

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

**ACİL SERVİSE TRİSİKLIK ANTİDEPRESAN
ZEHİRLENMESİ İLE BAŞVURAN HASTALARIN
GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Macit AYDIN

SAMSUN – 2009

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

**ACİL SERVİSE TRİSİKLIK ANTİDEPRESAN
ZEHİRLENMESİY İLE BAŞVURAN HASTALARIN
GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Macit AYDIN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Türker YARDAN

SAMSUN – 2009

TEŐEKKÜR

Tüm hayatım boyunca hep yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime, tez aşamasında elinden gelen tüm desteği ile yanımda olan niőanlım Eda'ya, yetişmemde ve tez hazırlanması sürecine katkılarından dolayı sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Türker Yordan'a, acil tıp eğitimin süresince üzerimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine, acil servis doktoru olmanın zorluğunu, keyfini, heyecanını ve ayrıcalığını birlikte paylaőtıđım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm acil tıp çalışanlarına ve tezin istatistik çalışmalarını esnasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. A. Tevfik Sunter'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Macit AYDIN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2-28
1. Tarihçe	2
2. Epidemiyoloji	2-3
3. Kimyasal yapıları	3
4. TSA bileşikleri	3-4
5. Farmakokinetikleri	5-6
6. Patofizyoloji	6-9
7. TSA zehirlenmelerinin klinik belirti ve bulguları	9-12
8. Tanısal testler	12-14
9. Tedavi	14-23
10. ADORA kriterleri	23-25
MATERYAL VE METOD	26-27
BULGULAR	28-37
TARTIŞMA	38-44
SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	46-53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tersiyer amin bileşiklerinin moleküler yapıları

Tablo 2. Tersiyer amin bileşikleri ve aktif metabolitleri

Tablo 3. Sekonder amin bileşikleri ve aktif metabolitleri

Tablo 4. Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinin klinik belirti ve bulguları

Tablo 5. Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde kullanılan ilaçların doz şeması

Tablo 6. ADORA kriterleri

Tablo 7. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 8. Olguların klinik semptom ve bulguları

Tablo 9. Olguların EKG bulgularına göre dağılımı

Tablo 10. Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı

Tablo 11. Pozitif ADORA kriterlerinin dağılımı

Tablo 12. Hastaların semptom ve bulgularının risk sınıflamasına göre dağılımı

Tablo 13. EKG bulgularının risk sınıflamasına göre dağılımı

Tablo 14. ADORA pozitif kriter sayısı ile nöbet ilişkisi

Tablo 15. ADORA pozitif kriter sayısı ile entübasyon ilişkisi

Tablo 16. ADORA pozitif kriter sayısının; yatış süresi, QRS süresi ve QTc süresi açısından incelenmesi

Tablo 17. ADORA pozitif kriter sayısının; yatış süresi, QRS süresi, QTc süresi ve GKS arasındaki ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Trisiklik antidepressan zehirlenmesinin tedavi algoritması

Şekil 2. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımları

Şekil 3. Olguların başvurdukları mevsimlere göre dağılımları

Şekil 4. Olguların aldıkları TSA ajanının tipine göre dağılımları

Şekil 5. Olguların ek olarak aldığı ilaca göre dağılımları

Şekil 6. Hastaların GKS'na göre dağılımları

Şekil 7. Hastaların ilaç alımından sonra Acil Servis'e ulaşma sürelerine göre dağılımları

Şekil 8. Hastaların ADORA Kriterlerine göre risk sınıflaması

Şekil 9. Yüksek risk grubundaki hastaların pozitif ADORA kriter sayısına göre dağılımları

ÖZET

Amaç: Trisiklik antidepresan (TSA) zehirlenmeleri ciddi klinik sonuçlara neden olmaktadır. TSA zehirlenmelerinin değerlendirilmesinde Antidepresan Yüksek Doz Risk Değerlendirme Kriterleri (ADORA) kullanılmaktadır. Ancak bu kriterlerin klinik pratikteki yararı ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı; TSA zehirlenmesi nedeni ile acil servise başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemek ve bu özelliklerin ADORA kriterleri ile olası ilişkisini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, TSA zehirlenmesi sonucu Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine Ocak–2006 ile Aralık–2008 tarihleri arasında başvuran hastaların geriye dönük incelenmesi ile yapıldı. Hastalara ait bilgiler dosya kayıtlarından elde edildi ve hastaların demografik verileri kaydedildi. Hastaların değerlendirilmesinde ADORA kriterleri kullanıldı. Bu kriterler; a) QRS süresi>0.10 sn, b) disritmilerin varlığı, c) bilinç değişikliği (Glasgow Koma Skoru<14), d) nöbet, e) solunumun baskılanması (solunum sayısı<8/dk) ve f) hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg) idi. Hastalar ADORA kriterlerine göre yüksek ve düşük risk grubu olarak ikiye ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 182 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 26.4±7.4 yıl ve kadın erkek oranı 8:1 idi. Hastalar en fazla yaz mevsiminde başvurmuştu. Hastaların TSA ajanı olarak en fazla amitriptilin aldıkları tespit edildi. Ciltte kuruluk, bulantı ve midriyazis en sık görülen semptom ve bulgular idi.

Hastaların %60.4'ü yüksek risk grubunda iken, % 39.6'sı düşük risk grubunda idi. Uykuya meyil hariç diğer bütün semptom ve bulgular yüksek risk grubunda daha fazla görüldü. ADORA pozitif kriter sayısı dört ve üzeri olan hastalarda nöbet ihtimali, üç ve üzeri olan hastalarda entübasyon ihtiyacı olduğu tespit edildi. ADORA pozitif kriter sayısı ile QRS, QTc ve yatış süresi arasında pozitif korelasyon mevcut iken, Glasgow Koma Skor'u arasında ise negatif korelasyon mevcuttu.

Sonuç: ADORA kriterleri, TSA zehirlenmelerinin klinik takibinde kullanılan birçok parametre ile ilişkilidir. ADORA kriterleri TSA zehirlenmelerinin değerlendirmesi ve klinik takibinde faydalı bilgiler sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Trisiklik antidepresan, zehirlenme, ADORA kriterleri,

ABSTRACT:

Objective: Tricyclic antidepressant (TCA) poisonings can cause serious clinical outcome. The Antidepressant Overdose Risk Assessment (ADORA) criteria are used in the assessment of patients with TCA poisoning. However, the data about the benefits of these criteria in the clinical practice is inadequate. The aim of this study was to determine demographic and clinical properties of the patients with TCA poisoning and to manifest the possible relation of these properties with ADORA criteria.

Materials and Methods: This study is performed by examining patients with TCA poisoning in Ondokuz Mayıs University School of Medicine between January 2006 and December 2008, retrospectively. Data about the patients are collected from the file records and their demographic information is noted. ADORA criteria were used in the evaluation of patients. These criteria are; a) QRS duration > 0.10 sec b) the presence of dysrhythmias c) altered mental status (Glasgow coma scale score < 14) d) seizures e) depression of respiration (respiration rate < 8/min) and f) hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg). The patients were divided into high risk and low risk groups according to ADORA criteria.

Results: Total 182 patients were included in this study. The mean age of the patients was 26.4±7.4 years and female to male ratio was 8:1. Most of the patients have come in the summer. It was determined that patients commonly used amitriptyline as TCA agent. Most common symptoms were dry skin, emesis and mydriasis.

According to risk classification; 60.4% of the patients were in high risk group while 39.6% of them were in low risk group. All of the symptoms and findings except for drowsiness were determined in the high risk group. The probability of seizures in patients with four or more positive ADORA criteria and requirement of intubation in patients with three or more criteria were determined. While there was a positive correlation between number of positive ADORA criteria and duration of QRS, QTc and hospitalization, there was a negative correlation with patient's Glasgow coma scale score.

Conclusion: The ADORA criteria are associated with many parameters used in clinical management of TCA poisoning. The ADORA criteria may give useful information in assessment and clinical follow-up of TCA poisoning.

Keywords: Tricyclic antidepressants, poisoning, ADORA criteria

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trisiklik antidepresan (TSA) zehirlenmeleri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm zehirlenmelerin % 8.2'sini oluşturmakta ve ölümcül zehirlenmeler arasında üçüncü sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bu oranın %11–32 olduğu belirtilmektedir (2,3).

TSA zehirlenmesi özkıym amaçlı veya kaza sonucu gelişebilir. Zehirlenmeye bağlı olarak, baş ağrısı, yorgunluk, anksiyete, bulanık görme, güçsüzlük, oftalmopleji, akut pankreatit, ileus, taşikardi, hipertansiyon, miyoklonus, letarji ve konfüzyon gibi semptomlar gelişebilmektedir. Ayrıca ciddi zehirlenmelerde ölümcül kardiyak aritmiler, bilinç değişiklikleri, koma, konvülziyon, hipotansiyon, pulmoner ödem, erişkin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS), solunum veya kardiyak arrest bu tablolara eşlik edebilir (4). Antidepresan zehirlenmelerinde hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesinde Antidepresan Yüksek Doz Risk Değerlendirme Kriterleri [Antidepressant Overdose Risk Assessment (ADORA)] kullanılmaktadır. Bu kriterler; QRS süresi>0.10 sn, disritmiler, bilinç değişikliği (Glasgow Koma Skoru (GKS)<14), nöbet, solunumun baskılanması (solunum sayısı<8/dk) ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg) varlığıdır. Bu kriterlere göre; TSA alımını izleyen ilk 6 saat içinde veya ilaç alım zamanı tam olarak bilinmiyorsa acil servise başvurduğu anda bu kriterlerden herhangi birine sahip olmayan hastalar düşük risk, belirtilen süre içerisinde bu kriterlerden en az birine sahip olan hastalar ise yüksek risk olarak adlandırılır (5).

Bu çalışmanın amacı; TSA zehirlenmesi nedeni ile acil servise başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemek ve bu özelliklerin ADORA kriterleri ile olası ilişkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Hafliger ve Schindler adlı araştırmacılar 1940'larda antihistaminik, analjezik, sedatif ve antiparkinson olarak kullanılmak üzere 40'dan fazla iminodibenzil derivesi ürettiler. İmipramin 1950'lerde ilk bulunan TSA'dır. Bir iminodibenzil türevi olan imipramin, antipsikotik ajan olan benzazepin'in ortasındaki yedi üyeli heterosiklik halkanın etilen köprüsündeki kükürdün kopması ile oluşur. İmipramin ve bazı diğer bileşiklerin hayvan deneyleriyle ortaya çıkan sedatif ve hipnotik özellikleri bu ajanların tedavi amacıyla kullanılmalarını gündeme getirmiştir. Fenotiyazin analogları üzerine yapılan çalışmalar imipramin'in fenotiyazin'den farklı olarak ajite olan psikotik hastaları sakinleştirmede etkisiz olduğunu belirlemiştir. Ancak imipramin'in depresyonlu hastalar üzerine belirgin yarar sağlaması majör depresyondaki etkisini ortaya koymuştur (6).

TSA'lar ABD'de 1960'lardan 1980'lerin sonuna kadar depresyon tedavisinde önemli yer tutmuşlardır. Ancak 1960'ların başlarında TSA'ların aşırı alınımının neden olduğu kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemine ait toksik etkiler anlaşılmıştır. Bunun üzerine 1980 ve 1990'lardan itibaren yeni sikklik antidepresanlar geliştirilmiştir. Bu sayede TSA'ların oluşturduğu yan etkilerdeki azalmanın yanı sıra terapötik indeksleri genişletilmiş ve ciddi intoksikasyon insidansı azaltılmıştır (6,7). Her ne kadar günümüzde selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI) depresyon tedavisinde ilk sırada yer alsalar da, TSA'lar migren, enürezis noktürna, dikkat eksikliği, hiperaktivite sendromu, bulumia, nöropatik ağrı, panik bozukluk, anksiyete, obezite ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde halen kullanılmaktadır (8,9).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği'nin [American Association of Poison Control Centers (AAPCC)] 2005 yılı raporunda antidepresan ilaçlarla zehirlenme oranı %7.7 iken, bu ilaçlara bağlı ölüm oranı ise %0.3 olarak bildirilmiştir (10). Ülkemizde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (DEÜTF ZDM)'ne 1993–1995 yılları arasında bildirilen antidepresan ilaçlar ile zehirlenmelerin oranı %11.2'dir (2). Benzer şekilde, TSA'lar İngiltere'de SSRI'lerden sonra en çok reçetelenen antidepresanlardır. İngiltere'de her yıl ortalama 268 kişinin TSA zehirlenmesine bağlı olarak öldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca özkıyım amacıyla ilaç

almalarında tek başına TSA'larla zehirlenme oranı %5.5 iken, diğer ilaçlarla birlikte TSA alım oranı ise %9.6 olarak bildirilmiştir (11,12).

2.3 KİMYASAL YAPILARI

İmipramin'le kimyasal yapıları benzer bileşiklerin araştırılmasıyla pek çok benzer molekül bulunmuştur. Böylece imipramin'in aktif metaboliti olan desipramin ve 3-kloro derivativesi olan klomipramin ortaya çıkmıştır. Ayrıca amitriptilin ve onun N-demetil metaboliti olan nortriptilin (bibenzosikloheptadin), doksepin (dibenzoksepin), protriptilin (dibenzosikloheptadin), trimipramine (dibenzazepin), maprotilin ve amoksapin diğer moleküllerdir. Bu ajanların moleküler yapılarında 3 halka bulunması, farmakolojik olarak norepinefrin geri alım inhibisyonu sağlamaları ve klinik (antidepresan ve anksiyolitik) özelliklerinin ortak olması nedeniyle bu grup ilaçlara TSA'lar denilmektedir (6).

TSA'lar yapıca sekonder ve tersiyer amin bileşikleri olarak iki sınıfa ayrılırlar. Tersiyer aminlerde trisiklik çekirdeğe alifatik bir amin zinciri bağlanmıştır (Tablo 1). Ayrıca tersiyer aminler iki uçta bulunan benzen halkası ve ortada kükürt içermeyen azotlu yedi üyeli bir heterosiklik halkadan oluşmaktadır (6).

Tablo 1. Tersiyer amin bileşiklerinin moleküler yapıları

Tersiyer Amin Trisiklik	R1	R2	R3
Amitriptilin	C	H	C=CH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
Klomipramin	C	Cl	N- (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
Doxepin	O	H	C=CH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
İmipramin	C	H	N- (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂
Trimipramapine	C	H	N- CH ₂ CHCH ₂ N(CH ₃) ₂ CH ₃

2.4 TSA BİLEŞİKLERİ

TSA'lar tersiyer amin ve sekonder amin yapılı bileşiklerden oluşurlar. Amitriptilin, klomipramin, imipramin ve opipramol ülkemizde kullanılan TSA bileşikleridir.

2.4.1. Amitriptilin

Moleküler adı 3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-ylidene)-N, N-dimethyl-1-propanamine'dir. Moleküler ağırlığı 277.4 pKa'dır ve etkin dozu 50–300 mg/gün'dür. Preparatı amitriptilin hidroklorid tuzu şeklindedir. Terapötik konsantrasyonu 100–250 µg/dL arasında olup, toksik dozu 1500–2000 µg/dL'dir. Plazma yarılanma ömrü 9–36 saattir. Plazma proteinlerine %91–97 oranında bağlanmaktadır. Amitriptilin bir tersiyer amin bileşiği olup aktif metaboliti nortriptilin'dir. Türkiye'de 10 mg ve 25 mg preparatları mevcuttur (13).

2.4.2. İmipramin

Moleküler adı 10,11-Dihidro-N, N-dimetil-5H-dibenzazepin-5-propamin'dir. Moleküler ağırlığı 280.4 pKa'dır ve etkin dozu 25–200 mg/gün'dür. Preparatı imipramin hidroklorid tuzu şeklindedir. Terapötik konsantrasyonu 45–150 µg/dL olup, toksik dozu 400–500 µg/dL'dir. Plazma yarılanma ömrü 8–20 saattir. Plazma proteinlerine %85–95 oranında bağlanmaktadır. İmipramin bir tersiyer amin bileşiği olup aktif metaboliti desipramin'dir. Türkiye'de 10 mg ve 50 mg formları mevcuttur (13).

2.4.3. Klomipramin

Moleküler adı 3-(3-chloro-10, 11-dihydro-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-N, N-dimethylpropan-1-amine'dir. Moleküler ağırlığı 314.9 pKa'dır ve etkin dozu 10–150 mg/gün'dür. Preparat adı klomipramin hidroklorid tuzu şeklindedir. Terapötik konsantrasyonu 90–250 µg/dL olup, toksik dozu 400 µg/dL'nin üzerindedir. Plazma yarılanma ömrü 20–84 saattir. Plazma proteinlerine %90–95 oranında bağlanır. Klomipramin bir tersiyer amin bileşiği olup aktif metaboliti desmetilklomipramin'dir. Türkiye'de 10 mg, 25 mg ve yavaş salınımlı olarak 75 mg formları mevcuttur (13).

2.4.4. Opipramol

Moleküler adı 4-[3-(5H-Dibenzazepin-5-yl)propyl]-1-piperazinethanol'dir. Moleküler ağırlığı 363.4 pKa'dır ve etkin dozu 50–300 mg/gün'dür. Preparatı opipramol hidroklorid tuzu şeklindedir. Terapötik konsantrasyonu 50–500 µg/dL olup, toksik dozu 500–3000 µg/dL'dir. Opipramol'un plazma yarılanma ömrü 8 saattir ve plazma proteinlerine bağlanma yüzdesi net olarak bilinmemektedir. Opipramol bir sekonder amin bileşiği olup aktif metaboliti yoktur. Türkiye'de 50 mg formu mevcuttur. Yurt dışında kullanılmamaktadır (13).

2.5 FARMAKOKİNETİKLERİ

Tüm TSA bileşikleri benzer farmakokinetik özellik gösterirler. Yüksek şekilde lipofilik olup kan beyin bariyerini aşarlar. Plazma pik seviyesine 2–6 saatte ulaşırlar. TSA bileşiklerinin antimuskarinik etkilerinden dolayı barsak motilitesinin azalması ve bu bileşiklerin asidik mide salgılarında iyonizasyona uğramaları nedeni ile gastrointestinal emilimleri uzayabilir. TSA'ların biyoyararlanımı %30–70 arasındadır ve klirensleri esas olarak karaciğer sitokrom P450 oksidatif enzimlerine bağlıdır (14). Büyük oranda ilk geçişte karaciğerde metabolize olurlar. Yüksek derecede glikoproteinlere bağlanırlar. Plazma proteinleri ve doku bileşenlerine güçlü oranda bağlanmaları nedeniyle antidepresanlar için sanal dağılım hacmi 10–50 L/kg'a kadar yükselmektedir. Dokudaki TSA bileşiklerinin düzeyi genellikle plazma düzeyinden 10–100 kat daha yüksektir. Kanda tüm vücudun sadece yüzde 1–2'si oranında TSA bulunmaktadır (4,14,15).

TSA'lar karaciğerde başlıca iki yolla metabolize olurlar. Bunlardan biri tersiyer aminlerin sekonder aminlere dönüştüğü N-demetilasyon mekanizmasıdır. Diğer mekanizma ise halka hidrosilasyonudur. Oluşan aktif metabolitler ana bileşenlerine göre farklı farmakolojik aktivitelere sahiptirler. İmipramin'in majör metaboliti desipramin'dir. İmipramin ve desipramin'in biyotransformasyonu sonucu 2-hidroksi metabolitleri meydana gelmektedir. Amitriptilin ve onun demetil formu olan nortriptilin'in biyotransformasyonu sonucu 10-hidroksi metabolitleri oluşur. TSA'ların bazılarının N-demetil metabolitleri farmakolojik olarak aktiftirler ve ana bileşenlerine benzer dozlarda farmakolojik aktivite gösterirler. Amoksapin, 8-hidroksi metabolitine ve daha az olarak 7-hidroksi metabolitine okside olmaktadır. Ancak 8-hidroksi metaboliti farmakolojik olarak daha aktiftir (6). Sekonder aminlerden desipramin, nortriptilin ve protriptilin etkili antidepresanlardır. Ancak bunların metabolitlerinin aktif olmadıkları düşünülmektedir. Tersiyer aminlerden kaynaklanan zehirlenme kliniği genellikle aktif metabolitlerin oluşması için geçen zaman nedeniyle sekonder aminlerden kaynaklanan zehirlenmelere oranla daha uzun sürmektedir. Bazı TSA'lar enterohepatik sirkülasyon öncesi oksidasyon, konjugasyon ve renal eliminasyona uğramaktadırlar. Ancak bu durum zehirlenme kliniğine önemli katkı sağlamaz. TSA'ların yarı ömrü ortalama 24 saattir ve bu süre 6–36 saat arasında değişiklik gösterebilir. Aşırı dozlarda ise 72 saate kadar uzayabilir. Aynı hepatic enzimleri

kullanan diğ er ilaçlarla beraber kullanımlarında TSA'nın yarılanma ömrü uzamaktadır. Bu durumda terapötik dozlarda TSA zehirlenmesi gelişebilir. TSA'ların metabolizması genetik olarak farklılık gösterebilmektedir. ABD'deki insan popülasyonunun yaklaşık %20'sinde TSA metabolizması yavaş bir şekilde seyretmektedir. Bu nedenle terapötik dozda alınan TSA miktarında bile yüksek plazma seviyesi ve zehirlenme kliniği gelişebilir (15). Tablo 2'de tersiyer amin bileşiklerinin aktif metabolitleri ve Tablo 3'de sekonder amin bileşiklerinin aktif metabolitleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Tersiyer amin bileşikleri ve aktif metabolitleri

Tersiyer amin bileşikleri	Aktif metaboliti
İmipramin	Desipramin
Amitriptilin	Nortriptilin
Klomipramin	Desmetilklomipramin
Doxepin	Desmetikdoksepin
Trimipramin	Desmetiltrimipramin

Tablo 3. Sekonder amin bileşikleri ve aktif metabolitleri

Sekonder amin bileşikleri	Aktif metaboliti
Amoksapin	7-Hidroksi Amoksapin 8-Hidroksi Amoksapin
Desipramin	Yok
Maprotilin	Desmetilmaprotilin
Nortriptilin	Yok
Protriptilin	Yok

2.6 PATOFİZYOLOJİ

2.6.1 Postsinaptik Histamin Reseptör Antagonizması

TSA'lar periferel ve santral postsinaptik antihistaminik reseptörlerin etkili blokörleridir. Bu reseptör blokajı TSA'nın aşırı alımında sıkça görülen komanın ilerlemesine neden olur (15). Ayrıca histamin reseptör blokajına bağlı olarak sedasyon ve sersemlik gibi etkiler de görülmektedir (16).

2.6.2 Postsinaptik Muskarinik Reseptör Antagonizması

TSA'lar asetilkolin'in santral ve periferik muskarinik reseptörlerini yarışmalı olarak inhibe ederler. Nikotinik reseptörlere ise etki etmezler. Santral antimuskarinik semptomlar; ajitasyon, deliryum, konfüzyon, amnezi, halüsinasyon, konuşma bozukluğu, ataksi, sedasyon ve koma'dır. Periferik antimuskarinik semptomlar ise dilate pupil, görme bozukluğu, taşikardi, hipotermi, hipertansiyon, azalmış oral ve bronşial sekresyon, kuru cilt, ileus, üriner retansiyon, artan kas tonusu ve tremor'dur (15,17,18).

2.6.3 Postsinaptik Adrenerjik Reseptör Antagonizması

TSA bileşiklerinin bir diğer etki mekanizması da santral ve periferik α -adrenerjik reseptörlerin postsinaptik baskılanmasıdır. Pek çok TSA bileşiği α -1 ve α -2 reseptörlere karşı etkili iken β -adrenerjik reseptörlere ise etkisizdir. TSA'lar norepinefrin'in geri alım inhibisyon mekanizması ile sinaptik kavşakta norepinefrin miktarını arttırırlar. α -2 adrenerjik reseptörlerin etkisiyle sinir hücresinde cAMP'nin kofaktör olduğu fosforilasyon ve aktivasyon reaksiyonları ile tirozin hidroksilaz enzimi bloke olur ve norepinefrin sentezi azalır. Ancak tekrarlayan ilaç dozları ile α -2 adrenerjik reseptörlerinin etkinliği azalarak günler ve haftalar içinde adaptasyon mekanizması ile presinaptik norepinefrin üretimi başlar ve sinaptik aralığa norepinefrin salınır. Zehirlenme durumunda ise α -1 reseptörlerin baskılanması sonucu sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve pupillerde daralma meydana gelir (6,15).

2.6.4 Amin Geri Alım İnhibisyonu

Bu mekanizma TSA'nın depresyon tedavisindeki en etkili mekanizması olarak kabul edilmektedir. TSA'lar norepinefrin ve serotonin'in güçlü geri alım inhibitörü olmalarına rağmen dopamine ilgileri ise azdır. Sinaptik aralıkta nörotransmitterlerin miktarının artması ile etki gösterirler. Norepinefrin'in geri alım inhibisyonu nedeniyle erken dönemde oluşan semptomimetik aktivitenin, bazı TSA'ların aşırı doz alımlarında görülen kardiyak disritmilerin gelişmesine katkı sağladıkları gösterilmiştir (7,15,19). Norepinefrin geri alımı inhibisyonu ile ajitasyon, pupillerde genişleme, terleme ve taşikardi görülmektedir. Serotonin geri alım inhibisyonunda ise pupillerde genişleme, refleks artışı, miyoklonus gelişebilir (7,15).

2.6.5 Voltaj Bağımlı Sodyum Kanal Blokajı

TSA'nın sebep olduğu kardiyotoksikite hastanın yaşamına etki eden en önemli faktördür. Bu kardiyotoksikite, TSA'nın sodyum kanallarını inhibe etmesi sonucu,

sodyum'un içeri alınmasının engellenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bu hızlı sodyum kanalı inhibisyonu, His-Purkinje hücrelerinde gecikmeli depolarizasyona ve ileti bozukluklarına neden olur. Sodyumun miyokardiyal dokuya girişinin azalması kontraktiletiyi azaltır. Sodyum kanal blokajı sayesinde faz 0 aksiyon potansiyeli uzar. Hastalarda kalp hızı artar, hiponatremi ve asidoz meydana gelir. Fizyolojik olarak sodyumun hızlı içeri girişi zorunlu olarak depo kalsiyumunu serbest bırakır ve bu da miyokardın kontraktilesini artırır. Ancak zehirlenme durumlarında sodyum kanal blokajı ile bu mekanizma çalışmaz ve negatif kronotropik etki oluşur. Oluşan negatif kronotropik etki antimuskarinik etkinin oluşturduğu sinüs taşikardisini azaltır. Ciddi sodyum kanal blokajı ile miyokard kontraktilesi deprese olur. Hastalarda kardiyak ektopi, PR uzaması, QRS kompleksinde genişleme, 40 msn frontal düzlemde ölçülen QRS aksında sağa doğru kayma meydana gelir. Ayrıca re-entery mekanizması sonucu ventriküler disritmi oluşur. EKG'de tanı koyduran bulgu aVR'de R'nin S den büyük olmasıdır. Sodyum kanal blokajı serum alkalinizasyonu ve serum sodyum konsantrasyonunun artırılması ile ortadan kaldırılabılır. İnsanlarda TSA kardiyotoksisitesinde intravenöz (IV) sodyum bikarbonat'ın, hiperventilasyon ve sodyum klorid tedavisinden daha etkin olduğu düşünülmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sodyum bikarbonat'ın hem alkalemi oluşturarak hem de serum sodyum miktarını arttırarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Kan alkalinizasyonu ile oluşan sodyum kanal blokajının ortadan kaldırılma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmalarında TSA toksisitesini ortadan kaldırmak için hipertonic salinin, sodyum bikarbonat ya da hiperventilasyon tedavisinden daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu ajanın, henüz insanlar üzerinde etkinliği incelenmemiştir. Hipertonic salinin ekstraselüler sodyum konsantrasyon gradiyentini arttırdığı ve böylece bu sodyum iyonlarının içe doğru hareket ederek etki ettiği düşünülmektedir (7,14,15,17,20).

2.6.6 Voltaj Bağımlı Potasyum Kanal Blokajı

TSA'lar kalbin repolarizasyon süresince potasyum kanallarını bloke ederek potasyumun dışarı çıkışını da inhibe ederler. Bu etki EKG'de QTc intervalinde uzama olarak karşımıza çıkar. TSA zehirlenmelerinde oluşan sinüs taşikardisi QTc intervalindeki uzamaya karşı koruyucu bir etki oluşturur (15). QTc intervalinin uzaması ile oluşan ve yaşamı tehdit eden ritim bozukluğu olan torsade de pointes TSA

zehirlenmelerinde nadiren görülmektedir (21). QT aralığı ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon zamanlarının her ikisini de kapsar. QT aralığı Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan bölgenin ölçümüyle hesaplanır. Düzeltilmiş QT'nin hesaplanmasında Bazett Formülü kullanılır. Buna göre; $QTc=QT / \sqrt{RR}$ şeklindedir (22).

2.6.7 Gama Aminobütirik Asit Reseptör-A (GABA-A) Antagonizması

TSA'lar GABA-A blokajı ile epileptik nöbeti ortaya çıkarırlar. Bu TSA zehirlenmelerinde nöbet oluşturan en önemli mekanizmadır. Bununla birlikte nöronal sodyum kanal blokajı, santral antimuskaridik aktivite ve biyogenik aminlerin blokaj mekanizması da epileptik nöbeti tetiklemektedir (15).

2.7 TSA ZEHİRLENMELERİNİN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

TSA'lar benzer klinik belirtiler göstermelerine rağmen aralarında bazı klinik farklılıklar da vardır (Tablo 4). Klinik toksisiteyi hastanın yaşı, kilosu ve alınan TSA'nın dozu etkileyebilir. Hastalar acil servise hafif klinik bulgular ile başvurabildiği gibi, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi bulguları gibi yaşamı tehdit eden klinik bulgularla da görülebilir (7).

TSA zehirlenmelerinde öncelikle hastada huzursuzluk hissi ve aşırı bir heyecan gözlenir. Bu belirtileri göz bebeklerinde büyüme, taşikardi ve idrar retansiyonu izler. Ayrıca bazı hastalarda kan basıncında ve vücut ısısında artış görülebilir. EKG'de QRS süresinin 0.10 sn'den büyük olması tipik zehirlenme belirtisidir. Ancak normal popülasyonun %25'inde QRS süresi>0.10 sn olduğu için bu sonuç yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Hastada ilaç zehirlenmesinden şüpheleniliyorsa QRS süresinin 0.14 sn'yi geçmesi sıklıkla TSA zehirlenmesini düşündürmektedir. Daha ağır zehirlenmelerde disritmi, nöbet, hipotansiyon, koma ve kardiyak arrest görülebilir. Sinüs taşikardisi TSA zehirlenmelerinde bilinen en yaygın belirti olarak kabul edilmektedir. Bunu sağ aks sapması, intraventriküler iletim bozukluklarına bağlı repolarizasyon bozuklukları (sağ veya sol dal blokları), ventriküler disritmiler, atriyoventriküler iletim defektleri, atriyoventriküler blokla beraber derin bradikardi ve kardiyak arrest izleyebilir (23,24).

TSA'ların düşük toksisite eşiği vardır ve bu nedenle tedavi aralığındaki küçük bir artış toksisiteye yol açabilir. TSA'lar için 2–4 mg/kg/gün etkin tedavi dozudur. Akut alımlarda 10–20 mg/kg ile kardiyovasküler ve santral sinir sistemi bulguları ortaya

çıkabilir. Pediyatrik hastalarda TSA alımında asidoz, nöbetler ve EKG anormallikleri önemli derecede morbidite riskini gösterebilir (25).

Tablo 4. Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinin klinik belirti ve bulguları

1- Kardiyovasküler toksisite
a) İleti gecikmesi
• PR intervali, QTc intervali ve QRS kompleksinde genişleme
• QRS aksında sağa doğru rotasyon
• Atriyoventriküler blok
b) Disritmi
• Sinüs taşikardisi
• Supraventriküler taşikardi
• Geniş kompleksli taşikardi
i. Aberran iletili sinüs taşikardisi
ii. Ventriküler taşikardi
• Torsade de pointes
• Bradikardi
• Ventriküler fibrilasyon
• Asistol
c) Hipotansiyon
2- Santral sinir sistemi toksisitesi
a) Değişen mental durum (deliryum, letarji, koma)
b) Miyoklonus
c) Nöbet
3- Antikolinergik toksisite
a) Üriner retansiyon
b) Paralitik ileus
c) Hipertermi
4- Pulmoner toksisite
a) Akut akciğer hasarı
b) Aspirasyon

2.7.1 AKUT TOKSİSİTE

2.7.1.1 Akut Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi

TSA ilaçlarının kalp üzerine olan etkilerini voltaja bağlı sodyum kanal blokajı, voltaja bağlı potasyum kanal blokajı ile santral ve periferel α -adrenerjik reseptörlerin postsinaptik inhibisyonu meydana getirir (15).

TSA zehirlenmesinde morbidite ve mortaliteden öncelikli olarak kardiyovasküler toksisite sorumludur. QRS genişliğinde uzama ve QRS aksında sağa doğru kayma meydana gelir. Genel olarak 40 msn frontal düzlemde ölçülen QRS aksı normalde -30° ile 110° arasındadır. Nieman ve ark. (26) yaptıkları bir çalışmada 40 msn

frontal düzlemde QRS vektörü 130°–270° arasında olan hastaların diğer hastalardan daha yüksek dozda zehirlenmiş olduklarını belirtmişlerdir. Bununla birlikte PR, QRS ve QTc intervalinde uzama hem terapötik dozda hem de toksik dozda meydana gelen değişikliklerdir. Ayrıca ikinci ve üçüncü derece atriyoventriküler bloklar nadiren görülür. Sinüs taşikardisi (kalp hızı>100/dk) TSA'nın oluşturduğu en sık disritmi türüdür ve genellikle hemodinamik bozukluğa yol açmaz. Çoğu hasta TSA zehirlenmesinin klinik işareti olan sinüs taşikardisi ile başvurur. En yaygın görülen öldürücü disritmi türü ventriküler taşikardidir. Ancak anormal iletili sinüs taşikardisinden ayırt etmek zor olabilir. Akut zehirlenme ile gelen ve QRS genişliği olan hastalarda genellikle değişen mental durum mevcuttur. Hipoksi, hipertermi ve nöbet ventriküler taşikardiye neden olan diğer mekanizmalardır. Bununla birlikte ölümcül seyreden disritmiler nadirdir. Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon vakaların yaklaşık olarak %4'ünde görülmektedir (7).

TSA zehirlenmesinde ölüm daha çok dirençli hipotansiyona bağlı gelişmektedir. Hipotansiyon nedenleri arasında birçok faktör mevcuttur. Hipoksi, asidoz, sıvı kaybı, nöbet, beraberinde kullanılan diğer antidepresan ya da vazodilatör ajanlar hipotansiyon nedeni olabilir (7).

2.7.1.2 Akut Santral Sinir Sistemi Toksisitesi

Nöbet ve mental durum değişikliği TSA'lara bağlı santral sinir sistemi toksisitesinin ilk bulgusu olabilir. Deliryum, dezoryantasyon, ajitasyon ve halüsinasyonla seyreden psikotik davranışlar toksisitenin diğer belirtileridir. Bilinçteki değişiklikler letarji ile başlayıp hızla komaya kadar ilerleyebilir (7,15).

TSA'ya bağlı nöbetler genellikle yaygın ve kısa sürelidir. Sıklıkla TSA alımdan sonraki 1–2 saat içinde görülür. Yüksek doz ile başvuran olguların %4'ünde ve ölümcül olguların %13'ünde nöbet görülür. Kontrol edilemeyen nöbetler nadirdir ancak gelişirse bu hastalarda metabolik asidoz, hipertermi, rabdomiyoliz, miyoglobüri görülür ve hastalarda akut böbrek yetmezliği meydana gelebilir (7).

Nöbet sonrasında birkaç dakika içerisinde hipotansiyon ve ventriküler disritmi nedeni ile ani olarak hemodinamik bozukluk meydana gelebilir. Nöbete bağlı oluşan asidoz kardiyovasküler hasarın derecesini artırır. TSA akut zehirlenme ile başvuran hastalar dışında nöbet geçirme riski; uzun dönem aynı ilacı kullanan hastalarda, başka bir ilacı kullanırken yakın zamanda ilacı alamama nedeniyle çekilme sendromu yaşayan

hastalarda, özgeçmişinde kafa travması ve epilepsi hastalığı öyküsü olanlar hastalarda yüksektir (7).

2.7.1.3 Diğer Klinik Etkiler

Antikolinergik etkiler erken ya da geç dönemde ortaya çıkabilir. Pupillerde dilatasyon görülür ve azalmış ışık refleksi mevcuttur. Diğer antikolinergik etkiler ağız kuruluğu, kuru-kırmızı cilt, üriner retansiyon ve ileustur (4,7).

Diğer klinik etkiler olarak akut akciğer hasarı, aspirasyon pnömonisi ve ARDS gibi komplikasyonlarda bildirilmiştir. Akut akciğer hasarı; hipotansiyon, akciğer enfeksiyonu, koma, aşırı sıvı yüklenmesi ve alınan ajanın direkt toksik etkisine bağlı meydana gelebilir. TSA zehirlenmelerinde ilk birkaç saat içindeki ölümler genellikle ajanın direkt etkisiyle meydana gelmektedir. Ancak sağlık kuruluşuna başvurduktan sonraki ölümler ise en çok dirençli hipotansiyon, aspirasyon pnömonisi ve enfeksiyona bağlıdır (7,27,28).

2.7.2 KRONİK TOKSİSİTE

Kronik toksisite ilacın var olan yan etkilerinde artma ile anlaşılır. Bu yan etkiler en sık sedasyonda artış ve sinüs taşikardisi şeklindedir. Kronik toksisite; akut yüksek doz ilaç alımı olmaksızın kandaki ilaç düzeyinin tedavi dozunun üzerinde olmasıdır. Terapötik dozda TSA alan çocuklarda ani ölüm, QTc uzaması, torsade de pointes, atriyoventriküler ileti gecikmeleri, kan basıncındaki dalgalanmalar ve ventriküler taşikardi ölüm mekanizması olarak düşünülmesine rağmen kanıtlanamamıştır (7). Prospektif olarak yapılan bir çalışmada; 12 derivasyonlu 24 saatlik EKG kaydı ve beraberinde doppler ekokardiyografi kullanılarak terapötik dozda TSA ilacı kullanan çocuklar ile hiçbir ilaç kullanmayan çocuklar arasında herhangi bir fark bulunamadığı bildirilmiştir (29).

2.8 TANISAL TESTLER

2.8.1 EKG

TSA'lar tedavi dozunda veya toksik serum dozlarında EKG değişikliklerine neden olabilirler (30). Bu değişikliklerin sıklığı ve derecesi TSA'nın tipine, plazma seviyesine, tedavi süresine, birlikte kullanılan ilaçların varlığına, hastanın yaşına ve altta yatan kalp hastalığı öyküsünün varlığına göre değişir (31). TSA zehirlenmelerinin tanı ve tedavisinde EKG önemli bir araçtır ve belirgin tanı koydurucu değişiklikler ortaya

çıkılmaktadır. Bu EKG değışiklikleri ve klinik hikaye, henüz fizik muayene bulguları ortaya çıkmadan tedavinin başlamasına yardımcı olmaktadır (7).

TSA'lar tedavi dozlarında kalp hızında artışa neden olabilirler ancak bu artış hastaların hemodinamisini etkilemez ve klinik olarak önemsizdir (7,32). Ayrıca yapılan bir çalışmada başlangıç EKG'si normal olan kişilerde TSA kullanımıyla ikinci derece blok görölme sıklığı %0.7 iken, başlangıç EKG'sinde dal bloğu bulunan hastalarda TSA kullanımıyla ortaya çıkan ikinci derece blok görölme sıklığının %9'a çıktığı bildirilmiştir (33). Tedavi dozlarında da, TSA'lara bağlı hayatı tehdit eden bulgular ve EKG değışiklikleri gelişebilir. Bu nedenle bu ilaçlarla tedaviye başlamadan önce risk faktörleri gözden geçirilmeli ve hastalarda belirli aralıklarla EKG kontrolleri yapılmalıdır. TSA zehirlenmelerinde EKG anormalliklerinin görölme oranının %37 olduğu bildirilmiştir (34).

Voltaja bağlı sodyum kanal blokajına bağlı olarak, EKG'de PR ve QRS sürelerinin uzaması ve sağ aks sapması görölülebilir. Elektriksel iletimde lokal değışiklikler sonucu yeni re-entery yolların meydana gelmesi ventriküler ritim bozukluklarına eğilimi artırır ve kalbin kasılma gücünü azaltır. Voltaja bağlı potasyum kanal blokajında ise kalp hızının azalması ve EKG'de QTc süresinde uzama ile kendini gösteren ritim bozukluğu oluşur (15).

1970'li yıllarda TSA zehirlenmesinde ventriküler ritim bozukluğu ve nöbet gelişme olasılığının, TSA'nın plazma düzeyinin 1000 ng/mL ve QRS süresinin 0.10 sn'den büyük olması ile paralel olarak artış gösterdiği belirtilmiştir (35,36). 1980'lerin başında ise Marshall ve ark. (37) TSA zehirlenmelerinin klinik şiddeti ile en iyi paralellik gösteren bulgunun QRS süresinde uzama olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada 0.10 sn'den büyük QRS süresine sahip bir hastanın hayati bulguları ve şuur durumu normal olsa bile potansiyel olarak ölümcül TSA aşırı dozu aldığının kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Foulke ve ark. (5) TSA zehirlenmesi olan 102 hastayı incelemişler ve TSA plazma seviyesinin 1000 ng/mL'nin üzerinde olmasıyla QRS süresinin 0.10 sn'den fazla olmasının birbiriyle paralellik gösterdiğini ancak QRS süresinin 0.10 sn'nin altında olmasının tek başına güvenilir olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca erken evrede QRS genişliğinin normal olabileceğini ancak ilerleyen birkaç saat içinde hastanın aniden kötüleşebileceğini belirtmişlerdir.

Nieman ve ark. (26) TSA yüksek doz alım şüphesi mevcut 25 olgunun geriye dönük incelenmesinde, 40 msn frontal düzlemde QRS vektörü 130°–270° arasında olan hastaların diğer hastalardan daha yüksek bir dozda zehirlenmiş olduklarını ve bunun hassasiyetini %100 ve özgülüğünü %98–100 olarak bildirmişlerdir.

Liebelt ve ark. (38) TSA zehirlenmelerinde R dalgası değişikliklerinin özellikle de aVR’de terminal R dalgasının boyunun ve R/S oranının daha iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca geriye dönük yapılan çok sayıda analizin nöbet ve ritim bozukluğuyla ilişkili tek EKG bulgusunun aVR’deki R’nin boyunun 3mm’den yüksek olması olduğu bildirmiştir. Bu çalışmada R dalgasındaki değişikliklerin hassasiyet ve özgülüğü sırasıyla %81 ve %73 olarak saptanmıştır.

Sinüs taşikardisi (kalp hızının 100 /dk ve üzerinde olması) TSA alımının hassas bir göstergesidir. Sinüs taşikardisi çok sık gözlenmesine rağmen sinüs taşikardisi ciddi bir zehirlenmenin gelişip gelişmemesi açısından yeterli bir gösterge değildir (5,37,39,40).

2.8.2 LABORATUVAR TESTLERİ

Akut zehirlenmelerde hastanın acil değerlendirilmesi ve tedavi amacıyla serum TSA düzeyinin kantitatif olarak belirlenmesinin yararı kısıtlıdır. İlacın geniş volüme dağılması, uzayan emilim hızı, uzun yarılanma ömrü, pH bağımlı proteinlere bağlanma, kişiler arasında ilacın atılım hızının farklı olması, bazı insanlar tarafından bu ilaçların kronik olarak kullanılması, akut toksisite tayininde serum konsantrasyonunun değerini kısıtlamıştır. Bu nedenlerden dolayı TSA’nın serum düzeyi akut zehirlenmenin şiddeti ile korele değildir. Ancak serum ilaç düzeyi 1000 ng/mL’den fazla olduğunda ciddi klinik toksisite (koma, nöbet, disritmi) belirtileri ortaya çıkar. Ancak hayatı tehdit eden klinik bulgular ilacın serum konsantrasyonu 1000 ng/ml’nin altında olduğunda bile gözlenebilir (7).

2.9 TEDAVİ

2.9.1 TEMEL YAKLAŞIM

Zehirlenmiş her olguda spesifik tedaviden önce destek tedavisine ihtiyaç vardır. Akut zehirlenmelerde zehirli maddeyi hastanın vücudundan uzaklaştırmak öncelikli amaç olmasına rağmen vital bulguların stabilizasyonu da sağlanmalıdır (41). Hastanın stabilizasyonu için ilk olarak hava yolu açıklığı sağlanmalı ve üst hava yolundaki her türlü tıkanıklıklar giderilmelidir. Hastanın solunumu değerlendirilmeli,

koruyucu refleksleri olmayan hastalarda endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır. Dolaşım sistemi değerlendirildikten sonra, varsa sıvı kaybı yerine konmalıdır (42,43). Hastalara EKG çekilmeli ve devamlı kalp monitorizasyon ile ritm izlenmelidir. Serum elektrolitleri, kreatinin, glukoz düzeyi değerlendirilmeli, semptomatik hastalarda arteriyel kan gazı ölçümü yapılmalı ve anyon açığı hesaplanmalıdır. Toksikolojik analiz ile ajanın düzeyi belirlenmelidir. Antimuskarinik semptomları olan hastalara idrar retansiyonu gelişebileceği için idrar sondası takılmalıdır. Ayrıca barsak seslerinde azalma mevcut hastalara nazogastrik sonda takılmalıdır. Başlangıçta asemptomatik olan hastaların klinik durumları hızla kötüleşebilir. Bu nedenle ilk birkaç saatte yakın takip önerilmektedir (14,15,17,18,44). Eğer aspirasyon kuşkusu, ateş, hipotansiyon ve solunum yetmezliği mevcut ise akciğer grafisi çekilmelidir (45). TSA zehirlenmesinin tedavi algoritması Şekil 1’de gösterilmiştir (46).

2.9.2 EMİLİMİN ENGELLENMESİ

2.9.2.1 İpeka Şurubu

İpeka, medulla kemo reseptör trigger zonu’nu (KTZ) uyaran ve aynı zamanda gastrik mukozanın direkt irritasyonuna neden olan emetin ve sefatin alkaloidlerini içeren bir ilaçtır. İpeka yalnızca şuru açık ve etkin miktarda toksik madde alanlarda ilk 60 dakika içinde kullanılmalıdır. İpeka ağız yoluyla verildikten 15–30 dakika sonra kusma oluşturur (47). Hastanın bilinci kapalıysa, öğürme refleksi kaybolmuşsa, hasta konvülziyon geçiriyorsa, ya da yakın zamanda konvülziyon geçirmesine yol açacak bir zehir almışsa, altı aydan küçük ise, zehirle birlikte keskin kenarlı ve sert cisimler de yutmuşsa, kostik korozif madde içmişse kusturma sakıncalıdır. Altı aydan küçük bebekler, kontrol altına alınamayan hipertansiyon, ağır kardiyak ve solunum yetmezliği, gebeliğin geç dönemleri ve kanama diyatezleri göreceli kontrendikasyonlardır. İpeka 1 yaşından küçüklerde 1 mL/kg dozunda, 1 ile 12 yaş arasında ise 15 mL olarak verilmelidir. Hastalara ipeka öncesinde veya sonrasında 120–240 mL su verilmelidir. Eğer hastanın yaşı 12’den büyük ise 30 mL ipeka uygulanmasını takiben 240 mL su verilmelidir. Ancak 20 dakika içinde kusma görülmez ise aynı doz tekrarlanabilir. Buna rağmen kusma olmazsa şurup tekrarlanmaz ve gastrik lavaj yapılır. Çünkü ipeka mide için çok irritandır ve ayrıca absorbe olursa kalpte iletim bozukluğuna, atrial fibrilasyona veya miyokardite yol açabilir (48-50). Bilinci kapalı hastalarda kullanımının

kontrendike olması ve önüne geçilemeyen kusma oluşturması nedeniyle ipekanın TSA zehirlenmelerinde kullanılması önerilememektedir (47).

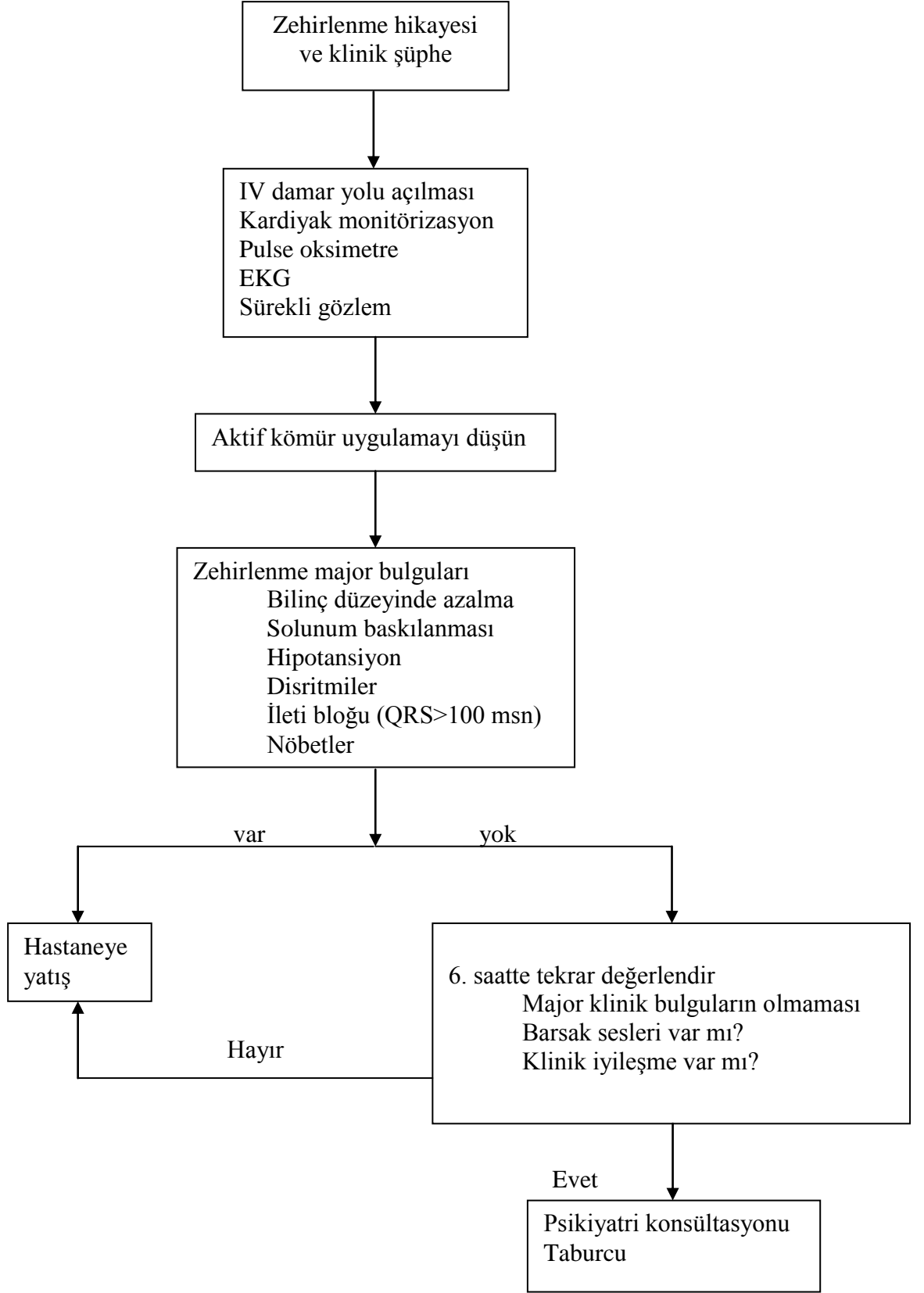
2.9.2.2 Midenin Yıkanması

Tedavinin önemli bir basamağıdır. Dünyada erişkinler için 36–44 french, çocuklar için 22–24 french tüplerle yapılmaktadır. Ülkemizde ise nazogastrik tüpler daha ince olup erişkinde 36–40 french, çocuklar da ise 18–20 french tüpler kullanılmaktadır (51). Amerika ve Avrupa klinik toksikoloji ve zehir danışma merkezlerinin yayınladıkları raporlarda mide yıkanmasının yaşamı tehdit eden miktarda zehiri ağız yoluyla almış ve semptomu olan hastalarda ilk 1–2 saat içinde uygulanabileceği belirtilmiştir (42,47). Ancak TSA zehirlenmelerinde antikolinergik etkilerinden dolayı ilacın emilim süresi uzadığı için 6–12 saate kadar mide lavajı uygulanması önerilmektedir (23,42).

Mide yıkama uygulanırken esnasında hastanın başı sola ve aşağıya çevrilir ve uygun nazogastrik tüp takılır. Çocuklarda 15 ml/kg %0.9'luk serum fizyolojik ile erişkinlerde ise 200–400 mL sıvı kullanılarak mide içeriği temiz gelinceye kadar işlem tekrarlanır. Toplam 2–4 litre sıvının kullanılması ile işlem tamamlanır. Bu işlemin komplikasyonları; aspirasyon pnömonisi, laringospazm, hipoksi, hiperkapni, farinks, özefagus ve mideye mekanik travma (perforasyon, kanama), sıvı ve elektrolit bozukluğu (hipernatremi, su intoksikasyonu), küçük konjonktival kanamalar, atriyoventriküler aritmiler, geçici ST yükselmesi, kardiyak arrest ve pnömotoraks'tır (52).

2.9.2.3 Aktif Kömür

Aktif kömür, odun pulpasından veya petrolden elde edilen siyah renkte bir pudradır. Özellikle ilaçlar ve bazı kimyasal maddeler üzerinde etkilidir. Her 10 g aktif kömür 1 g toksini absorbe edebilir. Etkisi toksik maddenin alımından sonraki ilk bir saat içinde en belirgindir. Demir ve lityumu zayıf olarak bağlar ve kostik maddeler ile olan zehirlenmelerde hem zayıf bağlanması hem de endoskopiyi zorlaştırması nedeniyle önerilmez. Küçük çocuklarda 1 g/kg veya 30–60 g, erişkinlerde 60–100 g oral olarak kullanılır. Aktif kömürün teofilin, fenobarbital, TSA'lar, digoksin ve karbamazepin zehirlenmelerinde, bu maddelerin enterohepatik dolaşımdan temizlenmelerini sağlamak amacıyla her 4 saatte bir başlangıç dozunun yarısının verilmesi önerilmektedir. Ancak aktif kömüre 12–24 saatten fazla devam edilmez.



Şekil 1. Trisiklik antidepresan zehirlenmesinin tedavi algoritması

Aktif kömür uygulamasının kontrendikasyonları; korunmamış hava yolu, ileus gibi gastrointestinal problemler, aspirasyon risk ve ağırlığının artması (hidrokarbon), hemoraji, gastrointestinal perforasyon riski, yeni cerrahi girişim geçirmiş olmak ve endoskopi planlanmasıdır (53). Ülkemizde hekimler tarafından kolay bulunması nedeniyle aktif kömür olarak uygulanan Eucarbon'un çok az miktarda aktif kömür içermesinin yanı sıra pek çok katkı maddesini de bulundurması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (54).

2.9.3 OLUMSUZ KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİN ÖNLENMESİ

2.9.3.1 Alkalinizasyon

TSA zehirlenmelerindeki yararı ilk olarak hayvan deneylerinde gösterilmiştir (55). TSA zehirlenmesine bağlı sinüs taşikardisi, izole PR uzaması yada birinci derece atriyoventriküler bloğu olan asemptomatik hastalara spesifik ilaç tedavisi gerekmez (15). Profilaktik alkalileştirmenin hayatı tehdit eden kardiyotoksitenin olmadığı durumlarda herhangi bir yararının olmadığı belirtilmiştir (55).

Sodyum bikarbonat ile tedavide, serum pH 7.45–7.55 arasında tutulmaya çalışılır (56). Alkalileştirme TSA bileşiklerinin yağda çözünürlüğünü, dokulara alımını ve proteinlere bağlanmasını artırır. Böylece serbest fraksiyonu azalır. Sodyum bikarbonat potasyumun intraselüler kompartmana geçmesini sağlayarak, serum potasyum düzeyini azaltır ve genel kardiyak durumu düzeltir. Sodyum bikarbonat'ın etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Serum sodyum düzeyini arttırmak suretiyle sodyum kanal blokajını ortadan kaldırarak etki gösterdiği düşünülmektedir (57). Sodyum bikarbonat ile oluşturulan alkalineminin sadece ekstraselüler pH'yı değiştirdiği gösterilmiştir. Bunun nedeni hücre membranlarının karbondioksit oranla hidrojen ve bikarbonata daha az geçirgen olmasıdır. Ekstraselüler pH'daki artış hastalardaki ventilasyonu azaltabilir ve dolaylı olarak intraselüler pH'yı düşürebilir. Bu tedavinin hastalara ek sodyum yükü oluşturarak akciğer ödeme neden olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca hastaları mekanik ventilasyondan ayırmayı güçleştirdiği ve yoğun bakımda büyük problemler oluşturduğu bildirilmektedir. Bu nedenle sodyum bikarbonat ile oluşturulan alkalinizasyonun dikkatlice yapılması gereklidir (58).

Sodyum bikarbonat başlangıçta 1–2 mEq/kg bolus verilmelidir ve hasta iyileşinceye ya da kan pH'sı 7.45–7.55 oluncaya kadar hızlı IV puşeler halinde tekrarlanabilir. Devamlı sodyum bikarbonat infüzyonunda önerilen doz; 1 litre %5

dekstroz solusyonuna 100–150 mEq sodyum bikarbonat ekledikten sonra hastaya 2–3 cc/kg/saat IV infüzyon yapılmasıdır. İnfüzyonun hızı kan pH'sı, serum sodyum düzeyi ve tedaviye klinik yanıtı göre düzenlenir. Hipopotasemi, sodyum bikarbonat tedavisinin beklenen bir komplikasyonudur. Bu durumda IV potasyum desteği sağlanmalı ve serum potasyum seviyesi sık aralıklarla kontrol edilmelidir (15).

2.9.3.2 Hiperventilasyon

Hiperventilasyon uygulanmasının TSA zehirlenmelerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Hiperventilasyon pH değerinde artış ile etkisini gösterir. Hipernatremisi ve ciddi sıvı yüklenmesi olan TSA zehirlenmeli hastalarda önemli bir seçenektir (59).

2.9.3.3 Hipertonik Sodyum Klorür

TSA zehirlenmelerinde QRS süresinin uzaması ve hipotansiyonun önlenmesinde sodyum bikarbonat kadar etkin olduğu belirtilmektedir. Etki mekanizmasının hücre içi sodyum miktarındaki değişim ile olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan hayvan deneylerinde pH artışının ve ekstraselüler sodyum konsantrasyonunun TSA zehirlenmelerinde belirgin bir etkinliği olduğu gösterilmiştir. TSA zehirlenmelerinde hipertonik sodyum klorürün, 10 mL/kg dozunda uygulanması önerilmektedir. (19,60,61).

2.9.3.4 Adenozin Reseptör Blokerleri

Adenozin pürin bazlardan biri olan adenine bir pentoz halkasının eklenmesi ile oluşan bir nükleozittir. Adenozin'in bilinen farmakolojik etkilerini membranda bulunan ve 3 ana gruba (A_1 , A_{2a} - A_{2b} , A_3) ayrılan reseptörler aracılığı ile yapar. Bu reseptörler 7 transmembranal segmentli ve G proteinleri ile kenetli reseptörlerdir. A_1 reseptörleri negatif inotropik, negatif kronotropik ve negatif dromotropik etki gösterirler. A_2 reseptörleri kalpte A_1 reseptörlerine zıt olarak etki gösterir. A_{2a} reseptörleri endotelial hücrelerden nitrik oksit salınımını artırır. A_3 reseptörleri de periferik vazodilatasyona neden olurlar. Sonuç olarak; adenozinin A_1 reseptörleri üzerinden kardiyak depresyon oluşturması, A_{2a} reseptörü üzerinden nitrik oksit salınımını artırması ve A_3 reseptörleri aracılığıyla da mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımı sonucu hipotansiyon gelişir (62).

2.9.3.5 Hipotansiyonun Tedavisi

Hipotansiyonun, postsinaptik sempatik α -adrenerjik reseptör blokajına bağlı vazodilatasyon, hızlı sodyum kanallarının blokajına bağlı ileti bozuklukları, norepinefrin'in sinir ucuna geri alımının ihhıbisyonu sonucu gelişen norepinefrin

depleasyonu ve nitrik oksit üretimi ile oluştuğu düşünülmektedir. Hastalara genel olarak asidoz da eşlik etmektedir. Hipotansiyon varlığında hasta ilk olarak trendelenburg pozisyonuna getirilmeli ve sodyum bikarbonat replasmanına başlanmalıdır. Eğer bu tedaviye yanıt alınmazsa sıvı yüklenmesine ek olarak dopamin ve dobutamin gibi inotropik ajanlar uygulanmalıdır. Başarısızlık halinde tedaviye epinefrin ve norepinefrin gibi vazopresör ajanlar eklenmelidir (19,62,63). Hipotansiyonu düzeltmek için diğer bir seçenek ise hipertonic sodyum klorür (10 mL/kg) uygulanmasıdır (15). Hipotansiyon tedavisinde selektif adenozin blokörleri ve L-Arjinin Metil Ester'in (L-NAME) kullanımının (nitrik oksitin oluşmasının engellenmesi) etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (62,64).

2.9.3.6 Disritmilerin Önlenmesi

TSA zehirlenmelerinde genellikle antidisritmik ajan kullanımından kaçınmak gerekir. TSA zehirlenmelerinde hipotansiyon, hipoksi ve asidozun düzeltilmesiyle kardiyotoksisite azalır ve sodyum bikarbonat tedavisi ile de disritmiler ortadan kalkar (19). Kontrollü insan çalışmaları etkinliğini tam olarak göstermese de, TSA ile oluşan disritmilerin tedavisinde en sık kullanılan antidisritmik ajan lidokaindir. Lidokain tedavisinde yetişkinlerde 1–1,5 mg/kg IV yükleme yapılmalıdır. İdame olarak 1–4 mg/dk toplam 3 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde uygulanmalıdır. Çocuklardaki doz ise 20–50 µg/kg IV yüklemeyi takiben 1 µg/kg/dk IV idame şeklindedir (4,7,65).

TSA zehirlenmeleri ile oluşan disritmilerin tedavisinde class IA (kinidin, prokainamid, dizopramid) ve IC (enkainid, flekainid, morisizin, dizopramid) ajanlarının kullanımı kontrendikedir. Bu ajanlar aynı TSA'lar gibi sodyum kanal blokajı yaparak kardiyotoksisiteyi artırırlar. Class III (amiodorone, bretilyum, sotolol) ajanlar QTc süresini uzatarak malign aritmi riskini arttırdıkları için kullanılmaları kontrendikedir (7,66).

Magnezyum sülfat antidisritmik özelliklerinden dolayı ventriküler disritmilerin tedavisinde kullanılabilir. Magnezyum 1–2 gr IV 100 mL %5'lik dekstrozu içinde, 5–60 dk'da uygulanmalı ve 0.5–1 g/saat infüzyon ile devam edilmelidir. TSA zehirlenmesiyle oluşan disritmilerin tedavisinde magnezyum kullanımının etkilerini araştıran hayvan deneyleri çelişkili sonuçlar vermiştir. Ancak TSA zehirlenmesi ile oluşan inatçı ventriküler fibrilasyon tedavisinde magnezyum sülfat'ın başarılı bir şekilde kullanıldığı rapor edilmiştir (4,7,65).

Hayvan modellerinde elektrofizyolojik çalışmalara dayanarak TSA'larla oluşan geniş kompleksli taşikardiler kalp hızına bağımlıdır. TSA zehirlenmesinde kalp hızını azaltmak, kalbin diyastol süresini arttır ve sodyum kanallarının çözülmesi için daha fazla zaman kazanılmış olur. Böylece ventriküler ileti iyileşir ve disritmiler için gerekli olan re-entery mekanizması bozular. Bu mekanizma fizostigmin ve propranalol'un geçmişte kullanılmasını açıklar (7). Yapılan bir çalışmada (67) propranalol'un ventriküler taşikardiyi bir hastada sonlandırdığı, ancak hastada belirgin hipotansiyona neden olduğu bildirilmiştir.

TSA zehirlenmelerinde fenitoinin antidisritmik olarak kullanılması yaygın olarak incelenmiştir. Birçok hayvan ve insan çalışmalarında bazı ileti anormalliklerinin geri döndürülmesinde fenitoinin başarılı olduğu gösterilmiştir. Ne var ki bu çalışmalarda kan pH düzeyi, sodyum bikarbonat tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı gibi ek faktörler dikkate alınmamıştır. Bazılarında ise şiddetli kardiyotoksitesisi olmayan hastalar bile çalışmaya alınmamıştır. Fenitoin prodisritmojenik etki gösterebilir ve böylece ventriküler disritmileri başlatabilir ya da kötüleştirebilir. Eldeki kanıtlara dayanarak TSA'lar ile oluşan geniş kompleksli taşikardi tedavisinde fenitoin kullanılması önerilmemektedir (7).

2.9.4 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİLERİNİN DÜZELTİLMESİ

Nöbetlerin tedavisinde benzodiyazepinler (diazepam, midazolam ve Türkiye'de IV preparatı olmayan lorazepam) kullanılmalıdır. Diazepam'ın etki süresi lorazepam'dan daha kısadır. Yetişkinlerde 0.02–0.05 mg/kg doz da IV 2 mg/dk hızında verilir. Ancak 5–10 mg'dan daha fazla kullanılmamalıdır. Çocuklarda ise 0.05–0.1 mg/kg, IV olarak 1 mg/dk olacak şekilde uygulanır (65). Midazolam'ın etkisi diazepam'a oranla daha geç başlar. Bu nedenle sedatif etkilerini görmek için 2–3 dk beklemek gerekir. Ancak bu süre sonunda etkinliği görülmezse uygulama tekrarlanmalıdır. Yetişkinler için midazolam'ın IV yükleme dozu 0.2 mg/kg'dır. Eğer sürekli infüzyon halinde verilecekse 0.1–0.4 mg/kg/saat olarak uygulanmalıdır. Çocuklarda ise yükleme dozu IV olarak 0.15 mg/kg ve idame dozu ise 1 mg/kg/dk'dır. Nöbetler için benzodiyazepinler dışında uzun etki süreli bir antikonvülzan olan fenobarbital de kullanılabilir. Fenobarbitalin yetişkin ve çocuklarda yükleme dozu IV yoldan 15–20 mg/kg olup ve 25–30 mg/dk hızında verilmelidir.

Eğer benzodiyazepinler kullanılacaksa benzodiyazepin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda (hipersensivite, dar açılı glokom, hipotansiyon)

kullanılmamalıdır. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği, akciğer hastalıkları, böbrek ve karaciğer hastalıklarında da dikkatli kullanılması önerilmektedir (4,65). TSA zehirlenmelerinde kullanılan ilaçların doz şemaları Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde kullanılan ilaçların doz şeması

1. Aktif kömür	Aktif kömür 60–100 g oral olarak uygulanır. İhtiyaç halinde her 4 saatte bir başlangıç dozunun yarısı verilir.
2. Sodyum bikarbonat	Başlangıç dozu 1–2 mEq/kg’dır ve bolus şeklinde uygulanır. Daha sonra 1 litre %5 dekstroz içine 100–150 mEq eklenerek 2–3 cc/kg/saat IV infüzyon olarak uygulanır.
3. Hipertonik salin	Hipertonik salin 10 mL/kg şeklinde uygulanır.
4. Diazepam	Diazepam 0.02–0.05 mg/kg IV olarak 2 mg/dk hızında verilir. Ancak 5–10 mg’dan daha fazla kullanılmamalıdır.
5. Midazolam	Yükleme dozu 0.2 mg/kg IV’dir. İnfüzyon dozu 0.1–0.4 mg/kg/saat olarak uygulanmalıdır.
6. Fenitoin	Fenitoin 15–20 mg/kg dozunda ve 25–30 mg/dk hızında verilmelidir.
7. Lidokain	Yükleme dozu 1–1.5 mg/kg IV, idame dozu ise 1–4 mg/dk, toplam 3 mg/kg’ı geçmeyecek şekilde uygulanır.
8. Magnezyum sülfat	Magnezyum sülfat 1–2 gr IV 100 mL %5’lik dekstroz içinde, 5–60 dk’da ve 0.5–1 g/saat infüzyon şekilde uygulanır.

2.9.5 ELİMİNASYONUN ARTTIRILMASI

2.9.5.1 Diyaliz ve Diürez

Diyaliz, bir membran aracılığıyla ve pasif difüzyon yöntemiyle toksik maddelerin vücuttan temizlenmesidir. Periton diyalizinde diyaliz sıvısı periton boşluğuna verilir, periton membran görevi görür, pasif difüzyonla alınan toksik maddeler sıvının geri alınmasıyla vücuttan uzaklaştırılmış olur. Hemodiyalizde ise kan vücut dışına alınır, yapay membran sisteminden geçirilerek temizlenir ve vücuda geri verilir. Yüksek derecede proteinlere bağlanma özellikleri ve büyük dağılım

hacimlerinden dolayı hemodiyaliz, periton diyalizi ve diürez TSA zehirlenmelerinde yararlı değildir (27).

2.9.5.2 Hemoperfüzyon

TSA zehirlenmelerinde konservatif tedaviye rağmen mortalite gelişebilir. Yüksek mortalite riski olan ciddi vakalarda daha gelişmiş detoksifikasyon yöntemleri düşünülmelidir. Bu durumda hemoperfüzyon alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Teorik olarak molekül ağırlığı 350 daltondan küçük ve sanal dağılım hacmi az olan ilaçlar için hemoperfüzyon uygun bir tedavi yöntemidir. TSA ilaçlarının bu özellikleri taşımamasından dolayı akut TSA zehirlenmelerinde hemoperfüzyon önerilmemektedir. Ancak Trafford ve ark. (68) akut TSA intoksikasyonunda hemoperfüzyon uygulaması ile iyi klinik sonuçlar almışlardır. Pederson ve ark. (69) hemoperfüzyon ile ilacın plazma seviyesini kritik düzeyin altında tutulabileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte hemoperfüzyon ve destek tedavinin karşılaştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (70).

2.9.5.3 Fab Fragmanları

TSA'lar için spesifik monoklonal Fab ve poliklonal Fab fragmanları geliştirilmiştir. Ancak bunların güvenlik ve etkinlikleri halen araştırılmaktadır (71). Hem insanlarda, hem de hayvanlarda yapılan çalışmalarda TSA spesifik Fab kullanarak iyileşme sağlanmıştır (72,73). TSA Fab'ın total serum TSA düzeylerini önemli derecede arttırdığı, serbest TSA düzeylerini düşürdüğü ancak QRS zamanında ve kalp hızında bir değişiklik oluşturmadığı belirlenmiştir. QRS zamanı en uzun olan iki hastada Fab infüzyonuyla geçici bir QRS zamanı kısalması görülmüştür (73).

2.10 ADORA KRİTERLERİ

TSA ile zehirlenen hastaların klinik takibi sorun olmaya devam etmektedir. Bu sorunlardan biri de kliniği kötü olmayan hastalarda yoğun bakımdaki monitorize yatakların kullanılmasıdır. Komplikasyon gelişme ihtimali olan hastaların anlaşılmasındaki bir diğer engel de klinik durumu belirleyecek olan ilaç düzeyi ölçümlerindeki yetersizliklerdir. Yapılan çalışmalar ile komplikasyon gelişme riski olan hastaların, erken dönemde tahmin edilmesini sağlayan kriterlerin ortaya konulması ile çoğu hastada kısa gözlem ve sınırlı tedavi uygulanması sonucunda maliyet düşürülmüştür. Foulke ve ark. (74) 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada QRS süresinin 0.10 sn'den büyük olması ile ventriküler disritmi ve epileptik nöbet görülme sıklığı

arasında ilişki bulmuşlardır. Boehnert ve ark. (75) 1987 yılında yaptıkları çalışma ile QRS kompleks genişliği ile ventriküler disritmi ve nöbet arasındaki ilişkiyi doğrulamışlardır. Shannon ve ark. (76,77) 1987 ve 1988 yıllarında yaptıkları iki çalışma ile QRS genişliğinin yanında komplikasyon tahmininde hipotansiyon ile birlikte solunumun baskılanmasına da bakılması gerektiğini vurgulamışlardır. Ellison ve ark (78) 1989 yılında nöbet ile birlikte hastanın bilincinin komplikasyon açısından risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Foulke ve ark. (5) 1995 yılında önceden yapılan çalışmalara benzer bulgular bulmuş ve komplikasyon gelişme riski olan hastaların, erken dönemde tahmin edilmesini sağlayan ADORA kriterleri ile ilgili geriye dönük çalışma yapmış ve çalışmaya alınan 60 hastanın yoğun bakıma yatış kararı ADORA'ya göre verilmediği için 21 (%35) hastanın gereksiz yere yoğun bakım yatağında yattığını bildirmişlerdir. ADORA kriterleri; QRS süresi>0.10 sn, disritmiler, bilinç değişikliği (GKS<14), nöbet, solunumun baskılanması (solunum sayısı<8/dk) ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg)'dur. (Tablo 6) (79). Bu kriterlere göre; TSA alımını izleyen ilk 6 saat içinde veya ilaç alım zamanı tam olarak bilinmiyorsa acil servise başvurduğu anda bu kriterlerden herhangi birine sahip olmayan hastalar düşük risk, belirtilen süre içerisinde bu kriterlerden en az birine sahip olan hastalar ise yüksek risk olarak adlandırılır. Bu derecelendirmenin ciddi zehirlenme etkileri gelişen hastaların tanımlanmasında %100 duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ADORA kriterlerine göre yüksek riskli hastalara daha fazla özen gösterilmeli ve bu hastalara trakeal entübasyon ihtiyacı olabileceği akla gelmelidir. Ayrıca yüksek riskli hastalarda gelişebilecek olası komplikasyonlar için tedbir alınmalıdır (5,79).

Tablo 6. ADORA Kriterleri

-
- 1.QRS süresi>0.10 sn
 - 2.Hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg)
 - 3.Nöbet
 - 4.Bilinç değişikliği (GKS<14)
 - 5.Solunumun baskılanması (solunum sayısı<8/dk)
 - 6.Disritmiler
-

Antidepresan zehirlenmelerinde ADORA sınıflamasına göre ciddi zehirlenme bulgularının saptanabilmesi sayesinde gelişebilecek riskler önceden tahmin edilerek,

hastaların değerlendirilmesi, klinik takipleri ve tedavilerinin düzenlenmesi daha sistematik olarak yapılabilir. Ayrıca bu kriterler ciddi zehirlenme bulguları ve zehirlenmeye ait önemli klinik sorunların tahmininde yararlı bilgiler sağlamaktadır (5, 79).

3. MATERYAL METOD

Bu geriye dönük çalışma, etik kurul izni alındıktan sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne Ocak–2006 ile Aralık–2008 tarihleri arasında TSA zehirlenmesi sonucu başvuran 182 olguyu içermektedir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri; a) Hastanın yaşının 18 ve üzerinde olması, b) TSA ajanlarından en az birinin akut aşırı dozda alımı.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri; a) Hastanın yaşının 18'in altında olması, b) Akut travma varlığı c) Bilinen sistemik hastalık varlığı.

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), başvuru zamanı, alınan TSA ajanının tipi, daha önceki özkıyım girişimleri, alınan ek ilaçlar, hastanın başvuru anındaki klinik bulguları, EKG bulguları (aritmî, ileti bozuklukları), GKS'u ve diğer bilgiler dosya kayıtlarından elde edildi. Hastaların TSA ajanı aldıktan sonra Acil Servis'e başvuruncaya kadar geçen süre, alım zamanı olarak kaydedildi. Hastalar TSA ajanı alım zamanına göre üç grupta incelendi. a) Alım zamanı < 2 saat, b) Alım zamanı 2–6 saat ve c) Alım zamanı > 6 saat olanlar. Hastalar GKS'una göre üç grupta incelendi. 1) GKS: 3–8 olan hastalar 2) GKS: 9–13 olan hastalar, 3) GKS: 14–15 olan hastalar. EKG bulgularından kalp hızı, sağ aks varlığı, aVR'de R>S, PR mesafesi, QRS ve QTc süreleri belirlendi. QTc süresinin hesaplanmasında Bazett Formülü kullanıldı (22). Acil serviste ilk müdahalenin ardından hastalar acil gözlem ünitesine yatırılarak takip edildi. Takip süresince hastalara uygulanmış tedavi yöntemleri kaydedildi.

Hastaların ilk klinik değerlendirilmesinde ADORA kriterleri kullanıldı (5). Bu kriterler; a) QRS süresi>0.10 sn, b) disritmilerin varlığı, c) bilinç değişikliği (GKS<14), d) nöbet, e) solunumun baskılanması (solunum sayısı<8/dk) ve f) hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg)'dur. Hastalar ADORA kriterlerine göre iki gruba ayrıldı.

1) Düşük Risk Grubu: TSA alımını izleyen ilk 6 saat içinde veya ilaç alım zamanı tam olarak bilinmiyorsa acil servise başvurduğu anda bu kriterlerden herhangi birine sahip olmayan hastalar.

2) Yüksek Risk Grubu: Belirtilen süre içerisinde bu kriterlerden en az birine sahip olan hastalar.

Hastaların belirlenen risk gruplarına göre başvuru anındaki semptom ve bulguları ile EKG bulgularının dağılımı incelendi. Pozitif ADORA kriterlerinin dağılımı

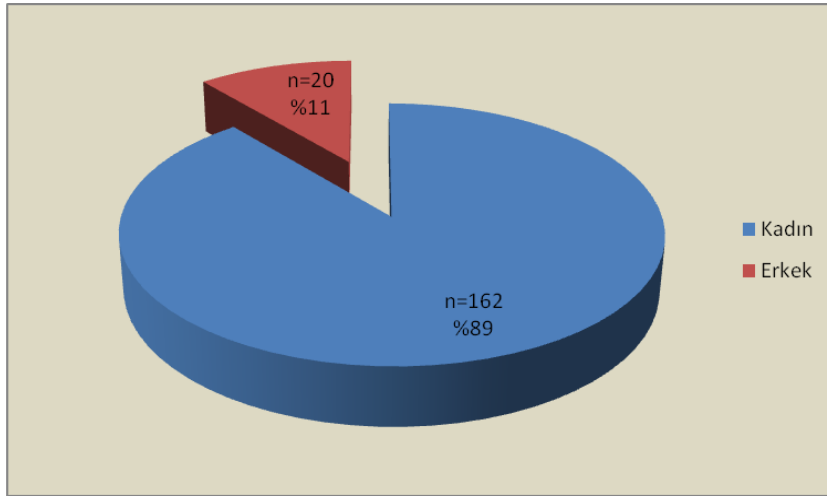
belirlendi. Ayrıca pozitif ADORA kriter sayısı ile nöbet varlığı, GKS'u, QRS süresi, QTc süresi, entübasyon uygulanması ve yatış süresi arasındaki ilişki incelendi.

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uymadığı için ikiden fazla grup karşılaştırmasında "Kruskal Wallis Testi" kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Grupların ikili karşılaştırmasında ise "Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U Testi" kullanıldı ve bu testte istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.01$ olarak kabul edilmiştir. Değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise "Ki kare testi (Chi square test)", "Fisher'in Kesin testi (Fisher's exact test)" ve "Eğimde Ki Kare testi (linear- by-linear association) kullanıldı ve bu testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresince (Ocak 2006–Aralık 2008) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine başvuran 1546 zehirlenme olgusunun 182'si (%11.7) TSA zehirlenmesi tanısı aldı.

Hastaların 162'si (%89) kadın, 20'si (%11) erkek ve kadın erkek oranı 8:1 idi. Olguların ortalama yaşı 26.4 ± 7.4 yıl iken kadınların yaş ortalaması 25.9 ± 7 yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise 30.4 ± 9.5 yıl idi. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı Şekil 2'de, yaş gruplarına göre dağılımı ise Tablo 7'de gösterilmiştir.

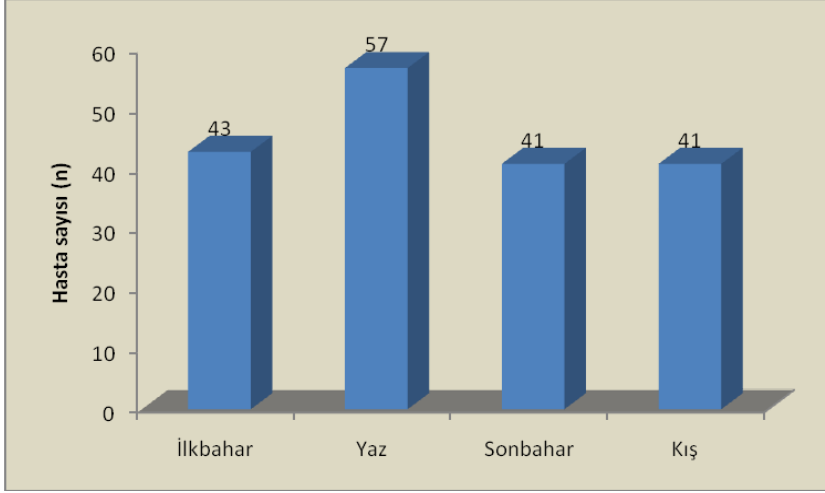


Şekil 2. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı

Tablo 7. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

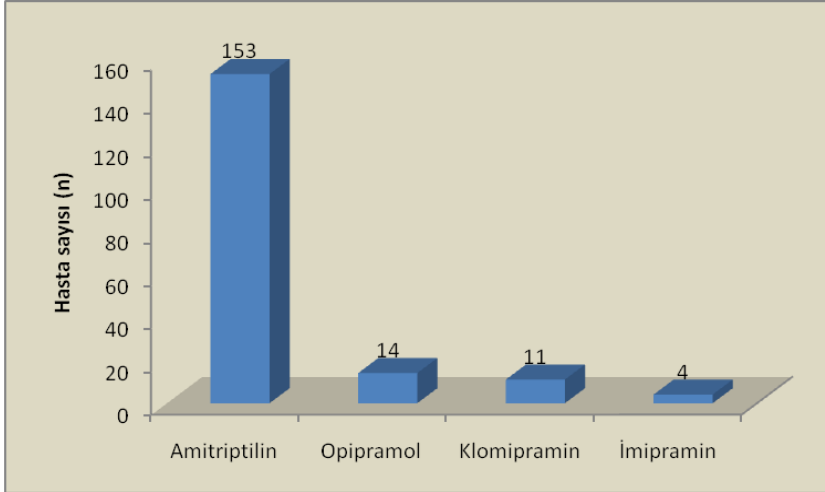
Yaş ve cinsiyet dağılımı	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
18–27	108	(66.6)	11	(55)	119	(65.3)
28–37	46	(28.3)	3	(15)	49	(26.9)
38–47	6	(3.7)	5	(25)	11	(6.0)
48–57	2	(1.2)	1	(5)	3	(1.6)

Olguların acil servise başvurdukları tarih göz önüne alınarak mevsimlere göre dağılımları Şekil 3'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların 57'si (%31.3) yaz, 43'ü (%23.6) ise ilkbahar mevsiminde başvurmuştu. Geriye kalan hastaların sonbahar ve kış mevsimlerinde eşit oranda başvurdukları tespit edildi (n=41; %22.5).



Şekil 3. Olguların başvurdukları mevsimlere göre dağılımı

Hastalar aldıkları TSA ajanının tipine göre incelendiğinde 153'ü (%84.1) amitriptilin, 14'ü (%7.7) opipramol, 11'i (%6) klomipramin ve 4'ü (%2.2) imipramin almışlardı (Şekil 4).

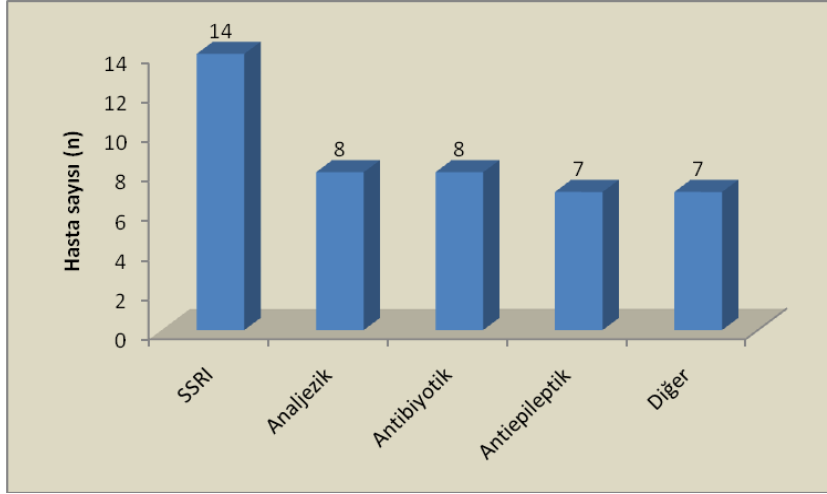


Şekil 4. Olguların aldıkları TSA ajanının tipine göre dağılımı

Olguların 171'nin (%94) ilk özkıyım girişimi iken, 11'inin (%6) ise daha önce de özkıyım girişim hikayesi mevcuttu.

Hastaların 44'ünün (%24.1) TSA ajanının yanında başka ilaçlar da aldığı tespit edildi. Ek ilaç alan hastaların 14'ü (%31.8) SSRI, 8'i (%18.1) analjezik, 8'i (%18.1) antibiyotik, 7'si (%15.9) antiepileptik, 3'ü (%6.8) antipsikotik, 2'si (%4.5)

antihipertansif, 2'si (%4.5) antikolinergik ilaç almışlardı (Şekil 5). Ayrıca hastaların 5'inin (%2.4) alkol de aldığı tespit edildi.



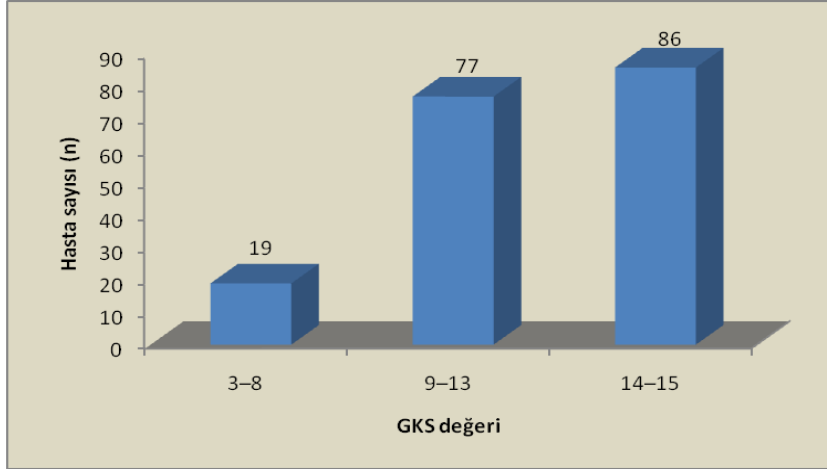
Şekil 5. Olguların ek olarak aldığı ilaca göre dağılımı

Hastaların semptom ve bulguları incelendiğinde; hastaların 89'unda (%48.9) ciltte kuruluk, 69'unda (%37.8) bulantı ve 69'unda (%37.8) midriyazis mevcuttu. Hastaların diğer semptom ve bulguları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Olguların klinik semptom ve bulguları

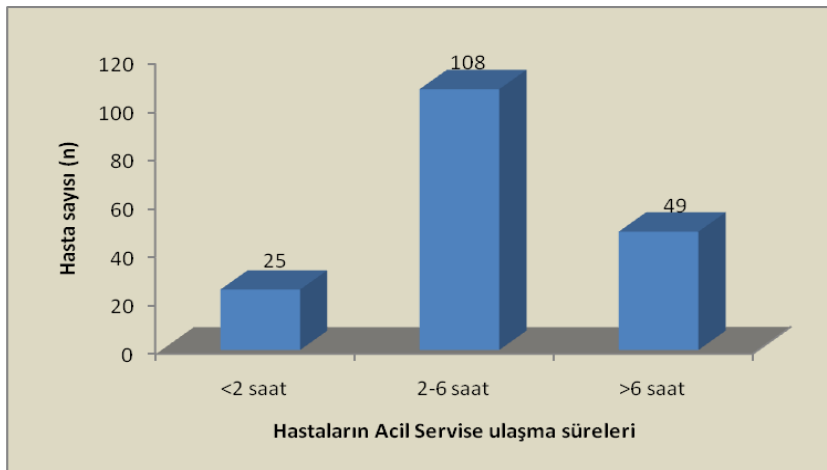
Semptom ve bulgular	Görülme sıklığı	
	n	%
Ciltte kuruluk	89	(48.9)
Bulantı	69	(37.8)
Midriyazis	69	(37.8)
Barsak seslerinde azalma	65	(35.7)
Ajitasyon	56	(30.7)
Kusma	50	(27.4)
Ağız kuruluğu	50	(27.4)
Uykuya meyil	33	(18.1)

Hastalar başvuru anındaki GKS'na göre değerlendirildiğinde; hastaların ortalama GKS'si 12.6 ± 2.5 (5 ile 15 aralığında) idi ve 19 olgunun (%10.4) GKS'si 8 ve altında, 77 olgunun (%42.3) GKS'si 9 ile 13 arasında ve 86 olgunun (%47.3) GKS'si ise 14 ve üzerinde idi (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların GKS'na göre dağılımı

Hastaların ilaç alımı ile Acil Servis'e başvuru zamanı arasındaki süre incelendiğinde; hastaların 25'inin (%13.7) 2 saatten kısa sürede, 108'inin (%59.3) 2-6 saat arasında, 49'unun (%26.9) ise 6 saatten sonra başvurduğu tespit edildi (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların ilaç alımından sonra Acil Servis'e ulaşma sürelerine göre dağılımı

Olguların EKG bulguları incelendiğinde; hastaların 106'sında (%58.2) normal sinüs ritmi, 67'sinde (%36.8) sinüs taşikardisi, 24'ünde (%13.1) sağ aks, 15'inde (%8.2)

aVR’de R>S, 6’sında (%3.2) supraventriküler taşikardi, 2’sinde (%1) geniş kompleksli taşikardi, 1’inde (%0.5) sinüs bradikardisi tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların EKG bulgularına göre dağılımı

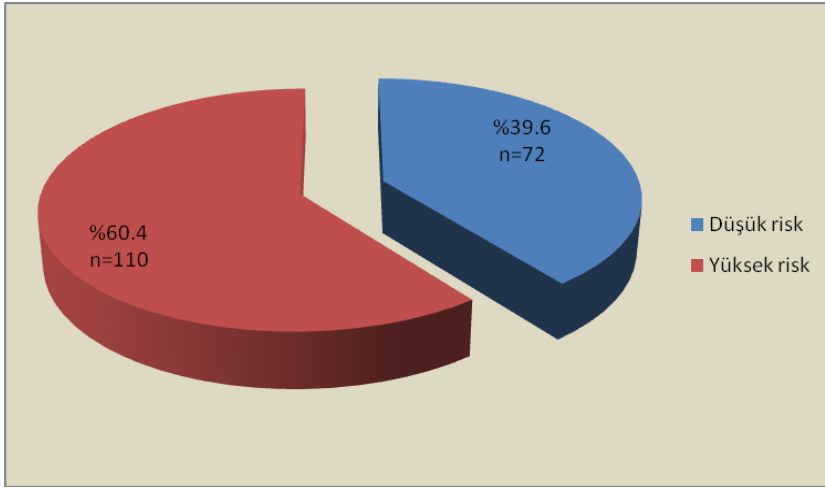
EKG bulguları	n	(%)
Normal sinüs ritmi	106	(58.2)
Sinüs taşikardisi	67	(36.8)
Sağ aks	24	(13.1)
aVR’de R>S	15	(8.2)
Supraventriküler taşikardi	6	(3.2)
Geniş kompleksli taşikardi	2	(1.0)
Sinüs bradikardisi	1	(0.5)

Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri incelendiğinde; hastaların 36’sına (%19.8) sadece gözlem, 22’sine (%12.1) aktif kömür, 124’üne (%68.1) mide lavajı ve aktif kömür uygulanmıştı. Ayrıca hastaların 49’una (%26.9) sodyum bikarbonat, 5’ine (2.7) diazepam, 1’ine (%0.5) hemoperfüzyon uygulanmış olup 19 hastaya (%10.4) da entübasyon uygulanmıştı (Tablo 10). Entübe olan hastalarımızın 11’i (%57.8) düşük GKS’u nedeniyle solunum yolunu korumak amacıyla, 8’i (%42.2) ise solunum baskılanması (solunum sayısı<8/dk) nedeniyle entübe edilmişlerdi. Uygulanan farklı tedavi metotları sonucu hastalarımızın tamamının yaşadığı ve şifa ile taburcu edildiği tespit edildi.

Tablo 10. Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı

Uygulanan tedavi yöntemi	n	%
Gözlem	36	19.8
Aktif kömür	22	12.1
Mide lavajı+aktif kömür	124	68.1
Sodyum bikarbonat	49	26,9
Entübasyon	19	10.4
Diazepam	5	2.7
Hemoperfüzyon	1	0.5

ADORA kriterlerine göre yapılan risk sınıflandırmasında hastaların 72'si (%39.6) düşük riskli, 110'u ise (%60.4) yüksek riskli olarak değerlendirildi (Şekil 8). Pozitif ADORA kriterlerinin dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir. Hastaların 95'inde (%52.2) bilinç değişikliği (GKS<14), 76'sında (%41.7) disritmi, 47'sinde (%25.8) QRS süresi>0.10 sn, 9'unda (%4.9) hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg), 8'inde (%4.4) solunumun baskılanması (solunum sayısı <8/dk), 5'inde (%2.7) ise nöbet tespit edildi.



Şekil 8. Hastaların ADORA Kriterlerine göre risk sınıflaması

Tablo 11. Pozitif ADORA kriterlerinin dağılımı

ADORA kriterleri	Görülme sıklığı	
	n	%
Bilinç değişikliği (GKS<14)	95	52.2
Disritmi	76	41.7
QRS süresi>0.10 sn	47	25.8
Hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg)	9	4.9
Solunumun baskılanması (solunum sayısı<8/dk)	8	4.4
Nöbet	5	2.7

Hastaların semptom ve bulgularının risk sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde; uykuya meyil hariç diğer bulguların yüksek riskli hasta grubunda daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Uykuya meyil ise düşük riskli hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların semptom ve bulgularının risk sınıflamasına göre dağılımı

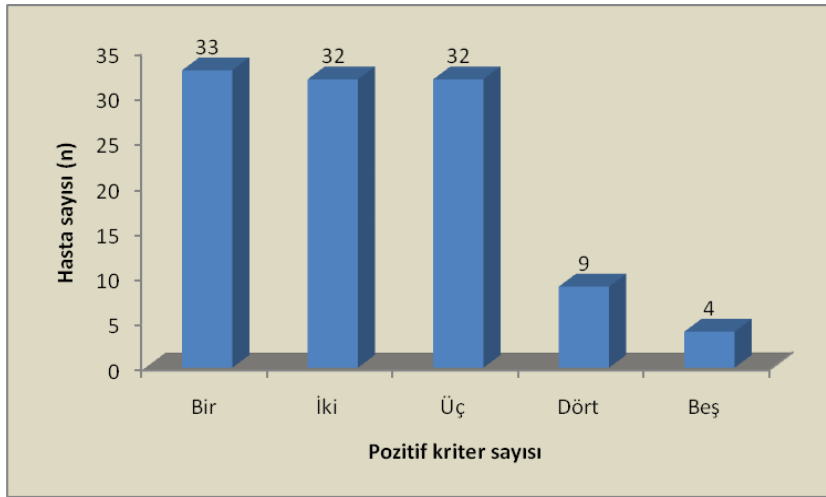
Fizik Muayene	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	p
	n	%	n	%		
Ciltte kuruluk	10	(11.4)	78	(88.6)	89	<0.05
Bulantı	15	(21.8)	54	(78.2)	69	<0.05
Midriyazis	15	(21.8)	54	(78.2)	69	<0.05
Barsak seslerinde azalma	8	(12.4)	57	(87.6)	65	<0.05
Ajitasyon	6	(10.8)	50	(89.2)	56	<0.05
Kusma	5	(10.0)	45	(90.0)	50	<0.05
Ağız kuruluğu	5	(10.0)	45	(90.0)	50	<0.05
Uykuya meyil	28	(84.9)	5	(15.1)	33	<0.05

Hastaların EKG bulgularının risk sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde; normal sinüs ritmi olan hastaların 72'si (%67.9) düşük risk grubunda iken, 34'ü (%32.1) ise yüksek risk grubunda idi. Disritmik ritmlere (Sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, geniş kompleksli taşikardi ve sinüs bradikardisi) sahip hastaların tamamı yüksek risk grubunda idi. Yüksek risk grubundaki 110 hastanın 24'ünde sağ aks görülürken, düşük risk grubundaki 72 hastanın hiçbirinde sağ aks gözlenmedi. Yüksek riskli hasta grubunda sağ aks görülmesi, düşük riskli hasta grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi ($\chi^2=16.2$, $sd=1$, $p<0.05$). Yüksek risk grubundaki 110 hastanın 15'inde aVR'de R>S iken, düşük risk grubundaki 72 hastanın hiçbirinde aVR'de R>S gözlenmedi. Yüksek risk grubundaki hastalarda aVR'de R>S görülme olasılığı, düşük risk grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($\chi^2=9.0$, $sd=1$, $p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. EKG bulgularının risk sınıflamasına göre dağılımı

EKG bulguları	Düşük risk		Yüksek risk		Toplam	p
	n	%	n	%		
Normal sinüs ritmi	72	(67.9)	34	(32.1)	106	
Sinüs taşikardisi	0	(0.0)	67	(100.0)	67	
Sağ aks	0	(0.0)	24	(100.0)	24	<0.001
aVR'de R>S	0	(0.0)	15	(100.0)	15	<0.01
Supraventriküler taşikardi	0	(0.0)	6	(100.0)	6	
Geniş kompleksli taşikardi	0	(0.0)	2	(100.0)	2	
Sinüs bradikardisi	0	(0.0)	1	(100.0)	1	

Yüksek risk grubundaki hastaların, pozitif ADORA kriter sayısına göre dağılımı incelendiğinde; 110 hastanın 33'ü (%30) tek pozitif kriter, 32'si (%29) iki pozitif kriter, 32'si (%29) üç pozitif kriter, 9'u (%8.1) dört pozitif kriter, 4'ü (%3.6) ise beş pozitif kritere sahipti (Şekil 9). ADORA kriterlerinin tamamına sahip olan hasta yoktu.



Şekil 9. Yüksek risk grubundaki hastaların pozitif ADORA kriter sayısına göre dağılımı

ADORA pozitif kriter sayısı ile epileptik nöbet ilişkisi incelendiğinde tek pozitif, iki pozitif ve üç pozitif kritere sahip olan hiçbir hastada nöbet tespit edilmedi. Ancak dört pozitif kritere sahip 9 hastanın 2'sinde ve beş pozitif kritere sahip 4 hastanın 3'ünde epileptik nöbet mevcuttu. ADORA pozitif kriter sayısı arttıkça nöbet görülme ihtimali arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. ADORA pozitif kriter sayısı ile nöbet ilişkisi*

ADORA pozitif kriter sayısı	Nöbet var		Nöbet yok		n
	n	(%)	n	(%)	
Tek pozitif kriter	0	(0.0)	33	(100.0)	33
İki pozitif kriter	0	(0.0)	32	(100.0)	32
Üç pozitif kriter	0	(0.0)	32	(100.0)	32
Dört pozitif kriter	2	(22.2)	7	(78.8)	9
Beş pozitif kriter	3	(75.0)	1	(25.0)	4

* $p<0.05$ (Eğimde Ki Kare)

ADORA pozitif kriter sayısı ile entübasyon uygulaması arasındaki ilişki incelendiğinde; tek pozitif ve iki pozitif kritere sahip olan hiçbir hastanın entübasyon ihtiyacı yoktu. Üç pozitif kritere sahip 32 hastanın 6'sında, dört pozitif kritere sahip 9 hasta ile beş pozitif kritere sahip 4 hastanın tamamında entübasyon ihtiyacı mevcuttu. ADORA pozitif kriter sayısı arttıkça entübasyon ihtiyacı arasında anlamlı fark görüldü ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. ADORA pozitif kriter sayısı ile entübasyon ilişkisi*

ADORA pozitif kriter sayısı	Entübasyon var		Entübasyon yok		n
	n	(%)	n	(%)	
Tek pozitif kriter	0	(0.0)	33	(100.0)	33
İki pozitif kriter	0	(0.0)	32	(100.0)	32
Üç pozitif kriter	6	(19.4)	26	(80.6)	32
Dört pozitif kriter	9	(100.0)	0	(0.0)	9
Beş pozitif kriter	4	(100.0)	0	(0.0)	4

* $p<0.05$ (Eğimde Ki Kare)

ADORA pozitif kriter sayısına göre QRS süresi, QTc süresi ve yatış süresi incelendiğinde anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında; yatış süreleri açısından, tek pozitif kritere sahip hastalar ile iki pozitif kritere sahip hastalar arasında, iki pozitif kritere sahip hastalar ile üç pozitif kritere sahip hastalar arasında, üç pozitif kritere sahip hastalar arasında ile dört pozitif kritere sahip hastalar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.01$). QRS süresi açısından, iki pozitif kritere sahip hastalar ile üç pozitif kritere sahip hastalar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0.01$). QTc süresi açısından, pozitif kritere sahip olmayan hastalar ile tek pozitif kritere sahip hastalar arasında, tek pozitif kritere sahip hastalar ile iki pozitif kritere sahip hastalar arasında ve iki pozitif kritere sahip hastalar ile üç pozitif kritere sahip hastalar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo 16).

Tablo 16. ADORA pozitif kriter sayısının yatış süresi, QRS süresi ve QTc süresi açısından incelenmesi

ADORA pozitif kriter sayısı	Yatış süresi (gün)	QRS süresi (msn)	QTc süresi (msn)
Pozitif kriter yok	24±1.0	84.5±5.3	393.3±20.3 ^d
Tek pozitif kriter	24.7±1.7 ^a	87.1±7	412±25.3 ^a
İki pozitif kriter	30.9±4.6 ^b	92±10 ^b	430±27.5 ^b
Üç pozitif kriter	48.7±6.0 ^c	107.4±12.3	474.6±34.5
Dört pozitif kriter	72±1.2	113.5±8.2	478.2±34.3
Beş pozitif kriter	72±1.5	122±9	521±33.2

a= $p<0.01$ iki pozitif kritere sahip hasta arasında. b= $p<0.01$ üç pozitif kritere sahip hasta arasında. c= $p<0.01$ dört pozitif kritere sahip hasta arasında. d= $p<0.01$ tek pozitif kritere sahip hasta arasında.

ADORA pozitif kriter sayısı arttıkça yatış süresi, QRS süresi ve QTc süresi artmaktadır ve aralarında pozitif korelasyon mevcuttur. ADORA pozitif kriter sayısı arttıkça GKS azalmaktadır ve aralarında negatif korelasyon mevcuttur (Tablo 17).

Tablo 17. ADORA pozitif kriter sayısının; yatış süresi, QRS süresi, QTc süresi ve GKS arasındaki ilişkisi

	Yatış süresi	QRS	QTc	GKS
ADORA pozitif kriter sayısı	r= 0.75	r= 0.65	r= 0.77	r= -0.73
	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05

5. TARTIŞMA

Zehir danışma merkezlerinin verilerine göre ABD’de her yıl 4–5 milyon kişinin zehirlendiği bilinmektedir (42). Ülkemizde ise hastanelere başvuran zehirlenme olgularının sıklığı hakkında bilimsel veriler yetersizdir. Bununla birlikte 1993–1995 yılları arasında DEÜTF ZDM’ye bildirilen antidepresan ilaçlarla zehirlenme oranının %11.2 olduğu rapor edilmiştir (2). Arıca ve ark. (80) yaptıkları çalışmada antidepresan ilaçlarla zehirlenme oranını %11.8 olarak bildirmişlerdir. Ozkose ve ark. yaptıkları çalışmada ise antidepresan ilaçlarla zehirlenme oranı %8 olarak belirtilmiştir (81). Bizim çalışmamızda ise TSA zehirlenmesinin oranı tüm zehirlenmelerin %11.7’ini oluşturmuştu ve literatür ile uyumlu idi.

Zehirlenmeler ile ilgili yapılan araştırmalarda cinsiyet önemli bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Baydin ve ark. (82) yaptıkları bir çalışmada zehirlenme ile başvuran hastaların %65.9’unu kadınlar ve %34.1’ini ise erkekler oluşturmuştur. Kalkan ve ark. (2) ise kadın/erkek oranını 2.79 olarak bildirilmişlerdir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise ilaçlar ile özkıyım girişimlerinin kadınlarda erkeklere oranla 2–5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (83-85). Bizim çalışmamızda hastaların %89’u kadın, %11’i erkek olup, kadın erkek oranı 8:1 bulunmuştur. Çalışmamızda kadın sayısının fazla olması diğer çalışmalarla benzerlik göstermekle birlikte, bu oranın diğer çalışmalardan daha fazla olmasının nedeni Karadeniz Bölgesi’ndeki kültürel farklılıklar olabilir.

Ozkose ve ark. yaptıkları çalışmada zehirlenme ile başvuran kadınların yaş ortalamasının 25 yıl, erkeklerin yaş ortalamasının ise 27 yıl olduğunu bildirilmişlerdir (81). Baydin ve ark ise kadınların yaş ortalamasını 28.8 yıl, erkeklerin yaş ortalamasını 35.1 yıl olarak belirlemişlerdir (82). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde olguların yaş ortalamaları 26.4 yıl olup, kadınların yaş ortalaması 25.9 yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise 30.4 yıl olarak saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada hastaların zehirlenme sonucu acil servise başvurdukları tarihe göre mevsimsel dağılımları incelendiğinde; başvurunun en çok yaz mevsiminde olduğu, bunu sırası ile ilkbahar, kış ve sonbaharın izlediği belirtilmiştir (80). Benzer bir çalışmada ise en çok başvurunun yaz mevsiminde olduğu bunu sırasıyla ilkbahar, sonbahar ve kış mevsiminin izlediği belirtilmiştir (82). Bizim çalışmamızda da benzer

şekilde en sık başvuru yaz mevsiminde, ikinci sık başvuru ilkbahar mevsiminde idi. Sonbahar ve kış mevsiminde başvuru oranları ise eşit olarak tespit edildi.

TSA zehirlenmeleri ile yapılan çalışmalarda farklı ülkelerde farklı ilaç içerikleri ön plana çıkmaktadır. ABD’de TSA’larla zehirlenme nedeni olarak en fazla amitriptilin (%40) görülmektedir. İmipramin ikinci ve doksepinin üçüncü sıklıkta bildirilmiştir (15). Hollanda’da ise TSA’larla zehirlenme nedeni en fazla klomipramin iken, amitriptilin ikinci ve maprotilin ise üçüncü sıklıkta bildirilmiştir (86). Yapılan çalışmalarda; salisilat ve parasetamol zehirlenmelerinin yanı sıra TSA zehirlenmesi ile başvuran hasta sayısında artış olduğu ve TSA ajanlarından en çok amitriptilin ile zehirlenmelerin arttığı bildirilmiştir (87,88). Ayrıca amitriptilin birçok ülkede halen özkıyım girişimleri nedeniyle en sık tercih edilen antidepresan ajandır (89). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde amitriptilin en sık zehirlenme nedeni idi. Bunu sırasıyla opipramol, klomipramin ve imipramin izlemekte idi. Halk arasında uyku hapi olarak bilinen amitriptilin’in ülkemizde reçetesiz olarak satılabilmesi, ucuz olması ve hekimler tarafından da yaygın reçete edilmesi nedeniyle zehirlenme olgularında sık rastlandığını düşünmekteyiz.

Sağlık kurumlarına ilaç ile zehirlenme sonucu başvuran hastalar için önemli bir konuda daha önceden özkıyım girişiminin olup olmadığıdır. Ülkemizde acil servise özkıyım nedeniyle başvuran hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %90’ının ilk özkıyım girişimi olduğu saptanmıştır (90). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %94 oranında ilk özkıyım girişimi saptanmıştır. Ayrıca hastalarımızın tamamının TSA ajanını özkıyım amacıyla aldığı tespit edilmiştir. Acil servislere ilk özkıyım girişiminin yaygın olması bu hasta grubu için gerekli psikiyatrik desteğin sağlanmasının önemini ortaya koymaktadır. Bizim kliniğimizde de özkıyım girişimi sonucu başvuran hastalarımıza rutin olarak psikiyatri konsültasyonu yapılmakta ve hastalara psikiyatrik tedavi ve takip olanağı sunulmaktadır.

Özellikle özkıyım girişimini ciddi olarak düşünen hastalarda birden fazla ilaç alma eğilimi mevcuttur (91). Yapılan bir çalışmada antidepresan ilaç ile zehirlenmiş hastaların ek ilaç alımı %35 olarak bulunmuştur (79). Başka bir çalışmada ise eş zamanlı olarak alkol alımı %1.9 olarak bildirilmiştir (82). Bizim çalışmamızda ise olguların %24.1’i TSA ajanının yanında ek ilaçlar da almışlardı. Ek ilaçlardan en sık SSRI’lar tespit edilmiştir. Buna ek olarak antibiyotik, antiepileptik ve antipsikotik gibi

sık kullanılan diğer ilaçların da alınmış olması dikkat çekiciydi. Ayrıca hastaların %2.4'ünün ek olarak alkol aldığı tespit edildi. TSA alımına ek olarak alınan ilaçlarla ilgili sonuçlarımız literatür ile benzer özellikte idi. TSA zehirlenmesi ile başvuran hastalarda ek ilaç alımı ihtimali irdelenmeli ve gerekli tedbirler alınmalıdır.

TSA zehirlenmesinin klinik semptom ve bulguları, bilinç değişikliği, anlamsız konuşma, midriyazis, barsak seslerinde azalma, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, ataksi, ve taşikardi'dir (15). TSA zehirlenmesinin klinik bulgularının değişken olması ve spesifik bulguların olmaması tanı ve takipte zorluklar yaşanmasına neden olmaktadır. Ancak özellikle santral sinir sistemi depresyonu ve kardiyovasküler bulgular takip açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bilinç değişikliği, bulantı, kusma, midriyazis sık görülen semptom ve bulgular olarak tespit edildi.

Santral sinir sistemini etkileyen patolojilerin değerlendirilmesi ve bilinç düzeyini belirlemede yardımcı olan GKS'u, zehirlenmiş hastaların ilk değerlendirilmesinde, takibinde ve klinik ciddiyetin saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Arranto ve ark. (86) yaptıkları bir çalışmada antidepresan zehirlenmelerinde ortalama GKS'nu 11 olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise antidepresan ilaç ile zehirlenen hastaların ortalama GKS'u 14 olarak bulunmuştur (92). Bizim çalışmamızda ise ortalama GKS'u 12.6 olup literatür ile uyumlu idi.

Zehirlenme sonrası hastanın bir sağlık kuruluşuna başvurması ve ilk müdahale için geçen süre, zehirlenme kliniğini önemli oranda etkiler. Ülkemizde yapılan ve zehirlenme sonrası hastaneye başvuru süresini inceleyen iki çalışmada, ilk 2 saat içinde acil servise başvuran hasta oranları %50 ve %55 olarak saptanmıştır (2,93). Bizim çalışmamızda hastaların %13.7'sinin 2 saatten kısa sürede, %59.3'ünün 2-6 saat arasında, %26.9'unun 6 saatten sonra başvurduğu tespit edildi. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak başvuru süresinin daha uzun olmasının nedeni hastaların çevre hastanelerden acil servisimize sevk edilmiş olması ile ilişkili olabilir.

TSA zehirlenmelerinde farklı EKG bulguları ortaya çıkmaktadır. Unverir ve ark. (79) yaptıkları çalışmada TSA alımı sonrası EKG bulgularını incelemişlerdir. Bu çalışmada hastalarının %41'inde normal sinüs ritmi, %40.7'sinde sinüs taşikardisi, %10.7'sinde sağ aks sapması, %7.9'unda QRS süresinde uzama, %7.3'ünde aVR'de R>S buldukları saptanmıştır. Ayrıca daha az oranda sağ dal bloğu, QT süresinde uzama, sol dal bloğu, sol aks sapması, prematür atriyal kontraksiyon, sinüs bradikardisi, ST

depresyonu, ikinci derece atriyoventriküler blok, atriyal taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %58.2'sinde normal sinüs ritmi, %36.8'inde sinüs taşikardisi, %13.1'inde sağ aks, %8.2'sinde aVR'de R>S, %3.2'sinde supraventriküler taşikardi, %1'inde geniş kompleksli taşikardi, %0.5'inde sinüs bradikardisi tespit edildi. Bizim çalışmamızda diğer çalışmadan farklı olarak ventriküler fibrilasyon ve asistoli tespit edilmedi. TSA zehirlenmeli hastalar aritmi gelişmesi olasılığına karşı yakın takip edilmelidir.

Halen TSA zehirlenmesinde farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Arıcı ve ark. (80) yaptıkları çalışmada TSA alımı sonrası farklı tedavi yaklaşımları uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %17.5'ine gözlem, %36.6'ına mide lavajı ve aktif kömür uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %19.8'ine gözlem, %68.1'ine mide lavajı ve aktif kömür uygulanmıştır. Unverir ve ark. (79) yaptıkları çalışmada hastaların %6.5'ine sodyum bikarbonat, %2.2'sine diazepam, %1.6'sına dopamin uygulandığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada hastaların %9.6'sının entübe edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %26.9'sına sodyum bikarbonat, %2.7'sine diazepam, %0.5'ine hemoperfüzyon uygulanmış olup hastaların %10.4'ü entübe edilmiştir. Bizim çalışmamızda tedavi yaklaşımında mide lavajı ile birlikte aktif kömür uygulanması ve hastalara sodyum bikarbonat tedavisi uygulanması diğer çalışmalara oranla daha yüksek idi. Bu oranların daha yüksek olmasının nedeni hastanemizin bölge hastanesi olması ve daha şiddetli olguların hastanemize yönlendirilmiş olması ile açıklanabilir.

Antidepresan zehirlenmelerinde hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesinde ADORA kriterleri kullanılmaktadır (5). Ancak bu kriterlerin klinik pratikte kullanımını inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bu kriterler; QRS süresi>0.10 sn, disritmiler, bilinç değişikliği (GKS<14), nöbet, solunumun baskılanması (solunum sayısı<8/dk) ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg)'dur (79). Bu kriterlere göre; TSA alımını izleyen ilk 6 saat içinde veya ilaç alım zamanı tam olarak bilinmiyorsa acil servise başvurduğu anda bu kriterlerden herhangi birine sahip olmayan hastalar düşük risk, belirtilen süre içerisinde bu kriterlerden en az birine sahip olan hastalar ise yüksek risk olarak adlandırılır. Antidepresan zehirlenmelerinde ADORA sınıflamasına göre ciddi zehirlenme bulgularının saptanması sayesinde olabilecek riskler önceden tahmin edilerek, hastaların klinik takiplerinin ve tedavilerinin daha

sistematik olarak yapılabileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu kriterlerin, ciddi zehirlenme bulguları ve zehirlenmeye ait önemli problemleri öngörmesi bakımından yararlı bilgiler sağlayabileceği belirtilmektedir. Ancak ADORA kriterlerinin klinik kullanılabilirliği için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (5,79).

TSA alımı sonrası ADORA kriterlerinin etkinliğini inceleyen bir çalışmada (5) hastaların %58'i yüksek risk, %42'si düşük risk grubu olarak değerlendirilmiştir. Pozitif ADORA kriterleri incelendiğinde hastaların %47.7'sinde bilinç değişikliği, %47.7'sinde disritmi, %23.8'inde QRS süresi>0.10 sn, %20.8'inde solunum depresyonu, %8.9'unda hipotansiyon, %5.9'unda epileptik nöbet görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %60.4'ü yüksek risk, %39.6'sı düşük risk grubunda idi. Hastaların %52.2'sinde bilinç değişikliği, %41.7'sinde disritmi, %25.8'inde QRS süresi>0.10 sn, %4.9'unda solunum depresyonu, %4.4'ünde hipotansiyon ve %2.7'sinde epileptik tespit edildi. Bizim çalışmamızda da yüksek risk ve düşük risk hastalarının dağılımı bu çalışmaya benzer idi. Ayrıca pozitif ADORA kriterlerinden bilinç değişikliği, disritmi, QRS süresi>0.10 sn, hipotansiyon ve nöbet oranları da benzer özellikte idi. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak solunum depresyonu daha düşük oranda idi. Sonuç GKS'u 8'in altında olan hastaların solunumunun baskılanması beklenmeden solunum yolunu korumak amacıyla entübe edilmesi ile açıklanabilir. Çünkü entübe olan hastalarımızın %57.8'i düşük GKS'u, %42.2'si ise solunum baskılanması (solunum sayısı<8/dk) nedeniyle entübe edilmişlerdi.

Hastaların fizik muayene bulgularının risk gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; ciltte kuruluk, midriyazis, bulantı, barsak seslerinde azalma, ajitasyon, kusma ve ağız kuruluğu olan hastalar yüksek risk grubunda anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$). Ancak uykuya meyilli olan hastaların düşük risk grubunda daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Yüksek risk grubunda zehirlenmeye ait semptom ve bulguların daha fazla görülmesi ilgili semptom ve bulguların zehirlenme şiddetiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Uykuya meyil durumunda ise GKS 14'ün altına düşmediği için, bu bulgunun düşük risk grubunda daha fazla görüldüğünü düşünmekteyiz.

Literatürde bazı EKG bulguları ile TSA zehirlenmesinin klinik durumu arasında ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. TSA zehirlenmeli hastalar ile yapılan bir çalışmada (79) hastaların EKG bulguları incelenmiş ve %10.7'sinde sağ aks, %7.3'ünde aVR'de R>S görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise

hastaların %13.1'inde sağ aks, %8,2'sinde aVR'de R>S tespit edilmiştir. Ayrıca bu iki EKG bulgusunu gösteren hastaların tamamı yüksek riskte grubunda idi ve anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$). Liebelt ve ark. (38) TSA zehirlenmelerinde R dalgası değişikliklerinin özellikle de aVR'de terminal R dalgasının boyunun ve R/S oranının klinik şiddeti daha iyi gösterdiğini vurgulamışlardır. Ayrıca Nöbet ve ritim bozukluğuyla ilişkili EKG bulgularının aVR'deki R'nin 3mm'den yüksek olması ve aVR'de R/S oranının 0.7 olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların pozitif ADORA kriterleri incelendiğinde; yüksek risk grubundaki hastaların %30'u tek pozitif kriter, %29'u iki pozitif kriter, %29'u üç pozitif kriter, %8.1'i dört pozitif kriter, %3.6'sı beş pozitif kritere sahiplerdi. Altı pozitif kritere sahip olan hastamız yoktu. Çalışmamızda ADORA pozitif kriterler sayısı ile hastaların yatış süresi, entübasyon ihtiyacı, nöbet ilişkisi, EKG'de QRS süresi ve QTc süresi arasında ilişki arandı. Yapılan bir çalışmada (74) QRS genişliği ve nöbet varlığı arasında anlamlı ilişkisi bulunmuştur. Bir başka çalışmada (78) ise bilinç durumunda bozulma ile nöbet ilişkisi incelenmiş ve bilinç durumunda bozukluk olan hastalarda nöbet görülme sıklığı anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ADORA pozitif kriter sayısı ile nöbet ilişkisi incelendiğinde tek pozitif, iki pozitif ve üç pozitif kritere sahip olan hiçbir hastada nöbet tespit edilmedi. Ancak dört pozitif kritere sahip hastaların %22.2'sinde ve beş pozitif kritere sahip hastaların %75'inde epileptik nöbet mevcuttu. ADORA pozitif kriter sayısı arttıkça nöbet görülme ihtimali arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Bu sonuç ADORA pozitif kriter sayısının dört ve üzerinde olan hastalarda nöbet görülme ihtimali olması nedeniyle bu hastaların yakından izlenmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Yapılan bir çalışmada (79) ADORA pozitif kriter sayısının artması ile entübasyon ihtiyacı araştırılmış ve anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ADORA pozitif kriter sayısı ile entübasyon ilişkisi incelendiğinde tek pozitif ve iki pozitif kritere sahip olan hiçbir hastanın entübasyon ihtiyacı yoktu. Ancak üç pozitif kritere sahip hastaların %19.4'ünde, dört pozitif kritere sahip hastaların tamamında ve beş pozitif kritere sahip hastaların tamamında entübasyon ihtiyacı tespit edildi. Çalışmamızın sonuçlarına göre ADORA pozitif kriter sayısı arttıkça entübasyon ihtiyacı arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Bu sonuca göre ADORA kriterlerinin TSA zehirlenmeli ciddi hastalarda entübasyon kararının verilmesinde yardımcı belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan bir

çalışmada (79) ADORA pozitif kriter sayısı arttıkça hastanın yatış süresinde artış olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da pozitif kriter sayısı arttıkça yatış süresinin uzaması arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Yapılan çalışmalarda (5,35,74) TSA alan hastalarda QRS süresinin 0.10 sn üzerinde olması ile çeşitli komplikasyonların (nöbetler, supraventriküler ve ventriküler disritmi) gelişebileceği bildirilmiştir ve bu düzeyde sodyum bikarbonat tedavisinin başlanması gerektiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ADORA pozitif kriter sayısı arttıkça EKG’de QRS süresinin uzaması arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Diğer bir EKG bulgusu olan QTc süresi de TSA aşırı alımı ile ilişkilidir. Hem tedavi edici hem de toksik TSA alımlarında QTc aralığının uzadığı tespit edilmiştir. Şiddetli TSA zehirlenmelerinde QTc’nin 480 msn’den daha büyük olması ile ilişkili olarak hastalarda disritmi ve nöbet görülme eğilimi artmaktadır (94). Bizim çalışmamızda ADORA pozitif kriter sayısı arttıkça QTc süresinin uzaması arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Birçok toksikolog tarafından zehirlenme takibinde kullanılan GKS’u önemli bir parametredir. Bizim çalışmamızda ADORA pozitif kriter sayısı ile başvuru anındaki GKS’u arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuç ADORA kriterlerinin TSA ile zehirlenen hastaların klinik şiddetinin değerlendirilmesi ve alınacak önlemlerin belirlenmesinde yararlı olabileceğini ortaya koymaktadır

ADORA kriterleri ile klinik takipte kullanılan birçok parametrenin ilişkili olması, bu kriterlerin prognostik gösterge olabileceğini düşündürmüştür. Ancak çalışmamızda ölen hastamız olmadığı için ADORA kriterlerinin olası prognostik değeri ortaya konamamıştır.

6. SONUÇLAR

1. TSA aşırı alımı erkeklere oranla kadınlarda yaklaşık 8 kat daha fazla idi.
2. TSA zehirlenmesi en sık genç yaş grubunda mevcuttu.
3. TSA zehirlenmesi en sık yaz mevsiminde görülmüştü.
4. Amitriptilin en sık zehirlenmeye neden olan TSA ajanı idi.
5. Hastaların çoğu yüksek risk grubunda idi.
6. EKG'de sağ aks ve aVR'de R>S olan hastaların hepsi yüksek risk grubunda idi.
7. ADORA pozitif kriter sayısı dört ve üzerinde nöbet gelişebilir.
8. ADORA pozitif kriter sayısı üç ve üzerinde entübasyon ihtiyacı gelişebilir.
9. ADORA pozitif kriter sayısı ile QRS, QTc ve yatış süresi arasındaki pozitif korelasyon varken, GKS'u arasında negatif korelasyon mevcuttu.
10. ADORA kriterleri TSA zehirlenmelerinin ilk değerlendirmesi ve klinik takibinde yararlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, et al. 2003 Annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med.* 2004; 22: 335–404.
2. Kalkan S, Tuncok Y, Güven H. İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen olgular. *DEU Tıp Fakültesi Dergisi.* 1998; 12: 275–83.
3. Akkas M, Coskun F, Ulu N, et al. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46: 213–15.
4. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007; 45: 203–33.
5. Foulke GE. Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. *Am J Emerg Med.* 1995; 13: 123–6.
6. Baldessari RJ. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton LL (ed). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. The McGraw Hill Companies, USA, 2006 (online edition).
7. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. Cyclic Antidepressants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 8th edition, USA, The McGraw-Hill Companies, 2006; 1084–97.
8. Margalho C, Barroso M, Gallardo E, et al. Massive intoxication involving unusual high concentration of amitriptyline. *Hum Exp Toxicol.* 2007; 26: 667–70.
9. Naranjo CA, Bremner KE. Clinical pharmacology of serotonin-altering medication for decreasing alcohol consumption. *Alcohol Alcohol Suppl.* 1993; 2: 221–29.
10. Lai M, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Center's National Poisoning and Exposure Database. *Clin Toxicol (Phila).* 2006; 44: 803–932.
11. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995; 310: 221–4.

12. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330: 389–95.
13. Wille SM, Cooreman SG, Neels HM, et al. Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008; 45: 25–89.
14. Potter WZ, Hollister LE. Antidepressant Agents In Katzung BG: Basic and Clinical Pharmacology A LANGE medical book. McGraw-Hill, 2004; 482–96.
15. Mills KC. Tricyclic Antidepressants. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide.* 6th ed. USA, McGraw-Hill, 2004; 1028–33.
16. Erkekoglu P, Giray B, Sahin G. Trisiklik antidepresanların riskli gruplarda kullanımlarının toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008; 39: 22–30.
17. Shannon BE. Poisoning and ingestions In Jenkins JL, Braen GR (eds) *Manual of Emergency Medicine,* 5th ed. 2005, USA, Published by lippincott Williams&Wilkins 530 Walnut street Philadelphia, PA 19106; 507–66.
18. Benowitz NL Tricyclic Antidepressants In: *Poisoning and Drug Overdose.* Olson KR, Anderson B, Benowitz NL (eds). 5 th ed. USA, Appleton and Lange, 2007; 91–93.
19. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J.* 2001; 18: 236–41.
20. Walter F.G, Gogarty S, Callaham M. Antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. In Rosen P, Barkin R (eds): *Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice,* 4th edition. USA, Mosby-year Book, St. Louis, 1998; 1325–42.
21. Philips S, Brent J, Kulig K, et al. Fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. The Antidepressant Study Group. *J Emerg Med.* 1997; 15: 439.
22. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353–70.

23. Haddad LM. Tricyclic Antidepressants. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF (eds). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3rd ed. Toronto, W.B Saunders Company, 1998; 437–66.
24. Bradberry SM, Thanacoody HK, Watt BE, et al. Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning: role of sodium bicarbonate. *Toxicol Rev* 2005; 24: 195–204.
25. Leys D, Pasquier F, Lamblin MD, et al. Acute polyradiculo-neuropathy after amitriptyline overdose. *Br Med J* 1982; 294: 608.
26. Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, et al. Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 1154–59.
27. Nelson LS, Erdman AR, Booze LL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 315–32.
28. Dahlin KL, Lastbom L, Blomgren B, et al. Acute lung failure induced by tricyclic antidepressants. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997; 146: 309–16.
29. Biederman J, Baldessarini RJ, Goldblatt A. A naturalistic study of 24-hour electrocardiographic recordings and echocardiographic findings in children and adolescents treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 805–13.
30. Groleau G, Jotte R, Barish R. The electrocardiographic manifestations of cyclic antidepressant therapy and overdose: a review *J Emerg Med*. 1990; 8: 597–605.
31. Marshall JB, Forker AD. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs: therapeutic usage, overdose, and management of complications. *Am Heart J*. 1982; 103: 401–14.
32. Jackson WK, Roose SP, Glassman AH. Cardiovascular toxicity of antidepressant medications. *Psychopharmacology*. 1987; 20: 64–74.
33. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, et al. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44: 273–5.
34. Stern TA, O’Gara PT, Mulley AG, et al. Complications after overdose with Tricyclic antidepressants. *Crit Care Med*. 1985; 13: 672–4.

35. Biggs JT, Spiker DG, Petit JM, et al. Tricyclic antidepressants overdose: incidence of symptoms. *JAMA*. 1977; 238: 135–8.
36. Spiker DG, Weiss AN, Chang SS, et al. Tricyclic antidepressants overdose: clinical presentation and plasma levels. *Clin Pharmacol Ther*. 1976; 18: 539–46.
37. Callahan M, Kassel D. Epidemiology of fatal tricyclic antidepressants ingestion: implications for management. *Ann Emerg Med*. 1985; 14: 1–9.
38. Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Ann Emerg Med*. 1995; 26: 195–201.
39. Braithwaite RA, Crome P, Dawling S. Amitriptyline overdosage: plasma concentration and clinical features. *Br J Clin Pharmacol*. 1979; 8: 388–9.
40. Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, et al. Tricyclic antidepressants overdose, a review *JAMA*. 1987; 257: 521–6.
41. Locket S. Clinical toxicology. V. Evaluation of various forms of treatment administered in poisoning. *Practitioner* 1973; 210: 709–14.
42. Ellenhorn MJ. Diagnosis and treatment of human poisoning. *Ellenhorn's Medical toxicology*. 2th ed. USA, Williams and Wilkins, 1996; 1–148.
43. Turnball TL, Smilkstein MJ. The poisoned patient. In: Hamilton GC, Trott AT, Sanders AB, Strange GR (eds.) *Emergency Medicine: An approach to clinical problem solving*. USA, Saunders, 1991; 347–78.
44. Liebelt EL, Francis PD. Cyclic Antidepressants. In Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York, McGraw- Hill, 2002; 847–64.
45. Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation and torsade de pointes. *Psychosomatics*. 2004; 45: 371–76.
46. Bilden EF. Antidepressants. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM (eds), *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice volume 2*, 7th ed. Philadelphia, PA, Mosby Elsevier, 2010; 1964–77.
47. Eray O, Tunçok Y. Zehirlenen hastaya yaklaşım. Akut zehirlenmelerde hastaya acil yaklaşımda yenilikler. *Türkiye klinikleri farmakoloji*. 2003; 1: 36–40.
48. Lovejoy FH. Childhood poisoning. In: Rudolph AM, Hoffman JIE (eds). *Pediatrics*. Los Altos, Lange Med, Eighteenth Edition, California 1987; 712–58.

49. Rodgers GC, Matyunan NJ. Gastrointestinal decontamination for acute poisoning. *Ped Clin North Am.* 1986; 33: 261–78.
50. Kayaalp OS. Akut zehirlenme tedavisinde genel ilkeler. In: Kayaalp OS (ed) *Tıbbi farmakoloji* 5th ed. Ankara, Hacettepe Taş, 1989; 391–410.
51. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. Principles of managing the poisoned and overdosed patient. An overview. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 8th edition, USA, The McGraw-Hill Companies, 2006; 44–49.
52. Vale JA. Position statement: gastric lavage. *American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35: 711–9.
53. Eti S, Dağıstanlı S. Akut zehirlenmelerin tedavisinde aktif kömür. *Sendrom* 1994; 5: 46.
54. Tunçok Y. Acil Serviste Zehirlenmiş Hastaya Yaklaşım. *Acil Tıp Dergisi III. Acil tıp Sempozyumu Özel Sayısı* 2000; 59–72.
55. Blackman K, Brawn SG, Wilkes GJ. Plasma alkalization for tricyclic antidepressant toxicity: a systematic review. *Emergency Med (Fremantle).* 2001;13: 204–10.
56. Lewis-Abney K. Overdoses of tricyclic antidepressant grandchildren and grandparents. *Crit Care Nurse.* 2000; 20: 69–77.
57. Watts JA, Yates KM, Badar SK, et al. Mechanisms of Ca^{+2} antagonism in imipramin-induced toxicity of isolated adult rat cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 153: 95–101.
58. Noursine DA. Hyperventilation versus bicarbonate therapy for alkalization in tricyclic antidepressant overdose. *West J Med.* 1981; 135: 160–1.
59. Nattel S, Mittleman M. Treatment of ventricular tachyarrhythmias resulting from amitriptyline toxicity in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231: 430–35.
60. Rudorfer MV, Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 373–409.
61. McCabe JL, Cobaugh DJ, Menegazzi JJ, et al. Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic

- saline solution, sodium bicarbonate and hyperventilation. *Ann Emerg Med* 1998; 32: 329–33.
62. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, et al. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42: 945–54.
63. Deegan C, O'Brien K. Amitriptyline poisoning in a 2-year old. *Paediatr Anaesth*. 2006; 16: 174–7.
64. Tunçok Y, Kalkan S, Murat N, et al. The effects of L-NAME on-amitriptyline-induced hypotension in rats. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 121–7.
65. Miller J. Managing antidepressant overdoses. *Emerg Med Serv* 2004; 33: 113–9.
66. Nichol G, McAlister F, Pham B, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2002; 87: 535–43.
67. Sasyniuk BI, Jhamandas V, Valois M. Experimental amitriptyline intoxication: Treatment of cardiac toxicity with sodium bicarbonate. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 1052–59.
68. Trafford JA, Jones RH, Evans R, et al. Haemoperfusion with R- 004 Amberlite resin for treating acute poisoning. *Br. Med. J.* 1977; 2: 1453–6.
69. Pedersen RS. Haemoperfusion in tricyclic antidepressant poisoning. *Lancet* 1980; 19: 154–5.
70. Bek K, Ozkaya O, Mutlu B, et al. Charcoal haemoperfusion in amitriptyline poisoning: experience in 20 children. *Nephrology (Carlton)*. 2008; 13: 193–7.
71. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody. *Fragments. Toxicol Rev.* 2005; 24: 187–94.
72. Heard K, O'Malley GF, Dart RC. Treatment of amitriptyline poisoning with ovine antibody to tricyclic antidepressants. *Lancet* 1999; 354: 1614–5.
73. Heard K, Dart RC, Bogdan G, et al. A preliminary study of tricyclic antidepressant (TCA) ovine FAB for TCA toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44: 275–81.

74. Foulke GE, Albertson TE. QRS interval in tricyclic antidepressant overdose: Inaccuracy as a toxicity indicator in emergency settings. *Ann Emerg Med.* 1987; 16: 160–3.
75. Boehnert MT, Lovejoy FH. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med* 1985; 313: 474–79.
76. Shannon M, Merola J, Lovejoy F. Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med.* 1988; 6: 439–42.
77. Shannon M, Lovejoy FH. Pulmonary consequences of severe tricyclic antidepressant ingestion. *Clin Toxicol* 1987; 25: 443–61.
78. Ellison DW, Pentel PR: Clinical features and consequences of seizures due to cyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1989; 7: 5–10.
79. Unverir P, Atilla R, Karcioğlu O, et al. A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience. *Hum Exp Toxicol.* 2006; 25: 605–12.
80. Arıcı A, Demir Ö, Kaplan Y.C, et al. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen Antidepresan ilaçlarla zehirlenmeler. *Akademik Acil Tıp Dergisi.* 2008; 7: 23–29.
81. Ozkose Z, Ayoglu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. *Hum Exp Toxicol.* 1999; 18: 614–8.
82. Baydin A, Yardan T, Aygun D, et al. Retrospective Evaluation of Emergency Service Patients With Poisoning: A 3-Year Study. *Adv Ther.* 2005; 22: 650–8.
83. Bosch TM, van der Werf TS, Uges DR, et al. Antidepressants self-poisoning and ICU admissions in a university hospital in The Netherlands. *Pharm World Sci* 2000; 22: 92–5.
84. Backman J, Ekman C.J, Alsen M, et al. Use of antidepressants in deliberate self-poisoning. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2003; 38: 684–89.
85. Hawton K, Harriss L, Hall S, et al. Deliberate self-harm in Oxford, 1990–2000: a time of change in patient characteristics. *Psychol Med.* 2003; 33: 987–95.
86. Harrigan RA, Brady WJ. ECG abnormalities tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Emerg Med.* 1999; 17: 387–93.

87. Yavuz S, Aydın S, Zehirlenme olgularının profili. Toksikoloji dergisi 2003; 1: 47–52.
88. Ağın H, Çalkuvar Ş, Balım H, et al. Çocuklarda Trisiklik Antidepresan İntoksikasyonu. Çocuk Dergisi 2004; 4: 46–50.
89. Hulten BA, Healt A. Clinical aspects of tricyclic antidepressant poisoning. Acta Med Scand. 1983; 213: 275–78.
90. Ak A, Köstekçi ŞK, Kaya N, et al. Acil Servise İntihar Davranışı Nedeniyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Forensic Psychiatry. 2004; 1: 25–32.
91. Osvath P, Fekete S. Characteristics of the choice of psychotropic drugs in suicide attempts. Orv Hetil. 2003; 19; 144: 121–4.
92. Graudins A, Dowsett RP, Liddle C. The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. Emerg Med (Fremantle). 2002; 14: 440–6.
93. Tunç MA. İlaç ve ilaç olmayan katı, sıvı, gaz ajanlarla intihar girişiminde bulunan hastaların demografik ve psikiatrik özellikleri. Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, uzmanlık tezi, 2002.
94. Caravati EM, Bossart PJ. Demographic and electrocardiographic factors associated with severe tricyclic antidepressant toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 1991; 29: 31–43.