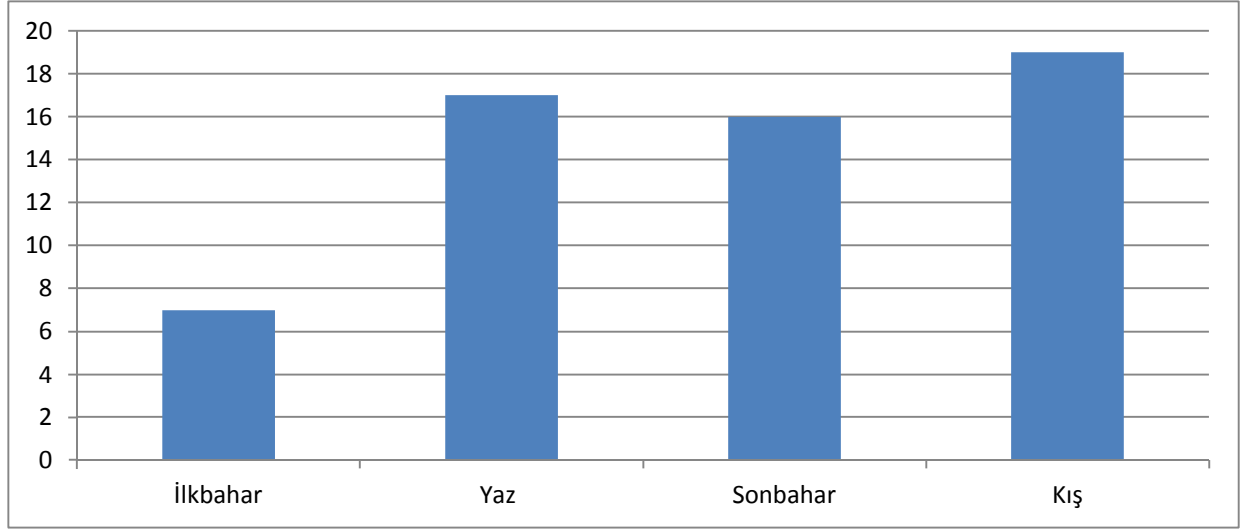
Çalışmaya alınan süre içinde başvuran olgu dağılımı incelendiğinde yıllara göre olgu dağılımlarının birbirine yakın olduğu görüldü. En çok hasta başvurusu (n=16, %25) 2009 yılında yapılmıştır. 2006 yılında başvuran hastaların sayısı 15(%23.4) olurken 2007 ve 2008 yıllarında eşit olarak 14'tü (%21.9). Yılın sadece ilk yarısının çalışmaya alındığı 2010 yılında yapılan başvuru sayısı 5 (%7.8) olarak belirlendi. Başvuruların yıllara göre dağılımı Şekil 3'te özetlendi.



Şekil 3. Başvuruların Yıllara Göre Dağılımı*.

* 2010 yılının yalnızca ilk yarısı çalışmaya dahil edilmiştir.

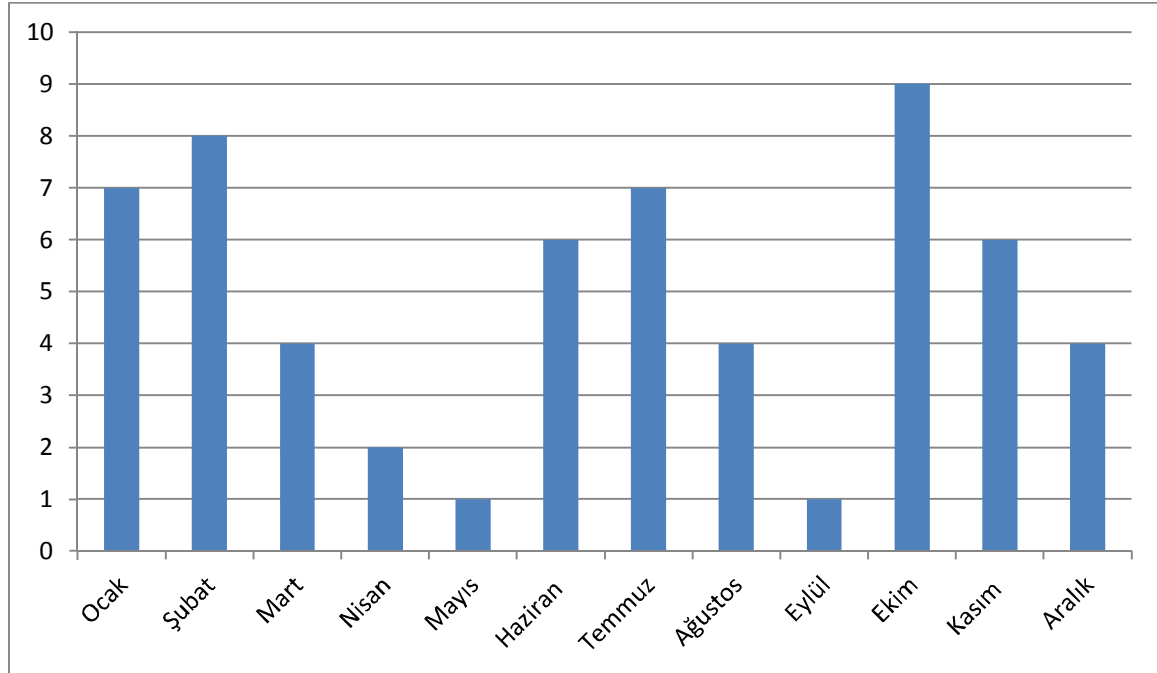
2010 yılının yalnızca ilk altı ayı çalışmaya dahil edildiği için 2010 yılında başvuran 5 olgu (%7.8) ay ve mevsimlere göre olgu dağılım sıklığı belirlenirken çalışma dışı bırakıldı. Antiepileptik ilaçlara maruz kalımların acil servise en sık kış mevsiminde (%32.3, n=19) ve ikinci sıklıkta yaz mevsiminde (%28.9, n= 17) başvurdukları belirlendi. Sonbaharda başvuran hasta sayısı 16 (%27.2), ilkbaharda başvuran hasta sayısı 7(%11.9) olarak belirlendi. (Şekil 4).



Şekil 4. Başvuruların Mevsimlere Göre Dağılımı*

* 2010 yılı ilk yarısı çalışmaya dahil edildiği için bu dönemde başvuran 5 olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

Antiepileptik ilaçlara maruz kalan hastaların aylara göre dağılım frekansı incelendiğinde Ekim ayı birinci sırada (n=9, %15.3) yer alırken ikinci sırada (n=8, %13.6) Şubat yer almıştır. Mayıs ve Eylül ayları ise en az başvuru (n=1, %1.7) yapılan aylardır. Başvuruların aylara göre dağılımı Şekil 5'te gösterildi.



Şekil 5. Başvuruların Aylara Göre Dağılımı*.

* 2010 yılı ilk yarısı çalışmaya dahil edildiği için bu dönemde başvuran 5 olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

OMÜTF Acil Servisi'ne başvuran hastaların antiepileptik ilaçlar ile zehirlenmeye maruz kalan hastaların, başvuru saatlerini incelemek için 00:00'dan başlayarak her 24 saat için 6 saatlik dilimler oluşturularak, gün 4 eşit parçaya bölündü. Hastaların en çok (n=27, %42.2)

18:00-23:59 arası başvurduğu belirlendi. İkinci sırada ise 15 başvuru ile (%23.4) 00:00-05:59 arası başvurular yer alırken bunu 12:00-17:59 saatleri arası başvuran hastalar (n=14, %21.9) izledi. En az başvuru 06:00-11:59 saatleri arası yapılmıştı (n=8, %12.5) (Tablo 17).

Hastaların başvuru zamanlarının cinsiyete göre dağılımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2= 0.46$, $p=0.928$). İlaç alım saatlerine göre cinsiyet dağılımı tabloda gösterildi (Tablo 17).

Tablo 17.Başvuru Zamanına Göre Cinsiyet Dağılımı.

İlaç Alım Saati	Cinsiyet		Total Sayı (%)
	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	
00:00-05:59	9 (22)	6 (26.1)	15 (23.4)
06:00-11:59	5 (12.2)	3 (13)	8 (12.5)
12:00-17:59	10 (24.4)	4 (17.4)	14 (21.9)
18:00-23:59	17 (41.5)	10 (43.5)	27 (42.2)
Total	41 (100)	23 (100)	64 (100)

Hastaların başvuru zamanları başvuru anındaki klinik şiddet skorlarına göre başvuru anında klinik bulgu ve belirti tespit edilenler ve edilmeyenler olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında 18:00-23:59 saatleri arası başvuran grup 18 hasta (%47.8) en az klinik bulgu gelişen grupken gece 12:00-07:59 arası başvuran 10 hasta (%26.3) ikinci sıklıkta en az klinik bulgunun görüldüğü gruptu. En çok klinik bulgunun izlendiği iki grup ise sırasıyla 18:00-23:59 (n=9, %34.6) ve 12:00-17:59 arası başvuran hasta grubuydu (n=8, %30.8). Hastaların başvuru zamanları ve klinik bulgu durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=2.80$, $p=0.423$). Başvuru anındaki klinik bulgu durumuna göre hastaların dağılımı tabloda verildi (Tablo 18).

Tablo 18.Başvuru sürelerine göre klinik durum ilişkisi.

İlaç Alım Saati	Klinik		Total Sayı (%)
	Bulgu var Sayı (%)	Bulgu yok Sayı (%)	
00:00-05:59	5 (19.2)	10 (26.3)	15 (23.4)
06:00-11:59	4 (15.4)	4 (10.5)	8 (12.5)
12:00-17:59	8 (30.8)	6 (15.8)	14 (21.9)
18:00-23:59	9 (34.6)	18 (47.4)	27 (42.2)
Total	26 (100)	38 (100)	64 (100)

VIII. B. 2. Zehirlenme Nedeni

OMÜ Acil Servisi'ne başvuran antiepileptiklere maruz kalımların %92.2'sinin (n=59) istemli (intihar girişimi), %4.7'sinin (n=3) istem dışı (kaza, yanlış kullanım) nedenlerle gerçekleştiği öğrenildi. 2 olgunun (%3.1) ise zehirlenme nedeni bilinmiyordu(Tablo 19).

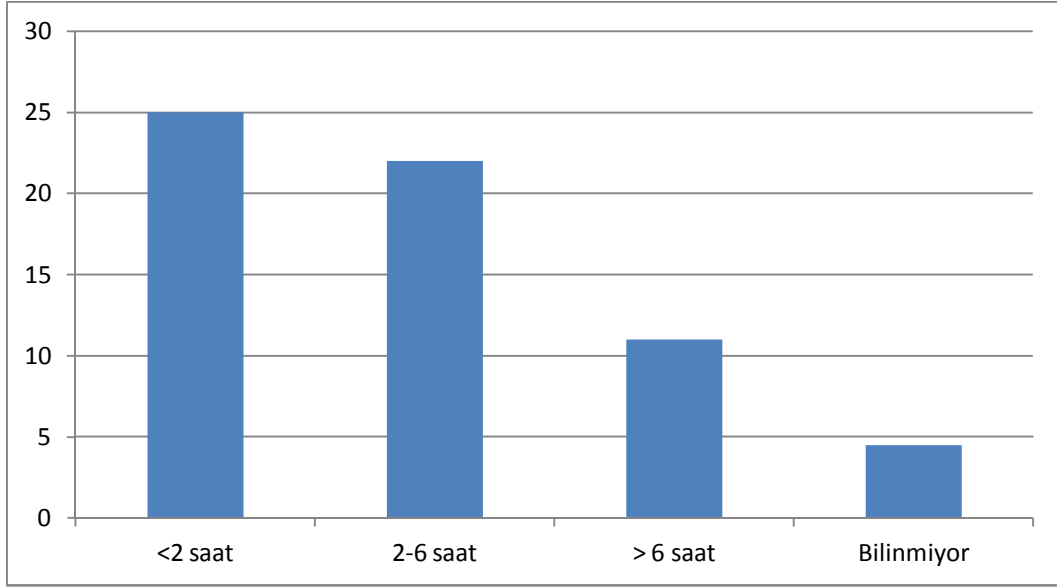
Hastalar ilaç alım nedenleri ve yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında yanlışlıkla veya bilinmeyen nedenlerle ilaç kullanan hastaların tamamının diğer yaş gruplarından farklı olarak 18-29 yaş aralığında olduğu görüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2=2.64$, $p=0.95$)(Tablo 19).

Tablo 19.Zehirlenme Nedenlerine Göre Yaş Grupları Dağılımı.

Yaş	Zehirlenme Nedeni			Toplam Sayı %
	İstemli	Yanlış kullanım	Bilinmiyor	
18-29	38 (88.4)	3 (4.7)	2 (3.1)	43 (100)
30-39	13 (100)	-	-	13 (100)
40-49	5 (100)	-	-	4 (100)
50-59	2 (100)	-	-	2 (100)
>60	1 (100)	-	-	1 (100)
Toplam	59 (92.2)	3 (4.7)	2 (3.1)	64 (100)

VIII. B. 2. Zehirlenmeden Başvuruya Kadar Geçen Süre

Zehirlenme olgularının zehirlenmeden sonra en sık (n=25, %39.1) ilk 2 saat içerisinde bir sağlık kuruluşuna başvurdukları bunu %34.4 (n=22) ile 2-6 saat arası sürede başvuruların izlediği tespit edildi. 11 hasta (%17.2) 6 saatten daha uzun sürede bir sağlık kuruluşuna başvurmuştu. 6 hastanın (%9.4) zehirlenme zamanından bir sağlık kuruluşuna ne kadar zaman içerisinde başvurduğu bilinmiyordu (Şekil 6).



Şekil 6. Zehirlenmeden Başvuruya Kadar Geçen Süre.

NBDAE ilaçlara maruz kalımlarının iki saatten daha kısa sürede ve iki saatten daha uzun sürede yapılan başvuruları, klinik bulgu gelişme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak iki saatten sonra başvuran olgularda iki saatten önce başvuran olgulara oranla yüksek klinik bulgu ve belirti geliştiği saptandı ($\chi^2= 4.70$, $p= 0.030$)(Tablo 20).

Tablo 20. Başvuruya Kadar Geçen Süre Klinik Durum İlişkisi.

Geçen Süre	Klinik Bulgu		Toplam Sayı (%)
	Var Sayı (%)	Yok Sayı (%)	
İki Saatten Az	6 (23.1)	19 (50)	25(39.1)
İki Saatten Fazla	20 (76.9)*	19 (50)	39(60.9)
Toplam	26 (100)	38 (100)	64(100)

* $p<0.05$; iki saatten az ile iki saatten fazla arasında.

VIII. C. İlaç Bilgileri

VIII. C. 1. İlaç Tipi (Maruz Kalınan Etken Madde)

NBDAEİ ile zehirlenme sonucu OMÜTF Acil Servisi'ne başvuran hastaların aldıkları ilaçlar etken maddelerine göre fenitoin, karbamazepin, valproik asid, okskarbazepin, gabapentin, lamotrijin, fenobarbital, primidon, levotresetam ve topiramamat olarak belirlendi. Genel sınıflandırmaya uygun olarak eski ve yeni kuşak ve bu iki grubu kombine alanlar olarak sınıflandırıldı. Eski kuşak antiepileptik ilaç zehirlenmesiyle başvuran olgu sayısı 52(%81.3), yeni kuşak antiepileptik ilaçlarla zehirlenen olgu sayısı 11(%17.2),bu iki grubun kombinasyonu ile başvuran olgu sayısı ise yalnızca 1(%1.6) olarak tespit edildi. Hastaların maruz kaldığı antiepileptikler ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 21' de özetlendi.

Tablo 21.Maruz Kalınan İlaçların Cinsiyete Göre Dağılımları.

	Alınan İlaç	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Eski Kuşak 52 (%81.3)	Karbamazepin	11 (%26.8)	11 (%47.8)	22 (%34.4)
	Valproik asid	15 (%36.6)	4 (%17.4)	19 (%29.7)
	Fenitoin	1 (%2.4)	3(%13)	4 (%6.3)
	Fenobarbital	2 (%4.9)	1 (%4.3)	3 (%4.7)
	Primidon	2 (%4.9)	–	2 (%3.1)
	Valproik asid ve Karbamazepin	1 (%2.4)	–	1 (%1.6)
	Karbamazepin ve Fenitoin	1 (%2.4)	–	1 (%1.6)
Yeni Kuşak 11 (%17.2)	Okskarbazepin	3 (%7.3)	3(%13)	6 (%9.4)
	Levotresetam ve Lamotrijin	1 (%2.4)	–	1 (%1.6)
	Topiramamat	1 (%2.4)	–	1 (%1.6)
	Gabapentin	2 (%2.4)	1(%4.3)	3 (%1.6)
	Kombine 1 (%1.6)	Valproik asid ve Levotresetam	1 (%2.4)	–
Toplam	64 (%100)	41 (100%)	23 (100%)	64 (%100)

İki grubun her ikisinin beraber kullanıldığı bir vaka (n=1, %1.6) çalışma dışı bırakılarak hastaların cinsiyetleri, eski ve yeni kuşak ilaçlarla zehirlenmeleri açısından karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı bakımından eski ve yeni kuşaklar birbirine oldukça benzer dağılım

gösteriyordu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2= 0.74$, $p= 0.745$).Eski-yeni kuşak ilaçların cinsiyete göre dağılımları Tablo 22’de özetlendi.

Tablo 22.Eski–Yeni Kuşak İlaçların Cinsiyete Göre Dağılımı.*

	Kadın	Erkek	Toplam
Kuşak	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Eski Kuşak	33(82.5)	18 (78.3)	51 (81)
Yeni Kuşak	7 (17.5)	5 (21.7)	12 (19)
Toplam	40 (100)	23 (100)	63 (100)

*Hem eski hem yeni kuşak ilaç için bir olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların eski ve yeni kuşak antiepileptik ilaç alımı ve klinik şiddet skorlamasına göre başvuru zamanında klinik bulgu gelişip gelişmediği incelendiğinde başvuru zamanında klinik bulgu gösteren 26 hastanın 23’ü (%88.5) eski kuşak ilaçlar ile zehirlenmişti. Yeni kuşak antiepileptik ilaçlar ile zehirlenen 12 hastanın 3’ünde (%25) başvuru zamanında klinik bulgu ve belirti varlığı saptandı. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2= 1.61$, $p= 0.329$)(Tablo 23).

Tablo 23. Eski-Yeni Kuşak İlaçların Klinik Bulgu Durumuna Göre Dağılımı.*

	Klinik	Bulgu	Toplam
Kuşak	Var	Yok	Sayı (%)
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Eski Kuşak	23 (88.5)	28 (75.7)	51 (81)
Yeni Kuşak	3 (11.5)	9 (24.3)	12 (19)
Toplam	26 (100)	37 (100)	63 (100)

*Hem eski hem yeni kuşak ilaç için bir olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

Eski kuşak ve yeni kuşak antiepileptik ilaçlarla zehirlenen hastalar, hastanede kalış süreleri bu iki grubun kombine alındığı 1 (%1.5) olgu çalışma dışı bırakılarak karşılaştırıldığında iki grubun ortanca hastanede kalış süresi birbirine çok yakındı. Eski kuşak antiepileptik ilaçlarla zehirlenen hastaların ortanca hastanede kalış süresi 24 saat (min:3-max:200), yeni kuşak antiepileptik ilaçlarla zehirlenen hastaların ortanca hastanede kalış süresi 23.5 saat (min:4, max:72) olarak bulundu. Gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak

karşılaştırıldığında hastanede kalış süresi bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktu($p>0.05$).

Antikonvülzan ilaçların etken madde dağılımı incelendiğinde ilk üç sıranın sırasıyla tek başına karbamazepin alımı %34.4 (n=22), tek başına valproik asid alımı %29.7 (n=19), tek başına okskarbezapin alımı %9.4 (n=6) olduğu saptandı. Cinsiyete göre zehirlendikleri etken madde dağılımına bakıldığında kadınların en çok valproik asid (n=15, %36.6) ikinci sıklıkta (n=11, %26.8) karbamazepin ile erkeklerin (n=11,%47.8) karbamazepin ve ikinci sıklıkta (n=4, %17.4) valproik asid ile zehirlendiği belirlendi (Tablo 21).

En çok zehirlenmeye maruz kalınan karbamazepin ve valproik asid ile zehirlenen grupları kendi aralarında ve diğer ilaçlarla zehirlenen hasta grubuyla klinik belirti ve bulgu gelişimi açısından karşılaştırıldı. Bu amaçla birlikte karbamazepin ve valproik asid kullanımı olan 1 olgu (tüm olguların %1.5'i) ve diğer ilaçlarla bu iki ilacın kombine edilmesi şeklinde başvuran 2 olgu (tüm olguların %3.1'i) çalışma dışı bırakıldı. Gruplar karşılaştırıldığında yalnız karbamazepin ile zehirlenen 22 hastanın 14'ünde (%63), yalnız valproik asid ve diğer ilaçlarla zehirlenen hastaların toplamından (n=13, %49.1) daha yüksek oranda (%51.9) klinik belirti ve bulgu geliştiği görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=6.22$, $p=0.045$)(Tablo 24).

Tablo 24.Maruz Kalınan Antiepileptik İlaça Göre Klinik Bulgu Dağılımı.*

Klinik	İlaç Grubu			Toplam
	Karbamazepin	Valproat	Diğer	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Bulgu Var	14 (63.6) ⁺⁺	6 (31.6)	6 (30)	26 (42.6)
Bulgu Yok	8 (36.4)	13 (68.4)	14 (70)	35 (57.4)
Toplam	22 (100)	19 (100)	20 (100)	61 (100)

*Belirlenen gruplardan kombine ilaç alımları olan 3 hasta çalışma dışı bırakıldı.

⁺⁺ $p<0.05$; valproat ya da diğer ilaçlarla ile karbamazepin arasında

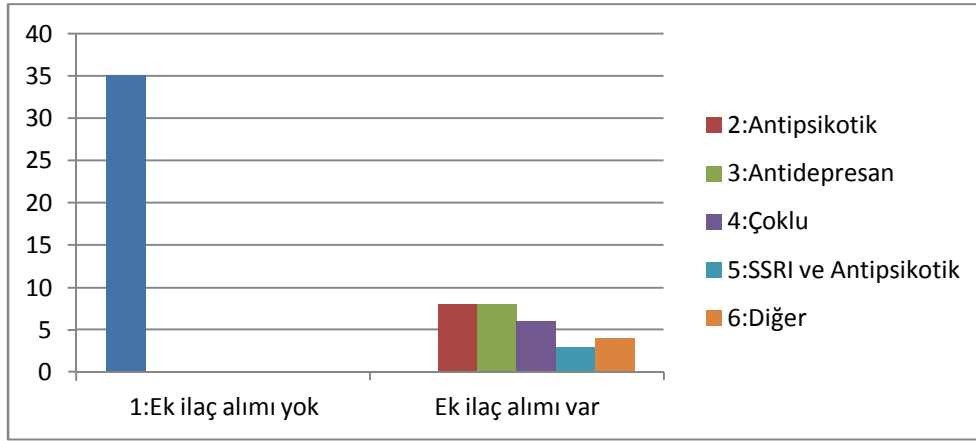
Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında yalnız karbamazepin ile zehirlenen grubun klinik belirti, bulgu geliştirme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yalnız valproik asid ile zehirlenen ve diğer ilaçlarla zehirlenen gruptan yüksek bulundu ($p<0.05$).Yalnız valproik asid ve diğer ilaçlarla zehirlenen gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Yalnız karbamazepin, yalnız valproik asid ve diğer ilaçlar ile zehirlenen olgu grupları hastanede kalış süreleri normal dağılıma uymadığı Kruskal-Wallis Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Bütün başvuruların hastanede kalış süresi ortanca değeri 24 saat(min:3-max:200) olarak bulundu. Yalnız valproik asid alan grubun median değeri 38 saat(min:12-max:200) yalnız karbamazepin alan grubun ortanca kalış süresi 17 saat (min:3-max:48), diğer ilaçları alan hastaların ortanca kalış süresi 26 saat (min:5-max:72) olarak bulundu. Hastanede kalış süresi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

Gruplar birbirleriyle Mann-Whitney U testi kullanılarak ikili karşılaştırıldığında, yalnız karbamazepin ile zehirlenen grubun diğer ilaçlar ve yalnız valproik asid ile zehirlenen gruptan anlamlı olarak daha kısa süre acil serviste kaldığı tespit edildi. ($p<0.05$) Yalnız valproik asid alan grup ile diğer ilaçlar ile zehirlenen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

VIII. C. 2. Antiepileptik İlaçlarla Birlikte Ek İlaç ve/veya Madde Alımı

Antiepileptik ilaçlarla birlikte ek ilaç kullanımını bakımından beraberinde ek ilaç alımı olmaksızın yalnız antiepileptik ilaçlara maruz kalan hastalar ($n=35$, %54.7) beraberinde ek başka bir grup ilaç alan ($n=29$, %45.3) hastalardan fazlaydı. Birlikte başka bir grup ilaç ile zehirlenen hastaların birlikte aldıkları ilaçların dağılımına bakıldığında 8 birlikte kullanımla (tüm hastaların %12.5'i birlikte alımların %27.6'sı) antidepresan özellikli ilaç gösteren ilaçlar ve antipsikotik özellik gösteren ilaçlar birlikte ilk sırada geriliyordu. Çoklu ilaç grubuyla ($n=6$, %9.4) zehirlenen 6 hasta tüm hastaların %9.4'nü birlikte alımların %20.6'sı idi. Hem antipsikotik hem antidepresan özellikli ilaç alan hasta sayısı 3 (tüm hastaların %4.7'si birlikte alımların %10.3'ü) olarak belirlendi. Bunlar dışında tüm hastaların %6.2'si birlikte alımların %13.8'ini oluşturan 4 hasta (1 flunarizin, 1 parasetemaol, 1 NSAİİ ve 1 antidiyabetik) antiepileptiklerle beraber diğer grup ilaçlarla zehirlenmişti (Şekil 7).



Şekil 7. Antiepileptik İlaçlarla Beraber Ek İlaç Alımı.

Hastalar NBDAEİ ile beraberinde antiepileptik özellikleri olmayan diğer ilaçlarla zehirlenme durumuna göre ek ilaç alımı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup birbiriyle başvuru zamanında klinik bulgu tespit edilen ve edilmeyen grupla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=2.02$, $p=0.155$). Ek ilaç alım durumuna göre klinik bulgu gelişimi Tablo 25’te gösterildi.

Tablo 25. Ek İlaç Alım Durumuna Göre Klinik Bulgu Dağılımı.

Antiepileptik Dışı İlaç kullanımı	Klinik Bulgu		Toplam Sayı (%)
	Var Sayı (%)	Yok Sayı (%)	
Yok	17 (48.6)	18 (51.4)	35 (100)
Var	9 (31)	20 (69)	29 (100)
Toplam	26 (40.6)	38 (59.4)	64 (100)

Hastaların ek ilaç alım durumları cinsiyet dağılımına göre karşılaştırıldığında antiepileptik ilaçlarla beraber ek başka bir grup ilaç alan hastalarda kadın sayısı ($n=21$, %72), erkeklerden ($n=8$, %27.6) fazlaydı. Birlikte ilaç alımı olmayan grupta da benzer şekilde kadınların sayısının ($n=20$, %57) erkeklerin sayısından ($n=15$, %43) fazla olduğu görüldü. Gruplar cinsiyet dağılımı bakımından antiepileptik ilaç dışı ek başka bir grup ilaç kullanımı durumuna göre istatistiksel farklılık göstermiyordu ($\chi^2=1.60$, $p=0.205$).

Tablo 26.Cinsiyete Göre Antiepileptik Dışı İlaç Kullanım Durumu.

Antiepileptik Dışı İlaç kullanımı	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Toplam Sayı(%)
Var	20 (57.1)	15 (42.9)	35 (100)
Yok	21 (72.4)	8 (27.6)	29 (100)
Toplam	41 (64.1)	23 (35.9)	64 (100)

NBDAEİ ile birlikte alkol alımı sıklığı %10.9 (n=7) olarak bulundu. Hastaların 6'sının (%9.4) alkol alıp almadığı belirlenemezken, 51 (%79.7) hastanın alkol almadığı saptandı. Birlikte alkol kullanımını tespit edilen 7 (%10.9) başvurunun 5'i erkek(%7.8), 2'si kadını (%3.1).

Hastaların ilaçlarla beraberinde alkol alımları ile kadın ve erkekler cinsiyete göre dağılımını araştırmak amaçlı alkol alıp almadığı belirlenemeyen 6 olgu (%9.4) çalışma dışı bırakılarak karşılaştırıldığında erkeklerde birlikte alkol alımının kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti ($\chi^2=4.81$, $p=0.041$) (Tablo 27). Çalışma grubunda alkol dışında ek madde(uyuşturucu, koroziv vb.) kullanımına rastlanmadı.

Tablo 27.Cinsiyete Göre İlaçlarla Birlikte Alkol Alımı.*

	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Alkol			
Evet	2 (5.3)	5 (25) ⁺⁺	7 (12.1)
Hayır	36 (94.7)	15 (75)	51(87.9)
Toplam	38 (100)	20 (100)	58 (100)

*Alkol alıp almadığı tespit edilemeyen 6 hasta çalışma dışı bırakıldı.

⁺⁺p<0.05; kadın ve erkek arasında

VII.C.3. İlaç kullanım durumu

Antikonvülzan ilaçlara maruz kalım sonucunda acil servise başvuran olguların, bu ilaçları kullanım durumlarına göre dağılımları incelendiğinde. 46 hastanın(%72) kendi ilacı olduğu, 11 hastanın (%17) kendi ilacı olmadığı, 7 hastanın (%11) kendi ilacı olup olmadığının belirlenemediği görüldü. Kendi ilacıyla zehirlenen hastaların 27'si (%42.2) bu ilaçları nörolojik hastalıklar, 18'i (%28.1) psikiyatrik hastalıklar nedeniyle kullanıyordu. Kendi ilacıyla zehirlenen 1 hastanın (%1.5) ilacı hangi nedenle kullandığı belirlenemedi. Başvuru

öncesinde antiepileptik ilaç kullanım durumu ve bunların nedenlerinin dağılımı Tablo 28’de gösterildi.

NBDAEİ kullanım nedeni belirlenemeyen hasta grubu (n=8, %12.5) çıkarıldıktan sonra, önceden antiepileptik ilaç kullanmayan, psikiyatrik ve nörolojik hastalık nedeniyle ilaç kullanan gruplar zehirlenme başvurularında birlikte antiepileptik dışı ilaçlarla zehirlenme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu($\chi^2=7.12$, $p=0.028$)(Tablo 28).

Tablo 28.Hastaların NBDAE İlaçlarla Birlikte Ek İlaç Alma Sıklığı*.

Antiepileptik Dışı İlaç	Başvuru Öncesi İlaç Kullanma Nedeni			Toplam
	Nöroloji**	Psikiyatri	Yok	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Yok	18 (66.7)	5 (27.8)	7 (64)	30 (53.6)
Var	9 (33.3)	13 (72.2)**	4 (36)	26 (46.4)
Toplam	27 (100)	18 (100)	11 (100)	56 (100)

*7 hastada ilaçların kime ait olduğu, 1 hastada hangi nedenle kullanıldığı belirlenemedi.

**Nörolojik hastalık nedeniyle ilaç kullanan hastaların 25’i epilepsi (%39), 2’si migren (%3) nedeniyle ilaç kullanıyordu.

**p<0.05; Psikiyatri ile nöroloji arasında ve psikiyatri ile yok arasında.

Gruplar ikili karşılaştırıldığında psikiyatrik hastalık nedeni ile ilaç kullanan grupta nörolojik hastalık nedeni ile ilaç kullanan gruba göre birlikte NBDAEİ dışı başka bir grup ilaç alma oranı anlamlı biçimde yüksekti ($p < 0.05$).

VII.C .4. İlaç Miktarı

NBDAEİ’lara maruz kalım nedeni ile acil servise başvuran olgular aldıkları antiepileptik ilaç miktarı laboratuarda belirlenen referans aralıklarına göre serum ilaç düzeyi referans aralık üzerinde ilaç alanlar toksik olarak belirlendi. Laboratuarda ölçülen serum ilaç düzeyi referans aralık ve altında gelenler toksik olmayan (non-toksik) ve laboratuarda ilaç düzeyi ölçülemeyen hastalar bilinmeyen miktarda alım şeklinde sınıflandırıldı.

NBDAEİ’lara maruz kalan olgular arasında karbamazepin, valproik asid, fenitoin ve fenobarbital için serum ilaç düzeyi ölçümü yapılabildi. Diğer antiepileptik ilaç serum düzeyleri hastanemiz laboratuvarında yapılmamaktadır.

Serum ilaç düzeyi ölçülebilen ilaçlar için belirlenen serum terapötik değerleri ve hastaların dağılımı Tablo 29’da özetlendi.

Tablo 29.Aldıkları İlaç Miktarına Göre Hastaların Dağılımı.

Serum Düzeyi	Teröpatik Aralık	Sub-teröpatik	Terapötik	Toksik	Toplam
Ölçülen İlaç		Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı(%)
Karbamazepin* ^a	4-12 µg/mL	6 (26)	4 (17)	13 (57)	23 (100)
Valproik asid* ^b	50-100 µg/mL	5 (25)	2 (10)	13 (60)	20 (100)
Fenitoin	10-20 µg /mL	2 (50)	-	2 (50)	4 (100)
Fenobarbital	15-45 g/L	2 (66)	-	1 (33)	3 (100)

* Bir hastanın hem valproik asit hem karbamazepin düzeyleri teröpatik değerin üzerindeydi.

^a : İlaç düzeyi toksik kabul edilen 10 olgunun serum karbamazepin düzeyi 20 mcg/mL idi

^b : İlaç düzeyi toksik kabul edilen 8 olgunun valproat düzeyi 150 mcg/mL ve bunların da yalnızca 1 tanesi > 800 mcg/mL olarak ölçüldü.

İlaç serum düzeylerine göre hastaların çoğu toksik dozda ilaç almıştı (n=28, %43.8) non-toksik dozda ilaç alan ve serum düzeyi ölçülemeyen hastaların sayıları birbirine eşit olarak bulundu (n=18, %28).

Olgular kadın, erkek olarak karşılaştırıldığında kadın olguların her üç grupta (toksik, non-toksik, ilaç düzeyi ölçülemeyen) erkeklere oranla daha fazla olduğu görüldü. Kadın ve erkek olgular arasında antiepileptik ilaç alım miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2 = 2.86$, $p=0.239$) (Tablo 30).

Tablo 30. Alınan İlaç Miktarına Göre Cinsiyet Dağılımı.

	Kadın	Erkek	Toplam
Alınan Miktar	Sayı (%)	Sayı(%)	Sayı (%)
Toksik	15 (53.6)	13 (46.4)	28 (100)
Nontoksik	14 (77.8)	4 (22.2)	18 (100)
Bilinmiyor	12 (66.7)	6 (33.3)	18 (100)
Toplam	41 (64.1)	23 (35.9)	64 (100)

NBDAEİ zehirlenmesiyle başvuran hastalar ilaç düzeylerine göre hastanede kalış süreleri normal dağılıma uymadığı için ortanca değerleri esas alınarak karşılaştırıldı. Toksik miktarda

ilaç alan hastaların hastanede kalış süresi ortanca değeri 30 saat (min:3-max:200 saat) non-toksik dozda ilaç alanlar için 18 saat(min:4-max 192 saat) bilinmeyen grubu için 24 saat (min:5-max:72 saat) olarak belirlendi.

Hastaneden kalış süreleri açısından Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

VIII. D. Zehiremelerde Klinik Derecelendirme

VIII. D. 1. Klinik Belirti ve Bulgular

OMÜTF Acil Servisi'ne başvuran ve NBDAEİ'lara maruz kalan olguların dağılımına bakıldığında 38 olguda (%59.4) klinik bulgu belirti gelişmediği, 18 olguda (%28) hafif, 5 olguda (%7.8) orta derece, 3 olguda(%4.7) ise ağır klinik bulgu ve belirti geliştiği görüldü. (Tablo 31)

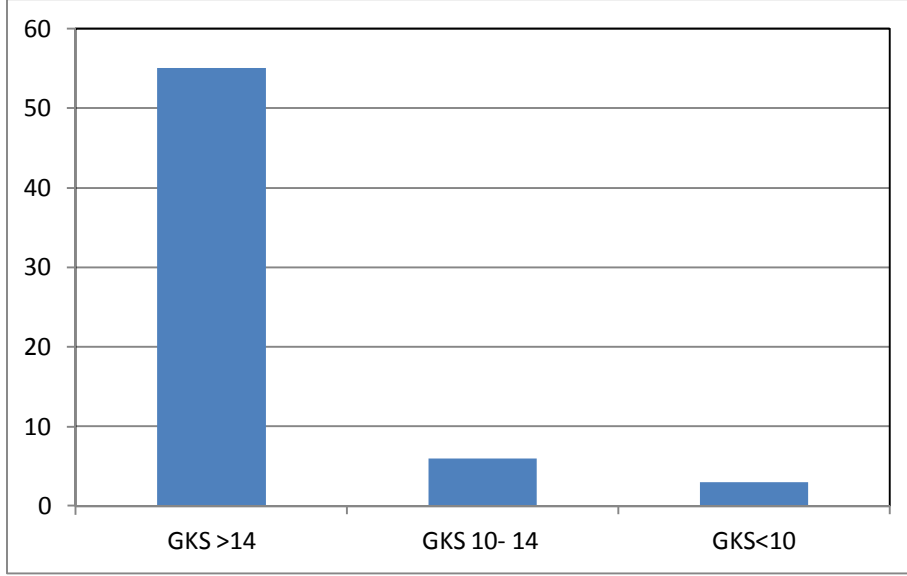
Hastalarda klinik bulgu ve belirti gelişimi ile alınan ilaç miktarı karşılaştırıldığında toksik dozda ilaç alan hastaların beklendiği gibi klinik bulgu belirti geliştirme olasılığı daha yüksek bulundu ($\chi^2 =12.8$, $p=0.046$) (Tablo 31).

Tablo 31. Alınan İlaç Miktarına Göre Klinik Bulgu-Belirti Gelişime Durumu.

Alınan Miktar	Bulgu Yok		Klinik Bulgu Var		Toplam
	Bulgu Yok	Hafif	Orta	Ağır	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Toksik	10 (35.7)	12 (42.9)	4 (14.3)	2 (7.1)	28 (100)
Nontoksik	14 (77.8)	3 (16.7)	1 (5.6)	0 (0)	18 (100)
Bilinmiyor	14 (77.8)	3 (16.7)	0 (0)	1 (5.6)	18 (100)
Toplam	38 (59.4)	18 (28.1)	5 (7.8)	3 (4.7)	64 (100)

VIII. D. 2. Glasgow Koma Skalası

NBDAEİ'lara maruz kalım sonrası acil servise başvuran hastaların Glasgow Koma Skalaları (GKS) incelendiğinde. %86'sının (n=55) GKS'unun 14 ve üzerinde olduğu görüldü. GKS 10 ile 14 arası olan hasta grubu tüm olguların (n=6) %9.4'ünü entübasyon gerektiren sınırdaki (GKS≤10) olan olgular %4.7'sini (n=3) oluşturuyordu (Şekil 8).



Şekil 8. Glasgow Koma Skalasına Göre Hasta Dağılımı.

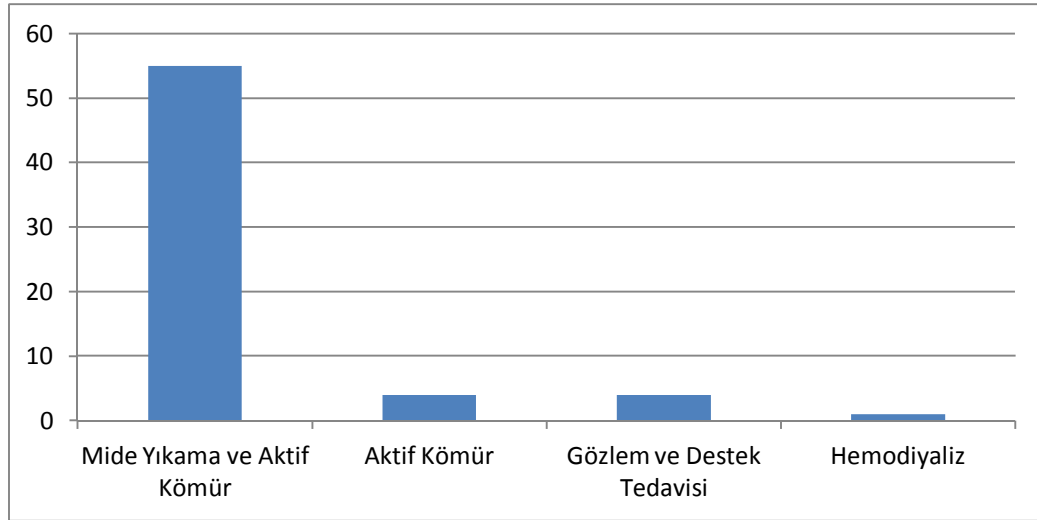
VIII.E.1.Vital Bulguları

NBDAE ilaç maruziyeti nedeniyle acil servise başvuran hastaların ortalama vital bulguları sistolik KB:114(\pm 19) mm/Hg, diyastolik KB:71(\pm 11) mm/Hg, SS:21(\pm 4)/dk ateş:36.2 (\pm 0.3) °C olarak bulundu.

VIII. F Tedavi Özellikleri

F. 1.Uygulanan Tedavi Özellikleri

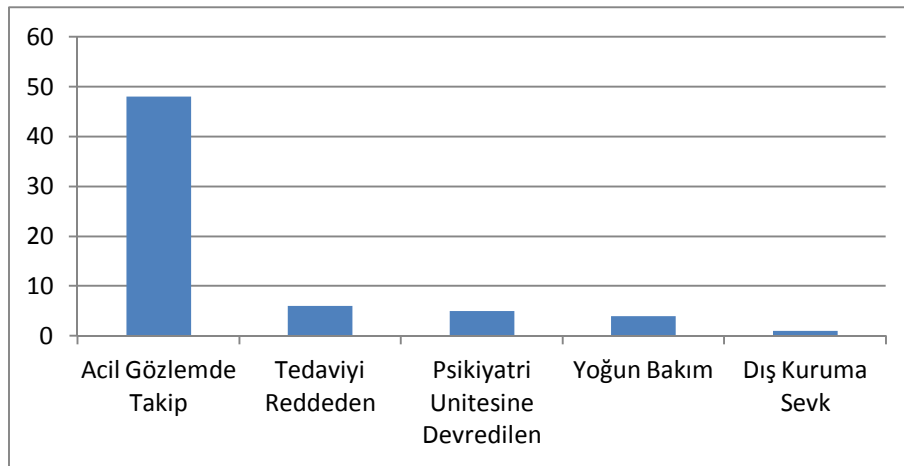
NBDAE ilaçlarla zehirlenen hastalar uygulanan tedavi şekillerine göre, destek tedavi ile birlikte gözlem. gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri (kusturma, mide yıkaması, aktif kömür), antidot tedavisi, eliminasyonu artırıcı tedavi yöntemleri (hemodiyaliz, hemoperfüzyon) ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. Uygulanan tedavi özellikleri bakımından hastaların büyük çoğunluğuna (n=55, %86) mide lavajı ve aktif kömür, 4 (%6.2) hastaya yalnız aktif kömür uygulandığı, herhangi bir gastrointestinal dekontaminasyon yapılmayan hasta sayısının 4 (%6.2) olduğu görüldü. Hiçbir hastaya antidot tedavisi ve kusturma uygulanmamıştı. Serum valproik asid düzeyi yüksek(1100) ve ağır klinik bulgu ve belirtilerle başvuran 1 hastaya (%1.6) hemodiyaliz uygulanmıştı (Şekil 9).



Şekil 9. Uygulanan Tedavi Özellikleri.

VIII. F. 2. İzlem Ve Tedavi Özellikleri

NBDAE ilaçlara maruz kalım nedeniyle başvuran 64 hastanın 48'i (%75) acil serviste gözlem ve destek tedavi amaçlı takip edildiği görüldü. 6 hasta (%9.4) kendi isteği ile takip ve tedavi önerisini kabul etmeyerek acil servisten ayrılmıştı. 5 (%7.8) hastanın acil serviste gözlem süreleri dolduktan sonra psikiyatri servisine yatırıldığı, 4 (%6.3) hastanın yoğun bakımda izlendiği, psikiyatri servisine yatışı önerilen 1 (%1.6) hastanın kendi isteği ve psikiyatri servisinde yer olmaması nedeniyle takip edildiği başka bir kuruma sevk edildiği görüldü. Hastaların ortanca hastanede kalış süresi 24 h (min:3-max:200) olarak bulundu. Hastaların izlem ve tedavi özellikleri Şekil 10'da özetlendi.



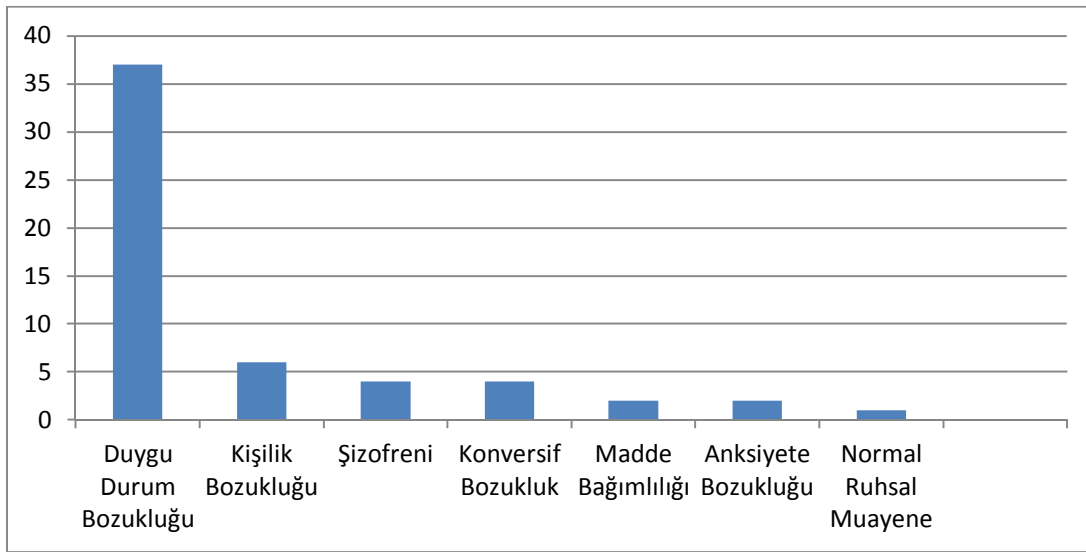
Şekil 10. Hastaların Gözlem Ve Tedavi Özellikleri.

VIII. F. 3. Psikiyatrik Değerlendirme

NBDAE ilaçlar ile zehirlenen 64 hastanın 56'sının (%87.5) bir psikiyatrist tarafından değerlendirildiği belirlendi. Geri kalan 8 (%12.5) hasta psikiyatri konsültasyonunu reddetme,

değerlendirilmeyi beklemeden acil servisten kendi isteği ile ayrılma, acil serviste gören hekim tarafından konsültasyona gerek görülmemesi gibi nedenlerle psikiyatri bölümüne değerlendirilmemişti.

Psikiyatrik konsültasyon sonrası değerlendirilen 56 hasta aldıkları tanı ve tedavi önerileri değerlendirildiğinde hastaların 32'si (%57.1) depresif duygu durum bozukluğu 5'i (%8.9) bipolar bozukluk olmak üzere 37'sinin (%66) duygu durum bozukluğu tanısı alındığı belirlendi. Kalan 19 hastanın 6'sı (10.7) kişilik bozukluğu, 4'ü (%7.1) şizofreni, 4'ü (%7.1) konversif bozukluk, 2'si (%3.6) hasta madde bağımlılığı, 2 (%3.6) hasta anksiyete bozukluğu, 1(%1.8) hasta normal ruhsal muayene tanısı almıştı(Şekil 11).

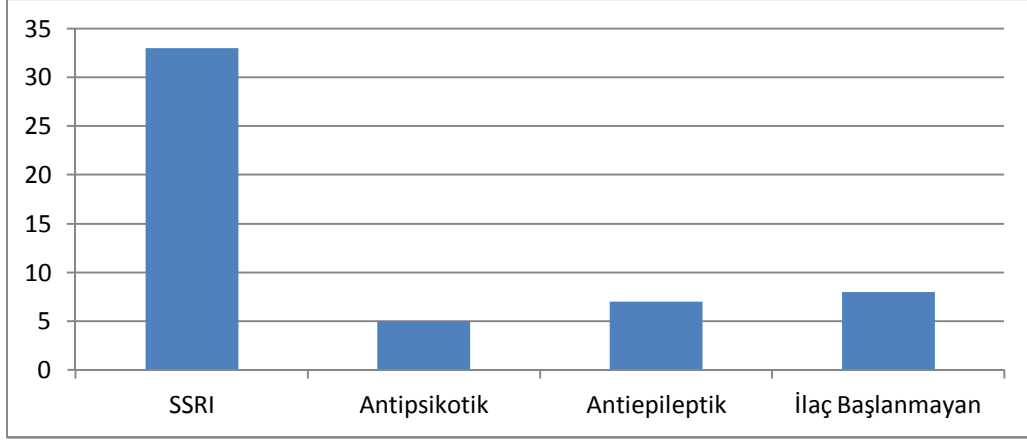


Şekil 11.Psikiyatrik Tanılarına Göre Hasta Dağılımı*.

*8 hastada psikiyatrik değerlendirme bilgisine ulaşılamadı.

Psikiyatri konsültasyonu neticesinde yapılan tedavi önerileri değerlendirildiğinde 33 hastaya (%51.6) yalnızca SSRI grubu bir antidepresan başlandığı, 8 hastaya (%12.5) ilaç başlanmaya gerek görülmediği, 5 hastaya (%7.8) yalnız antipsikotik ilaç başlandığı, 7 hastaya(%10.9) valproik asid yada karbamazepinden oluşan bir antiepileptik-antipsikotik veya antiepileptik–SSRI grubu antidepresan yada bunların kombinasyonun başlandığı görüldü.11 hastanın tedavi önerisinin belirlenemediği yada değerlendirilmediği görüldü.

Psikiyatrist tarafından NBDAE ilaç önerilen 7 hastanın tamamı başvurudan önce bu ilaçları psikiyatrik nedenli bir hastalıktan dolayı kullanıyordu. Hastalara önerilen medikal tedavi önerileri Şekil 12’de özetlendi.



Şekil 12. Psikiyatri Konsültasyonu Sonrası Yapılan Medikal Tedavi Önerileri.*

*11 hastanın tedavi önerilerine ulaşamadı.

VIII.F. 4. Klinik Sonlanım

Hastalar takip süresi sonrası klinik sonlanımları tam iyileşme, sekelli iyileşme ve ölüm olarak belirlendi. NBD AE ilaçlar ile zehirlenmeye maruz kalan 64 olgunun 6'sı (%9.4) kendi isteği ile acil servisten ayrıldığı için klinik sonlanım belirlenemedi. Geri kalan 58 (%90.6) hastanın tamamı sekelsiz iyileşmişti.

IX. TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçlar farklı mekanizmalarla santral sinir sistemini etkileyen ilaçlardır. Epilepsi, duygudurum bozuklukları, ağrı sendromları gibi geniş kullanım alanına sahiptirler ve tüm dünya da yaygın olarak kullanılmaktadırlar.⁴ Sık kullanılan bir ilaç grubu olmaları nedeniyle yanlış kullanımlarına, yan etkilerine ve yüksek doz alımlarına da sık rastlanmaktadır. Yüksek doz alımları sonucunda oluşan zehirlenmeler hayatı tehdit edici ciddi klinik belirti ve bulgular oluşturabilmektedir.

Çalışmamızda 01.01.2006–01.06.2010 yılları arasında OMÜTF Acil Servisi'ne başvuran benzodiyazepin grubu dışındaki antikonvülzan ilaçlara maruz kalan hastaların (64 olgu), demografik özelliklerinin, zehirlenme, klinik belirti ve bulgular ile sonuç verilerinin analizini yaptık.

Antiepileptik ilaçlarla zehirlenme acil servise yapılan aşırı doz başvurularının küçük bir kısmını oluşturmaktadır. 2011 yılında Amerikan Zehir Danışma Merkezleri Birliği'nin (AZDDB) yaptığı bildiriye tüm ilaç zehirlenmeleri içinde antiepileptikler 12. sırada (%1.86) yer almaktadır.⁸ Yine Nixon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2000-2007 yılları arası acil servise başvuran 13 yaş üstü 18000 zehirlenme başvurusu incelenmiş bunların 613'ünü (%3.4) antiepileptik ilaçlar ile zehirlenen hastaların oluşturduğu bildirilmiştir.⁹ İran'da yapılan 8-90 yaş arası hasta grubunu içeren bir çalışmada antiepileptik ilaçlar tüm zehirlenmelerin %60'ını ilaç zehirlenmelerinin oluşturduğu bir çalışmada, ilaçlara bağlı zehirlenmelerin %9.3'ünün antiepileptik ilaçlara bağlı olduğu görüldü.⁷⁶ Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde antiepileptik ilaçlara maruziyet tüm ilaçların %3.2'sini oluşturuyordu.

Zehirlenmelerde yaş gruplarına göre farklılıklar görülmekle birlikte yetişkin yaş grubunda cinsiyet dağılımına bakıldığında kadın cinsiyetin erkeklere nazaran daha fazla zehirlenmeye maruz kaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir.^{1,2,9,76,77} Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde kadın başvuru sayısı erkek başvurusundan fazlaydı. Başvuran hastaların 41'i kadın (%64) 23'ü erkek (%36) olarak bulundu. Kadın/erkek oranı 1.78/1 olarak tespit edildi. Romanya'da Sorodoc ve arkadaşlarının yaptığı 811 zehirlenmenin incelendiği bir çalışmada başvuran hastaların %66.4'ü (n=539) kadın olarak bulunmuştur.⁷⁷ 2011 yılında AZDDB'nin 2011'de yaptığı bildiriye 20 yaş üstü tüm zehirlenmelerin %58'i kadın, %41'i erkek olarak tespit edilmişti.⁸ Tüfekçi ve arkadaşlarının 15 yaş üstü zehirlenmeleri incelediği bir araştırmada başvuruların %73'ü kadındı.³

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de zehirlenmelerin genç erişkin hastalarda daha sık olduğu belirtilmektedir.^{1,3,76,77,78} İran'da tüm yaş gruplarının dahil edildiği NBD AEİ zehirlenmelerinin risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %43.2 sinin 20-30

yaş aralığında olduğu bildirildi.⁷⁹ Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde hastaların en çok 18-29 yaş aralığında(n=43, %68) dağıldığı ancak genç yaş grubu hasta dağılımının literatürde belirtildiğinden daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızın aksine Amerikan Zehir Danışma Merkezleri Birliği'nin 2011'de yaptığı bildiride yetişkin yaş grubunda zehirlenmeleri en çok 30-39 yaş grubunda görüldü.⁸ Nixon ve ark. NBD AEİ zehirlenmeleri üzerine Birleşik Krallık'ta yaptığı çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak ortanca yaş değeri 34 en sık zehirlenmeye maruz kalınan yaş grubu 30-39 yaştı.⁹

Yıllara göre antiepileptik ilaçlara maruz kalımların dağılımları incelendiğinde çalışmaya alınan süre içinde başvuran olgu dağılımı incelendiğinde yıllara göre olgu dağılımlarının birbirine yakın olduğu görüldü. 2006'dan 2010'a kadar sırasıyla hasta başvuru sayısı sırasıyla 15, 14, 14, 16 ve 5 olarak gerçekleştiği görüldü.2010 yılının yalnız ilk yarısı alındığı için hasta sayısı diğer yıllara oranla daha az olduğu düşünülmüştür. Çalışmamız ile benzer şekilde Nixon ve arkadaşlarının çalışmasında da yıllara göre antiepileptik ilaçlar ile zehirlenme dağılımlarının yakın olduğu görüldü.⁹Yıllara göre antiepileptik ilaç satış istatistikleri artmasına rağmen yıllar içinde antiepileptik ilaçlara maruziyetin artmaması dikkat çekicidir.^{5,6,9} Belki daha geniş vaka serilerinden oluşan çalışmalar bu konuyla ilgili aydınlatıcı veri sağlayabilir.

Hastaların büyük çoğunluğunun istemli aşırı dozda ilaç maruziyeti olduğundan (n=59, %92.2) literatürle sonuçların karşılaştırılmasında özkıyım ve mevsimsel dağılımları gösteren yayınlar tercih edildi. Çalışmamızda antiepileptik ilaçlara maruz kalımların acil servise en sık kış mevsiminde (n=19, %32.9) ve ikinci sıklıkta yaz mevsiminde (n=17, %28.9) başvurdukları belirlendi. İntihar girişimlerinin birçok ülkede belli ay ve mevsimlerde artış gösterdikleri bildirilmektedir. Her ne kadar Verstraete ve ark. araştırmasında akut zehirlenmelerde mevsimsel farklılığın bulunmadığı bildirilse⁸⁰ de değişik kaynaklarda zehirlenmelerin ay ve mevsimlere göre dağılışı farklılık göstermektedir. 2012 yılında Christodoulou ve ark.1979–2009 yılları arası özkıyım girişimlerinin mevsimsel dağılımlarını incelendiği literatür taramasını (review) yayınladı. Çalışmada özkıyım girişimlerinin her iki yarım kürede de genel olarak bakıldığında ilkbahar ve erken yaz aylarında arttığı belirtilmişse de özkıyım davranışının mevsimsel dağılımında tutarsızlıklar olduğu bildirilmiştir.⁸¹Ülkemizden yapılan yayınlarda da bu konuda farklılıklar görülmektedir.2007 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran 15 yaş üstü hastaların demografik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada zehirlenme başvurularının en çok sonbahar (%33.3) ve yaz (%26.5) aylarında olduğu görüldü.⁸²Tüfekçi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada zehirlenmelerin en sık yaz (%32) ve kış (%31) görüldüğü bildirilmektedir.³

Çalışmamızdaki sonuçların farklılıklar olmakla birlikte Tüfekçi ve ark. çalışmasına benzer olduğu görüldü.

Ülkemizde Akkas ve ark. yaptığı çalışmada ağız yolu ile zehirlenme başvurularının en sık 18:00 ve 24:00 arasında (%38) olduğu ve hastaların %52'sinin ilk iki saat içerisinde başvurduğu vurgulanmaktadır.⁸³ Akkaş ve ark. çalışmasına benzer şekilde oransal olarak düşük olmakla birlikte hastaların en çok zehirlenmeden sonraki ilk iki saatte (n=25, %39.1) acil servise başvurduğu gözlemlendi.⁸³ Ülkemizden bildirilen diğer bir çalışmada çocukluk çağındaki zehirlenme olgularının %51'inin zehirlenmeden sonra ilk iki saat içinde, %82'sinin ise ilk altı saat içinde acil servise başvurduğu belirtilmektedir.⁸⁴ Bizim çalışmamızda da oransal olarak düşük olmakla beraber benzer şekilde hastaların en çok (n=25, %39.1) ilk iki saat içinde acil servise başvurduğu belirlendi.

Çalışmamızda %92.2'sinin (n=59) istemli (intihar girişimi), %4.7'sinin (n=3) istem dışı (kaza, yanlış kullanım, doz tekrarlama gibi) nedenlerle 2 olguda (%3.1) ise zehirlenme sebebi belirlenemedi. Zehirlenmelerde genel olarak oranlar değişiklik göstermekle birlikte istemli alımların daha yüksek olduğu görülmüştür.^{1,2,77,85} Ancak bizim çalışmamızda bu oranın diğer çalışmalarla kıyaslandığında biraz daha yüksek olduğu söylenebilir. Tüfekçi ve ark.³ yaptığı çalışmada istemli ilaç alım oranı %72,1 Özköse ve ark. yaptığı çalışmada bu oran %78,9 olarak bulunmuştur. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir araştırmada 2 yıl süreyle tüm yaş grupları için adli dosya açılan zehirlenme dosyaları taranmış çalışmamıza benzer şekilde yaş gruplarına göre zehirlenme nedenleri belirlenmiştir. Bu çalışmada tüm yaş grupları içerisinde istemli zehirlenme girişimleri (özkıyım) tüm hasta grubunda %81.8, 15-29 yaş arasında %96, 30-44 yaş arası %90, 45-59 yaş arası 76.9, 60 yaş üzerinde %100 olarak bulunmuştur.⁸⁵ İran'da yapılan bütün zehirlenmelerin dahil edildiği bir araştırmada tüm yaş grupları çalışmaya dahil edilmiş 1342 hasta çalışma kapsamında incelenmiştir. İlaçlarla zehirlenmenin tüm zehirlenmelerin %60'ını oluşturduğu bu çalışmada hastaların %90.2'si istemli zehirlenmeye maruz kalmıştı.⁷⁶ Hasta grubumuzun zehirlenme tanısıyla acil servise kabul edilen adli takip dosyası açılan hastalardan oluşması diğer zehirlenme çalışmalarıyla karşılaştırıldığında karbonmonoksit, mantar zehirlenmeleri gibi istem dışı alımların daha sık gözüktüğü hastaların bizim çalışmamızda yer almaması istemli alımların diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda daha yüksek oranda görülmesine yol açmış olabilir.

Diğer taraftan psikiyatrik hastalıkları ve epilepsiyi yüksek özkıyım riskiyle ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur.^{86,87,88} Jones ve ark. tarafından hazırlanan bir meta-analiz çalışmada sağlıklı popülasyonda özkıyım riski %1.1-1.2 iken epilepsi hastalarında %12 olarak tespit edilmiştir.⁸⁷ Ek olarak epilepsi hastalarında özkıyım için önemli risk faktörlerinden biri kabul

edilen depresyonun sık gözüktüğü de bilinmektedir.^{87,88} Jones ve ark. çalışmasında normal popülasyonda %12 oranında görülen duygu durum bozukluklarının epilepsi hastalarında %20-22 oranında gözüktüğü görülmüştür.⁸⁷

Antiepileptik ilaçlar ve özkıyım düşüncesiyle ilgili başka bir tartışmada antiepileptik ilaçların özkıyım düşüncesini hastalıktan bağımsız artırdığı yönünde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin(FDA) yayınladığı raporda 11 antikonvulzan ilacı kapsayan bir plasebo kontrollü bir meta analiz çalışmasına dayanmaktadır. FDA raporuna göre antikonvülzan ilaç alanların plasebo grubuna göre intihar davranışı ya da fikrinin yaklaşık iki kat daha fazla olduğu yönünde görüş belirtti ve hekimleri bu konuda uyardı.⁸⁹ Buna karşın Arana ve ark. çalışmasında, antikonvülzan ilaç kullanımının epilepsi hastalarında intihar riskini arttırmadığı ancak, depresyonu olan hastalarda ve epilepsi, depresyon veya bipolar bozukluğu olmayan hastalarda antiepileptik kullanımının intihar riskini arttırdığı belirtilmektedir.⁹⁰ Arana ve arkadaşlarını destekler şekilde birçok yazar FDA görüşünün abartılı olduğu ve bu nedenle özellikle epilepsi hastaları için tedavi başlamamak ya da tedaviyi geciktirmenin yaratacağı sonuçların özkıyım düşüncesindeki artıştan daha tehlikeli olduğunu belirtti.⁹¹ Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan hasta grubunda psikiyatrik değerlendirme yapılan hastaların %66'sında duygu durum bozukluğu görülmesi bu çalışmalarla paralel sonuçlar içermektedir. Ancak belirtmek gerekir ki bizim çalışmamıza alınan hasta grubu büyük çoğunluğu istemli (%92.2) özkıyım girişimi olan ve sadece zehirlenen başvurusuyla çalışmaya dahil edilen hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunun olmaması çalışılan hasta sayısının az olması (n=64) gibi sebeplerle çalışmamızdan elde edilen sonuçlarla epilepside ve psikiyatrik hastalıklarda özkıyım düşüncesinin arttığını ve söylemek doğru bir yaklaşım olmayacaktır.

Çalışmamızda valproik asid ve karbamazepin birlikte kullanan bir olgu çalışma dışı bırakıldığında kombine alımlarla beraber sırasıyla birinci sırada karbamazepin(n=23, %36.5), ikinci sırada valproik asid (n=21, %33), üçüncü sırada ise okskarbazepin (n=6, %9.5) yer alıyordu. Litaretürde antiepileptik ilaç zehirlenmeleriyle ilgili yapılan iki büyük çalışmanın sonuçlarına ve AZDDB raporlarına bakıldığında maruz kalınan antiepileptikler bakımından farklılıklar olduğunu görülmektedir.^{8,9,79} Nixon ve ark.yetişkin yaş grubunda antiepileptik ilaç maruziyetlerini araştırdığı çalışmasında⁹ ilk üç sırayı sırasıyla karbamazepin, valproik asid ve fenitoin alırken Hassanian-Moghaddam ve ark.İran'da bu konuda yaptığı başka bir çalışmada⁷⁹ ilk üç sırayı sırasıyla karbamazepin fenobarbital ve valproik asid almıştı. Bu farklılık Nixon ve ark. çalışmasında sadece yetişkin yaş grubunun yer almasından ve İran'da yapılan çalışmada fenobarbitalin daha çok tercih edildiği çocuk yaş grubunun çalışma kapsamında tutulmasından kaynaklanıyor olabilir^{9,79}. Buna karşılık AZDDB'nin verilerinde

20 yaş üstü zehirlenmelerde en sık karşılaşılan antikonvülzanlar olarak valproik asid, karbamazepin ve analogları üçüncü sırada ise fenitoin olarak bildirildi⁸. Çalışmamız sonuçları bakımından incelendiğinde Nixon ve ark. çalışmasıyla uyumlu biçimde ilk iki sırada karbamazepin ve valproik asid yer alıyordu. Ancak bizim çalışmamızda 3. sırada yer alan okskarbazepinin alınma oranı, Nixon ve ark. çalışmasında yer almamıştı. İran'dan Hassanian-Moghaddam ve ark. yaptığı çalışmada ise; çalışmamızla uyumlu biçimde ilk sırada karbamazepin ile zehirlenen olgular birinci sırada yer alırken çalışmamızda yalnızca 3 hastada alımı görülen (%4.7) fenobarbital, bu çalışmada ikinci sırada yer alıyordu. Bizim çalışmamızda en çok maruz kalınan ikinci etken madde olan valproik asid Hassanian-Moghaddam ve ark. tarafından yapılan çalışmada üçüncü en sık alınan ilaçtı. Hassanian-Moghaddam ve ark. çalışmasında ikinci sırada görülen fenobarbitalin bizim çalışmamızda da Nixon ve ark. benzer şekilde yetişkin yaş grubundan oluşmasından kaynaklı olduğunu düşünüyoruz. ABD zehir danışma merkezleri raporu çalışmamızla örtüşmekteydi.

Maruz kalınan etken maddelere bakıldığında ilaçların İMS Health Türkiye verilerinden elde edilen satış istatistikleri ile zehirlenmelerde maruz kalan etken maddeler ile uyduğunu görmekteyiz.⁶ Nixon ve ark çalışmasında da ilaçların ülke reçete istatistikleri ile örtüştüğünden bahsedilmektedir.⁹ Ne var ki bu durum satış oranı yıllar içinde hem yükselme eğiliminde olan hemde üçüncü sırada yer alan gabapentin zehirlenmesinin az görüldüğünü açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızın tek bir merkeze yapılan zehirlenme başvurularından oluşması hasta grubunun küçük olması belirli bir bölgeyi kapsamaması gibi nedenler satış istatistikleri ile çalışmamız arasındaki kısmi uyumsuzluğu yol açmış olabilir. Belki Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) gibi ülke çapında veri toplayan kuruluş verilerinin ilaç satış istatistikleri ile karşılaştırılması bu konuyla ilgili daha aydınlatıcı veriler sunabilir.

Alınan anti epileptik ilaç etken maddeleri bakımından çalışmamıza bakıldığında eski kuşak anti epileptik (%81.3) ilaçların yeni kuşak anti epileptikler ile (%17.2) karşılaştırıldığında çalışma grubunda daha fazla görüldüğü belirlendi. Eski kuşak anti epileptik ilaçlarla yapılan çalışmalarda ilaçların potansiyel öldürücü etkilerinden bahsedilmiş konuyla ilgili pek çok yayın yapılmıştır.^{24,30,36,92} Yeni kuşak anti epileptik ilaçların eski kuşak anti epileptiklere göre daha avantajlı olduğu, daha az yan etki görüldüğü, iyi tolere edilebildiğine önceki yayınlarda değinilmiştir.^{93,94} 2005 yılında Sukumaran ve ark. yaptığı eski ve yeni kuşak anti epileptik zehirlenmelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 8 yeni kuşak anti epileptik ilaç zehirlenmesi 26 eski kuşak anti epileptik ilaç zehirlenmesi araştırılmış her iki grupta çalışmamızla uyumlu şekilde eski kuşak anti epileptik ilaç zehirlenmelerine daha yüksek oranda rastlanmıştır.⁹⁵ Yine

çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da mortalite ve kalıcı sekele rastlanmamıştır. Yine bu çalışmada ulusal zehir zehir danışma merkezine bildirilen 164 yeni kuşak antiepileptik ilacın hiç birisinde ölüm görülmediği aynı merkeze yapılan 320 eski kuşak ilaçla ilgili mortalite bilgisine ulaşamadığı belirtilmiştir. Ancak yinede bu çalışmada literatürde eski kuşak antiepileptik ilaçlara bağlı ölümlerin gözükmemesine karşın yeni kuşak antiepileptiklerde daha az ciddi toksisite ve ölüm gözükmemesi sebebi ile yeni kuşak antiepileptik ilaçların daha güvenli olduğu yargısına varılmıştır.⁹⁵ Sonuçları bakımından eski ve yeni kuşak ilaçların hastanede kalış süresi, cinsiyetlere göre dağılımda farklılık görülmemesi ve başvuru anında klinik bulgu belirti gelişimi açısından eski ve yeni kuşak ilaçlar arasında fark olmaması ilgi uyandıran verilerdi. Elbette ki bu verilerle yeni ve eski kuşak ilaçlar arasında güvenilirlik konusunda farklılık olduğunu ya da olmadığını söylemeye çalışmıyoruz. Ancak bizim çalışmamız ve Sukumaran ve ark. yaptığı çalışmalarda iki grup arasında en azından mortalite ve sekele yönünden fark olmaması ve literatürde benzer çalışma kısıtlılığı nedeni ile bu konunun yapılacak ileri araştırmalarla verilerle desteklenmesine ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

En çok zehirlenmeye maruz kalınan karbamazepin ve valproik asid ile zehirlenen grupları kendi aralarında ve diğer ilaçlarla zehirlenen hasta grubuyla klinik belirti ve bulgu gelişimi açısından karşılaştırıldığında yalnız karbamazepin ile zehirlenen 22 hastanın 14'ünde (%63) yalnız valproik asid ve diğer ilaçlarla zehirlenen hastaların toplamından (n=13, %49.1) daha yüksek oranda (%51.9) klinik belirti ve bulgu geliştiği görüldü. Yalnız karbamazepin yalnız valproik asid ve diğer ilaçlar ile zehirlenen olgu grupları hastanede kalış süresi ortanca değeriyle karşılaştırıldığında yalnız karbamazepin alan grubun hastanede kalış ortanca süresi (17 saat), yalnız valproik asid alan (38 saat) ve diğer ilaçlarla zehirlenen gruptan (26 saat) daha kısaydı. Literatür araştırmamızda maalesef karbamazepin ve valproik asidi yada diğer ilaçları zehirlenme bulgu ve belirtileri yönüyle karşılaştıran bir araştırma bulamadık. Yalnızca İran'da yapılan antiepileptik ilaçlarla zehirlenmelerin incelendiği bir araştırmada ortanca hastanede kalış süresinin çalışmamızda ki gibi 24 saat olarak hesaplandığı belirtilmişti.^{19,79} Çalışmamızda anlamlı bulduğumuz yukarıda belirtilen iki sonucun birlikte değerlendirilmesi ile karbamazepin zehirlenmelerinin yüksek oranda klinik bulgu ve belirti gelişse bile bu etkilerinin valproik asid ve diğer ilaçlarla kıyaslandığında daha çabuk elimine olduğunu düşündürmüştür. Oysaki literatürden edinilen bilgiler karbamazepin zehirlenmelerinde yavaş gastrointestinal emilim nedeniyle geç ulaştığı ve serum yarı ömrünün aşırı dozlarda 30 saate hatta daha aşırı dozlarda 72 saate kadar uzayabileceği yönündeydi.^{99,100,101} Bu düşüncenin ileri araştırmalarla tekrar değerlendirilmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Zehirlenmelerde, ilaç alımları ile birlikte alkol ve/veya keyif verici madde alımlarına da rastlanmaktadır. Çalışmamızda NBDAE ilaçlarla zehirlenen olgularda keyif verici madde alımına rastlanmadı. Alkol alım sıklığı ise %10.9 (n=7) olarak bulundu. Alkol alıp almadığı belirlenemeyen hastalar çıkarıldıktan sonra cinsiyete göre alkol alma sıklığı karşılaştırıldığında erkeklerde birlikte alkol alma sıklığı %25 kadınlarda %5.3 olarak bulundu. Ülkemizde yapılan yayınlarda benzer sonuçları görmek mümkündür. Akkaş ve arkadaşlarının çalışmasında tüm zehirlenmelerde %11, Kıyan ve arkadaşlarının çalışmasında %9.2 Keleş ve ark. %8 birlikte alkol alımı olduğu belirtilmiştir.^{83,96} Nixon ve ark. çalışmasında antiepileptik ilaçlarla beraber alkol alım sıklığı %15 olarak bizim çalışmamızda bulunan alkol alım oranından biraz yüksekti.⁹ Erkek cinsiyette özkıyım davranışıyla birlikte alkol alım sıklığının yüksek olduğu çalışmamıza benzer şekilde başka çalışmalarda da gösterilmiştir. ABD’de Philip A. May ve ark.nın Amerikan yerlileri üzerinde yaptığı bir araştırmada özkıyım davranışıyla birlikte alkol alımının erkek cinsiyette kadından da fazla olduğu belirtilmiştir.⁹⁷ Yine De Miguel Bouzas ve arkadaşları tarafından yapılan bir İspanyol Zehirlenme Araştırması’nda ilaçlarla özkıyım girişimine %60 alkol eşlik ettiği ve bunun erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir.⁹⁸ Bu çalışmalardaki yüksek alkol alım oranı farklı kültürel alkol tüketim alışkanlıklarına bağlı olabilir.

Çalışmamızda antikonvülzan ilaçlara ek olarak birlikte başka bir grup ilaç alım oranı %45.3 olarak bulunmuştur. Birlikte en sık alınan ilaçları antipsikotik (n=8, %12.5) ve antidepresan (n=8, %12.5) ilaçlar oluşturuyordu. Ayrıca 3(%4.7) olgu birlikte antipsikotik ve antidepresan almıştı. Sonuçlar Nixon ve ark. çalışmasında birlikte ilaç alım oranı %65.4 olarak çalışmamızdan yüksekti. Aynı çalışmada birlikte en sık alınan ilaçların %23.8 ile antidepresanlar olduğu, bunu %22.8 ile benzodiazepinlerin izlediği görülmüştür.⁹ Çalışmamız bu yönüyle Nixon ve ark. çalışması ile örtüşmemektedir. Oysaki Hassanian-Moghaddam ve ark. çalışmasında birlikte alınan ilaçların neler olduğu belirtilmemekle birlikte başka grup ilaç alım oranı %42 olarak bulunmuştur.⁷⁹ Birlikte ilaç alım oranı bakımından çalışmamız Hassanian-Moghaddam ve ark. sonuçlarıyla benzerdir.

Hastalar serum ilaç düzeylerine göre karşılaştırıldığında antiepileptik ilaç zehirlenmesiyle başvuran hastaların büyük çoğunluğuna ilaç düzeyi bakılabildiği (n=46, %71.8) (n=28) bunların % 43.8’inin (n=28) toksik, %28’inin (n=18) non-toksik dozda ilaç aldığı görüldü. Geri kalan hastalara ilaç düzeyi bakılamamıştı(n=18, %28).

Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda karbamazepin zehirlenmesinde klinikle nasıl korele edileceği konusu tartışmalıdır.⁹⁹ Genel görüş 20 mg/L üzerinde klinik bulgu geliştiği 40 mg/L üzerinde koma gibi ciddi komplikasyonlar görülebildiği yönündedir.^{30,102} Valproik asit

zehirlenmelerinde ise zehirlenme bulgularının genelde 150 mg/L üzerinde geliştiği 800 mg/L üzerinde ise hayatı tehdit edici zehirlenmeler görülebileceği yönünde görüş hakimdir.¹⁰¹ Bizim çalışmamızda çalışılan serum karbamazepin düzeyleri ne yazık ki 20 mg/L üzeri değerlerin ölçümleri laboratuvarımızda verilmediğinden serum ilaç düzeyi normal referans değerininin üstünde olan(12 mg/L) hastalar toksik kabul edilmiştir. Diğer ilaçların sınıflandırılması da bu nedenle referans değer üst sınırı kabul edilerek toksik ve toksik olmayan olarak alınmıştır. Ancak yine de hastalar serum ilaç düzeylerine göre klinik bulgu ve belirti gelişimi açısından karşılaştırıldığında ön görüldüğü gibi toksik dozda ilaç alımları olan hastalarda klinik bulgu ve gelişme oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Yine öngörüldüğü şekilde çalışmamızda toksik dozda ilaç alan grubun hastanede kalış süresi toksik dozda ilaç almayan gruptan anlamlı şekilde yüksekti. Elbette serum ilaç düzeylerinin ayrıntılı olarak sınıflandırıldığı bir çalışma bu konuda daha aydınlatıcı bilgiler sunacaktır. Bizim çalışmamızın bu yönüyle ileride yapılacak ayrıntılı çalışmalara fikir sunması yönü ile önemli olduğunu düşünüyoruz.

Hastalar izlem ve tedavi özellikleri bakımından değerlendirildiğinde hastaların ortanca hastanede kalış süresinin 24 saat olarak belirlendiği görüldü. Bu sonuç Hassanian-Moghaddam ve ark. tarafından benzer nitelikte yapılan çalışmanın sonucuyla aynı idi.⁷⁹ Nixon ve arkadaşlarının çalışmasında ortanca hastanede kalış süresi belirtilmemiş ancak hastaların yalnız %25.4'ünün ilaç alımını takiben aynı gün hastaneden taburcu edildiği belirtilmiştir.⁹ Aynı çalışmada hastanede kalış süresi bakımından NBDAEİ alımı olan grubun kontrol grubunu oluşturan diğer ilaçlar ile zehirlenen gruba göre daha uzun süre hastanede kaldığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Hassanian-Moghaddam ve ark. çalışmasında da NBDAE ilaçlar ile zehirlenen grubun hastanede kalış süresi ortanca değeri 24 saat iken diğer ilaçlarla zehirlenen grubun ortanca kalış süresi 12 saattir.⁷⁹ Bizim çalışmamızın kontrol grubu olmaması nedeni ile karşılaştırma yapamamamız çalışmamızın zayıf tarafıydı.

Zehirlenmelerde uyguladığımız tedaviler bakımından hastaların büyük çoğunluğuna (n=55, %86) mide lavajı ve aktif kömür, 4 (%6.2) hastaya sadece aktif kömür, 4(%6.29) hastaya sadece gözlem ve destek tedavi yapıldığı 1(%1.6) hastanın ise hemodiyalize alındığı görüldü. Uygulanan tedaviler hastaneye geliş süreleri de değerlendirilerek incelendiğinde başvuran hastaların %39.1'i (n=25) zehirlenmeden sonraki ilk 2 saatte %34.4'ü 2-6 saat arasında (n=22) başvurmuştu. Gastrointestinal dekontaminasyon yöntemlerinin uygulanma oranının bu oranların toplamından yüksek olması zehirlenme zamanı tam olarak bilinmeyen (n=6, %9.4) hastalara da gastrointestinal dekontaminasyon yöntemlerinin uygulanması olabilir. Muhtemelen hekim bu konuda risk almak istememektedir. Oysaki aktif kömürün

birkaç molekül istisna, birkaç molekül dışında (demir, lityum, etanol gibi) bağladığı bilinse de yararı halen tartışmalıdır.¹⁰³ Literatürde aktif kömürün zehirlenmelerde etkinliğini konusunda oldukça fazla ve kafa karıştırıcı araştırma bulunmaktadır. Hekimlerin bu konuda Amerika ve Avrupa Zehir Danışma Merkezleri Birlikleri'nin yayınladıkları zehirlenmelerde mide yıkaması ve aktif kömür uygulama kılavuzlarında, gastrointestinal dekontaminasyon uygulama önerilerine uyması yol gösterici olabilir.¹⁰⁴

Çalışmada ki sonuçlar ilk iki saatte başvuran hastalarda daha az klinik bulgu ve belirti gelişmesi bakımından erken GİS dekontaminasyonu ve aktif kömür uygulamasının yararını destekler nitelikteydi.

Nixon ve ark. çalışmasında hastaların % 78.3'ünün takip sonrası taburcu edildiği, %14'ünün psikiyatri ünitesine devredildiği, %1.8'inin devam eden medikal problemleri nedeniyle (yoğun bakımda) takip edildiği, yoğun bakımda takip edilen hastaların %0.2'sinin öldüğü belirtilmiştir. Hassanian-Moghaddam ve ark. çalışmasında hastalar sadece NBDAE ilaç alanlar, NBDAE ilaçlarla birlikte başka ilaç almaları olanlar ve NBDAE ilaç alımı olmayanlar olarak karşılaştırılmış yoğun bakıma yatış oranları sırasıyla %16, %19, %8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada NBDAE ilaç zehirlenmesiyle başvuran 4 (%0.8) olgunun öldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmalar bizim sonuçlarımızla karşılaştırıldığında acil gözlemde takip sonrası taburcu olan hasta sayısı bakımından Nixon ve ark. çalışması ile benzer olarak bizim çalışmamızda da hastaların %75'inin(n=48) acil gözlem ünitesinde takip edildikten sonra taburcu edildiğini gördük. Hastaların yoğun bakım ünitesinde takip edilme oranı bakımından çalışmamızda Nixon ve ark. çalışmasından yüksek; Hassanian-Moghaddam ve ark. çalışmasından düşük olarak bizim hasta grubumuzda hastaların %6.3'ü (n=4) yoğun bakımda takip edilmişti. Psikiyatri ünitesine devredilen hasta sayısı dış merkeze sevk edilen 1 hasta da hesaba katıldığında %9.4 (n=6) olarak bulunmuş olup bu oran Nixon ve ark. çalışması ile benzerdir. Çalışmamıza grubuna alınan 6 hasta (%9.4) kendi isteği ile takip ve tedavi önerisini kabul etmeyerek acil servisten ayrılmıştı. Sevindirici olan veri bizim hasta grubumuzda kendi isteği ile taburcu olan hastaların klinik sonlanımı bilinmemekle beraber takibi tamamlanan hastalarda ölüm ve sekel gözükmemesiydi. Çalışmamızda ölüm gözükmemesi çalışılan hasta grubunun diğer çalışmalara göre daha küçük bir hasta grubundan oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

X. SONUÇLAR

- 1) Antiepileptik ilaçlarla zehirlenme tüm ilaçlarla zehirlenmelerin %3.2'sini oluşturur.
- 2)Antiepileptik ilaçlara maruziyet kadınlarda ve genç erişkinlerde daha sık gözükmektedir.
- 3) Hastaların acil servise en sık başvuru dönemi kış ve yaz mevsimleriydi.
- 4) Hastaların %92.2'sinin ilaç alım nedeni özkıyım amaçlıydı.
- 5) Hastaların acil servise en çok ilaç alım sonrası ilk 2 saat içinde başvurdukları tespit edildi. İlk 2 saat içinde başvuran hastalarda, daha geç başvuran hastalara göre anlamlı olarak daha az klinik bulgu ve belirti geliştiği görüldü.
- 6) En sık maruz kalınan ilaçlar eski kuşak (%81.3) antiepileptik ilaçlar olup, ilk iki sırada karbamazepin (%37.6) ve valproik asid (%32.9) yer almaktadır.
- 7)Antiepileptik ilaçlarla birlikte ilaç alım oranı %45.3 olarak tespit edildi. En sık alınan ilaçlar antidepresanlar ve antipsikotik ilaçlardı.
- 8) Antiepileptik ilaçlarla birlikte alkol alım oranı erkeklerde anlamlı olarak daha yüksekti.
- 9)Zehirlenen hastaların %72'si kendi ilaçlarıyla zehirlenmeye maruz kalmıştı.
- 10)Zehirlenme şiddet skoruna göre hastaların %59.4'ünde klinik bulgu gelişmezken, %4,7'sinde ağır klinik bulgu geliştiği görüldü.
- 11)Psikiyatri konsültasyonu sonrası zehirlenmeye maruz kalan hastalara en sık konulan tanı duygu durum bozukluğuydu.(%66)
- 12)Çalışmaya alınan hastaların tamamında sekelsiz iyileşme görüldü.

XI. KAYNAKLAR

- 1)Ozkose Z, Ayoglu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara,Turkey. Hum Exp Toxicol 1999; 18:614-18.
- 2) Goksu S, Yıldırım C, Kogoglu H,et al. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep,Turkey. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:833-37.
- 3) Tufekci IB, Curgunlu A, and Sirin F. Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospitalin Istanbul. Hum Exp Toxicology 2004;23:347–351.
- 4) McDonagh M, Peterson K, Lee N,et al. Drug class review: Antiepileptic drugs for indications other than epilepsy(20.02.2013’de ulaşıldı).
- 5) Savica R, Beghi E, Mazzaglia G,et al. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000–2005. Eur J Neurol 2007;14:1317–21.
- 6)İMSHealth Turkey izniyle 2007-2010 tarihleri ulusal satış istatistikleri verileridir.Veriler ilgili tüm haklar İMSHealth Turkey’e aittir.
- 7) Ozdoğan H, Davutoglu M, Boşnak M,et al. Pediatric Poisonings in Southeast of Turkey: Epidemiological and Clinical Aspects. Hum & Exp Toxicology 2008;27:45-8.
- 8) Bronstein AC,Spyker DA,Cantilena LR Jr,et al 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. Clinical Toxicology 2012;50:911–1164.
- 9) Nixon AC, Doak MW, Crozier H, et al. Patterns of antiepileptic drug overdose differ between men and women: admissions to the Edinburgh Poisons Unit, 2000-2007. QJM 2009;102(1):51-6.
- 10)Harris EC, Barraclough B. Özkıyım as an outcome for mental disorders: A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997;170:205–228.
- 11) Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, et al. Özkıyım in people with epilepsy: how great is the risk? Epilepsia. 2009;50:1933–1942.
- 12) Tunçok Y. Toksikoloji Tanımı ve Tarihçesi. Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2003;1(1):1-5.
- 13) Gallo MA. History and scope of toxicology. Casarett an Dull’s Toxicology. The Basic Science of Poisons, 6th ed. New York: McGraw Hill, 2001:3-10.
- 14) Çelik PY. İlaç Toksisitesinin Belirlenmesi/Önlenmesinde Terapötik İlaç İzleme. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(46):1-5.

- 15) Engel J. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- 16) <http://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview>(25.01.2013de ulaşıldı).
- 17) Hung OL, Shih RD. Antiepileptic drugs: the old and the new. *Emerg Med Clin North Am* 2011;29(1):141-50.
- 18) Marian McDonagh, PharmD, Kim Peterson . Drug Class Review: Antiepileptic Drugs for Indications Other Than Epilepsy. Final Report Update 2.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10371/pdf/TOC.pdf>(07.04.2013'te ulaşıldı).
- 19). LoVecchio F, Smith J.C Anticonvulsants. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, et al, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine; A Comprehensive Study Guide*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2010:1277-1282.
- 20) Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239–1276.
- 21) Doyon S. Anticonvulsants. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9thed. New York: McGraw-Hill; 2011;698-710.
- 22) Olson KR. Specific poisons and drugs. In: *Poisoning & drug overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2006; 86-87 , 362-64
- 23) Kayaalp SO. Antiepileptik ilaçlar. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 12.basım. Pelikan Yayıncılık, 2009:884-901.
- 24) Wyte CD, Berk WA: Severe oral phenytoin overdose does not cause cardiovascular morbidity. *Ann Emerg Med* 1991;20:508-12
- 25) Craig S. Phenytoin Poisoning. *Neurocrit Care*. 2005;3:161-170.
- 26) American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 731-51.
- 27) Sen S, Ratnaraj N, Davies NA, et al. Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia*. 2003;44:265-267.
- 28) Winnicka RI, Topacinski B, Szymczak WM, et al. Carbamazepine poisoning: elimination kinetics and quantitative relationship with carbamazepine 10,11-epoxide. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:759-65

- 29) Spiller HA, Henry A MS, Abat D. Management of carbamazepine overdose. *Pediatric Emergency Care* 2001; 17(6): 452-456.
- 30) Hojer J, Malmlund HO, Berg A: Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31(3):449-458.
- 31) Apfelbaum JD, Caravati EM, Kerns WP, et al: Cardiovascular effects of carbamazepine toxicity. *Ann Emerg Med* 1995;25:631-635.
- 32) Cameron RJ, Hungerford P, Dawson AH. Efficacy of charcoal hemoperfusion in massive carbamazepine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(4):507-12.
- 33) Brahmi N, Kouraichi N, Thabet H, et al. Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics and the clinical features of carbamazepine poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24:440-3.
- 34) Pilapil M, Petersen J: Efficacy of hemodialysis and charcoal hemoperfusion in carbamazepine overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:342-3.
- 35) Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose: Treatment with charcoal hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:335-41.
- 36) Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):789-801.
- 37) Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, et al. Acute valproate poisoning: pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:376-80
- 38) Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(7):755-60.
- 39) Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med*. 2008;26(1):110.e3-6
- 40) Khoo SH, Leyland MJ. Cerebral edema following acute sodium valproate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30(2):209-14.
- 41) Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 731.
- 42) al-Shareef A, Buss DC, Shetty HG, et al. The effect of repeated-dose activated charcoal on the pharmacokinetics of sodium valproate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Jan;43(1):109-11.

- 43) Chan YC, Tse ML, Lau FL. Two cases of valproic acid poisoning treated with L-carnitine. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(12):967-9.
- 44) Jung J, Eo E, Ahn KO. A case of hemoperfusion and L-carnitine management in valproic acid overdose. *Am J Emerg Med*. 2008 Mar;26(3):388.e3-4
- 45) Roberge RJ, Francis EH. Use of naloxone in valproic acid overdose: case report and review. *J Emerg Med* 2002; 22(1): 67-70.
- 46) Manoguerra AS, Erdman AR, Woolf AD, et al. Valproic acid poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. American Association of Poison Control Centers. *Clin Toxicol* 2008;46(7):661-76.
- 47) Hicks LK, McFarlane PA. Valproic acid overdose and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 ;16(7):1483-6.
- 48) Singh SM, McCormick BB, Mustata S, et al. Extracorporeal management of valproic acid overdose: a large regional experience. *J Nephrol*. 2004;17(1):43-9.
- 49) Thanacoody RH: Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47: 609-16
- 50) Lheureux PER, Penaloza A, Zahir S, et al. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence? *Critical Care* 2005; 9: 431-440.
- 51) Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA Position Paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(1):1-26.
- 52) Pellock JM, Brodie MJ. Felbamate: 1997 update. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1261-4.
- 53) Rengstorff DS, Milstone AP, Seger DL, et al. Felbamate overdose complicated by massive crystalluria and acute renal failure. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(6):667-9.
- 54) Middleton O. Özkıyme by gabapentin overdose. *J Forensic Sci*. 2011 56(5):1373-5
- 55) Buetefisch CM, Gutierrez A, Gutmann L. Choreoathetotic movements: A possible side effect of gabapentin. *Neurology* 1996;46:851-2.
- 56) Klein-Schwartz W, Shepherd JG, Gorman S, et al. Characterization of gabapentin overdose using a poison center case series. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(1):11-5.
- 57) Yoo L, Matalon D, Hoffman RS, et al. Treatment of pregabalin toxicity by hemodialysis in a patient with kidney failure. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1127-30.
- 58) Spiller HA, Bratcher R, Griffith JR. Pregabalin overdose with benign outcome. *Clin Toxicol* 2008; 46: 917
- 59) Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, et al. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 2003 Mar;43:277-83.

- 60) O'Donnell J, Bateman DN. Lamotrigine overdose in an adult. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(6):659-60.
- 61) Lofton AL, Klein-Schwartz W. Evaluation of lamotrigine toxicity reported to poison centers. *Ann Pharmacother*. 2004;38(11):1811-5.
- 62) Sbei M, Campellone JV: Stupor from lamotrigine toxicity. *Epilepsia* 2001;42: 1082
- 63) Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412-15
- 64) Marini H, Costa C, Passaniti M, et al. Levetiracetam protects against kainic acid-induced toxicity. *Life Sci*. 2004 23;74(10):1253-64.
- 65) Barrueto F Jr, Williams K, Howland MA, et al. A case of levetiracetam (Keppra) poisoning with clinical and toxicokinetic data. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(7):881-4.
- 66) Larkin TM, Cohen-Oram AN, Catalano G, et al. Overdose with levetiracetam: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Feb;38(1):68-70.
- 67) Kazzi Z, Jones C, Hamilton E, et al. Tiagabine overdose in a toddler resulting in seizure activity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 721.
- 68) Ostovskiy D, Spanaki MV, Morris GL. Tiagabine overdose can induce convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2002;43:773-4.
- 69) Richards DA, Lemos T, Whitton PS. Extracellular GABA in the ventrolateral thalamus of rats exhibiting spontaneous absence epilepsy: A microdialysis study. *J Neurochem* 1995;65:1674-80.
- 70) Fakhoury T, Murray L, Seger D, et al. Topiramate Overdose: Clinical and Laboratory Features. *Epilepsy Behav*. 2002 ;3(2):185-189
- 71) Wiśniewski M, Łukasik-Głębocka M, Anand JS. Acute topiramate overdose-clinical manifestations. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(4):317-20.
- 72) Lofton AL, Klein-Schwartz W. Evaluation of toxicity of topiramate exposures reported to poison centers. *Hum Exp Toxicol* 24: 591, 2005
- 73) Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia*. 2000;41:61-5.
- 74) Sztajnkrzyca MD, Huang EE, Bond GR. Acute zonisamide overdose: a death revisited. *Vet Hum Toxicol* 2003;45(3):154-6.
- 75) Berent S, Sackellares JC, Giordani B, et al. Zonisamide (CI-912) and cognition: results from preliminary study. *Epilepsia* 1987;28:61-7.

- 76) Islambulchilar M, Islambulchilar Z, Kargar-Maher MH. Acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Tabriz, Iran. *Hum Exp Toxicol*. 2009;28(4):185-90.
- 77) Sorodoc V, Jaba IM, Lionte C, et al. Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi County, Romania. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(12):1896-903
- 78) Lee HL, 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.
- 79) Hassanian-Moghaddam H, Zarei MR, Kargar M, et al. Factors associated with nonbenzodiazepine antiepileptic drug intoxication: analysis of 9,809 registered cases of drug poisoning. *Epilepsia*. 2010;51(6):979-83.
- 80) Verstraete AG, Buylaert WA. Survey of patients with acute poisoning seen in the Emergency Department of the University Hospital of Gent between 1983 and 1990. *Eur J Emerg Med* 1995;2(4):217-23.
- 81) Christodoulou C, Douzenis A, Papadopoulos FC, et al. Özkıyım and seasonality. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(2):127-46.
- 82) Demircan C, Kahveci F, Engindeniz Z, et al. Analysis of Patient Admitted to the Emergency Department with Acute Adult Drug Poisoning in Bursa. *FABAD J. Pharm.Sci* 2007;32,7-14.
- 83) Akkas M, Coskun F, Ulu N, Sivri B. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2004;46(4):213-5.
- 84) Andıran N, Sarıkayalar F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *Turk J Pediatr* 2004;46(2):147-52.
- 85) Keles A, Demircan A, Aycengel G, et al. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran zehirlenme olgularının geriye dönük analizi. *JAEM* 2013;1:39-42.
- 86) Hawton K, Fagg J, Marsack P. Association between epilepsy and attempted özkıyım. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1980;43:168-80.
- 87) Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Rates and risk factors for özkıyım, özkıyım ideation, and özkıyım attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:31-8.
- 88) Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach MM. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacol Rep* 2007;59:369-78.
- 89) [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drugsafety/Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers/UCM192556.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drugsafety/Postmarket%20Drug%20Safety%20Information%20for%20Patients%20and%20Providers/UCM192556.pdf) (04.05.13 tarihinde ulaşıldı).
- 90) Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, et al. Özkıyım-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010;363:542-51.

- 91) Hesdorffer DC, Berg AT, Kanner AM. An update on antiepileptic drugs and özkıyım: are there definitive answers yet? *Epilepsy Curr.* 2010;10(6):137-45.
- 92) Mellick LB, Morgan JA, Mellick GA. Presentations of acute phenytoin overdose. *Am J Emerg Med* 1989;7(1):61—7.
- 93) Wilmore LJ. Clinical pharmacology of new antiepileptic drugs. *Neurology* 2000;55:S17-22.
- 94) Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol.* 2001 Dec;15(6):405-17.
- 95) Sukumaran S, Herbert J, Tracey J, et al. Safety of newer generation anti epileptic drugs in non-accidental overdose: an Irish population study. *Seizure.* 2005 Apr;14(3):151-6.
- 96) Kıyan S, Özsaraç M, Ersel M, et al. Akut zehirlenme hastalarının iki yıllık değeriendirilmesi. *Turk J Emerg Med* 2009;9(1):24-30.
- 97) Kovas AE, McFarland BH, Landen MG, et al. Survey of American Indian alcohol statutes, 1975-2006: evolving needs and future opportunities for tribal health. *J Stud Alcohol Drugs.* 2008 Mar;69(2):183-91.
- 98) De Miguel-Bouzas JC, Castro-Tubío E, Bermejo-Barrera AM, et al. Epidemiological study of acute poisoning cases treated at a Galician hospital between 2005 and 2008. *Adicciones.* 2012;24(3):239-46.
- 99) Montgomery VL, Richman BJ, Goldsmith LJ, et al. Severity and carbamazepine level at time of initial poison center contact correlate with outcome in carbamazepine poisoning. *Clin Tox* 1995;33:311–23.
- 100) de Zeeuw RA, Westenbergh GM, Van der Kleijn E, et al. An unusual case of carbamazepine poisoning with a near fatal relapse after two days. *Clin Toxicol* 1979; 14:263–9.
- 101) Jones AL, Proudfoot AT. Features and management of poisoning with modern drugs used to treat epilepsy. *QJM.* 1998 May;91(5):325-32.
- 102) Lawless L, De Monaco HJ. Acute carbamazepine toxicity resulting from overdose. *Neurology* 1981;31:621–4.
- 103) Olson KR. Activated charcoal for acute poisoning: one toxicologist's journey. *J Med Toxicol.* 2010 Jun;6(2):190-8.
- 104) AACT and EAPCCT. Position paper: Single dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 2005;43:61-87.

105) Person HE, Sjöberg GK, Haines JA, et al. Poisoning severity score; Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:205-13.