



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

**LİPOFİLİK İLAÇLARLA OLAN ZEHİRLENMELERDE BODY
MASS İNDEKS (BMI) İNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İLKER KAÇER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. RAMAZAN KÖYLÜ
Klinik Eğitim Sorumlusu

Konya-2017

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

**LİPOFİLİK İLAÇLARLA OLAN ZEHİRENMELEDE BODY
MASS İNDEKS (BMI) İNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İLKER KAÇER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. RAMAZAN KÖYLÜ
Klinik Eğitim Sorumlusu

Konya-2017

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bana Acil Tıp Uzmanlığımı anlatan, mesleğimi sevdiren; bir doktorun nasıl bir yaşam tarzı olmasını gerektiğini örnek yaşamıyla gösteren, bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, her zaman bir abi şefkati ile yaklaşan değerli hocam Doç. Dr. Ramazan KÖYLÜ'ye;

Eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında birikim ve desteklerini esirgemeyen, Acil Tıp Uzmanının ne kadar geniş bir bilgi birikimine sahip olması gerektiğini gösteren Doç. Dr. Nazire Belgin AKILLI hocama;

Acil Tıp Uzmanlığının gelişmesinde, yaygınlaşmasında önemli katkıları olan, bize hedef yol çizen Prof. Dr. Başar CANDER hocama;

Eş kıdemlilerim Dr. Ozan ÖZELBAYKAL, Dr. Vahdet IŞIKOĞLU, Dr. Yakup USLU, Dr. Mevlüt GÜVEN, Dr. Abidin BARAN, Dr. Burak POLAT ve Dr. Nurser MUTLU'ya;

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm acil tıp uzmanlarım ve acil tıp araştırma görevlisi arkadaşlarıma, acil servis hemşireleri, acil tıp teknisyenleri ve diğer tüm acil servis personeline;

Asistanlığımın son yılı ve tezimin hazırlık aşamasında bana elinden gelen desteği veren Dr. Keziban TOSUN' a;

Bugünlere gelmemde, hayatı tanımamda büyük rolü olan ve benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen babam merhum İlhan KAÇER'e;

Beni ben yapan, her zaman yanımda olan, yerine göre abla, yerine göre sırdaş, annem Kezban KAÇER'e;

Hayatımda en büyük kazançlarımdan, varlığı ile her zaman arkamda olan, biricik kardeşim İlayda KAÇER'e;

sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. İlker KAÇER

ÖZET

Amaç: Acil servise lipofilik ilaç zehirlenmesiyle başvuran hastalarda Body Mass İndeks (BMI) inin prognoz üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Gereç ve yöntem: Yaptığımız araştırmada Ocak 2014 - Ağustos 2016 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine lipofilik ilaç zehirlenmesiyle başvuran 202 tane hastanın dosyalarının retrospektif olarak taranması ve bu hastaların BMI'lerinin hesaplanıp prognoz üzerine etkilerinin incelenmesini yaptık.

Bulgular: Ocak 2014 - Ağustos 2016 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi toksikoloji yoğun bakım ünitesinde toplam 5583 hasta takip edildi. Çalışmaya toplam 202 hasta dahil edildi. 202 hastanın 97'si (%48) erkek, 105'i (%52) kadındı. Yaş median (IQR) 32,5 (21) idi. Çalışmaya dahil edilen 202 hastanın 87'si (%43,1) 18-30, 98'i (%48,5) 31-60, 17'si (%8,4) ise 60 yaş üstü idi. 75'i (%37,1) 18-24,9 BMI aralığında, 127'si (%62,9) ≥ 25 BMI aralığında idi. Hastaların 106'sı (% 52,5) organofosfat, 49'u (%24,3) sertralın, 28'i (%13,9) ketiapin, 9'u (%4,5) propranolol, 7'si(%3,5) haloperidol, 2'si (%1) klomipramin, 2'si (%1) lokal anestezi, 1'i (%0,5) bupropion, 1'i (%0,5) lamotrijin, 1'i (%0,5) verapamil içme şikayeti ile başvurdu. BMI açısından yapılan gruplandırmalar arasında yaş, aktif şikayet, hipertansiyon , koroner arter hastalığı, psikiyatrik hastalık , atrial fibrilasyon , atropin ihtiyacı , pralidoksim (PAM) ihtiyacı, mekanik ventilatörde kalma süresi ve yoğun bakımda yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: BMI yüksek olan hastalarda pam ve atropin ihtiyacı, mekanik ventilatörde bağlı kalma süresi, yoğun bakım yatış süreleri daha fazladır. BMI'nin lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde hastaların takibinde prognostik faktör olarak kullanılması düşünülebilir; ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Lipofilik ilaç, body mass indeks, zehirlenme, acil servis.

ABSTRACT

Objective: We planned to investigate the effect of Body Mass Index (BMI) on prognosis in patients presenting with emergency department lipophilic drug poisoning.

Material and method: We conducted retrospective screening of 202 patients' files with lipophilic drug poisoning to the Konya Education and Research Hospital Emergency Department between January 2014 and August 2016 and investigated the effects of BMI on these patients on their prognosis.

Results: Between January 2014 and August 2016, a total of 5583 patients were enrolled in the intensive care unit of the Toxicology Training and Research Hospital of Konya. A total of 202 patients were included in the study. 97 (48%) of the 202 patients were male and 105 (52%) were female. Age median (IQR) was 32.5 (21). Of the 202 patients included in the study, 87 (43.1%) were 18-30, 98 (48.5%) were 31-60, 17 (8.4%) were over 60 years of age. (37,1%) were in the range of 18-24,9 BMI, and 127 (62,9%) were in the range of BMI ≥ 25 . Of the patients, 106 (52.5%) were organophosphate, 49 (24.3%) sertraline, 28 (13.9%) quetiapine, 9 (4.5%) propranolol, 3,5) haloperidol, 2 (1%) clomipramine, 2 (1%) local anesthetic, 1 (0,5%) bupropion, 1 (0,5%) lamotrigine, 1 (0.5%) complained of verapamil drinking. There were statistically significant differences between the groupings in terms of BMI in terms of age, active complaints, hypertension, coronary artery disease, psychiatric disease, atrial fibrillation, atropine requirement, pralidoxime (PAM) requirement, duration of stay in mechanical ventilator. ($p < 0.05$).

Conclusion: Patients with high BMI require pam and atropine, dependence on mechanical ventilation, and intensive care hospitalization. BMI may be considered as a prognostic factor in patients following poisoning with lipophilic drugs; but there is a need for more extensive work in this area.

Key words: Lipophilic drug, body mass index, poisoning, emergency service.

KISALTMALAR

5-HT: Seratonin

ACh: Asetilkolin

AChE: Asetilkolin esteraz

BMI: Body mass indeks

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

GKS: Glaskow koma skalası

KAH: Koroner arter hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KVS: Kardiyovasküler sistem

MSS: Merkezi sinir sistemi

NA: Noradrenalin

OB: Organofosfat Bileşiği

OF: organofosfat

OSS: Otonom sinir sistemi

PAM: Pralidoksim

PChE: Psödokolinesreraz

SChE: Serum asetilkolin esteraz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 İlaçla Zehirlenmelerde Absorbsiyonu Etkileyen Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	3
2.1.1 Molekül büyüklüğü	3
2.1.2 Lipid çözünürlüğü (Lipofilite)	3
2.1.3 İyonizasyon derecesi	3
2.2 Body Mass İndeks (BMI)	4
2.3 Lipofilik İlaçlar	5
2.3.1 Lamotrijin	5
2.3.2 Bupropion	5
2.3.3 Sertralin	6
2.3.4 Verapamil	6
2.3.5 Ketiapin	7
2.3.6 Klomipramin	8
2.3.7 Propranolol	9
2.3.8 Haloperidol	10
2.3.9 Organofosfat Bileşikleri	11
2.3.10 Lokal Anestezikler	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1 Çalışma Populasyonu :	14
3.2 Çalışma Dizaynı :	15
3.3 İstatiksel yöntem :	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR	32
7. SINIRLAMALAR	32
8. KAYNAKLAR	33

TABLÖLAR

Tablo 1. DSÖ'ye göre yetişkinlerde BMI'ne göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması

Tablo 2. Organofosfatlı bileşiklerin değişik organlarda oluşturdukları başlıca belirtiler

Tablo 3. Lokal anestetiklerin sistemik toksik etkileri

Tablo 4. Çalışma dışı kalan vakaların dağılımı

Tablo 5. Hasta popülasyonunun demografik ve klinik karakteristikleri

Tablo 6. Hastaların ilaç gruplarına göre dağılımı

Tablo 7. Hastaların laboratuvar sonuçları

Tablo 8. BMI'ye göre hasta popülasyonunun karşılaştırılması

Tablo 9. BMI'ye göre grupta tüm hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 10. Diğer lipofilik ilaçla zehirlenmelerin dahil edildiği ve BMI'ye göre gruplandırılan hasta popülasyonunun karşılaştırılması

Tablo 11. Diğer lipofilik ilaçla zehirlenmelerin dahil edildiği hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç zehirlenmeleri acil serviste sık rastlanılan, mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksek olan acil durumlardan biridir. Acil servislerde istemli ya da kaza ile oral alım, inhalasyon yada enjeksiyon yoluyla medikal ilaçların yada bir kimyasalın vücuda alınmasına bağlı akut zehirlenmeler sıkça görülür [1].

Akut zehirlenmelere bağlı morbidite ve mortalite doğru tanı ve uygun tedavi ile önemli ölçüde azaltılabilir. Burada prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri hastanın maddeyi alışı ile tedavi arasında geçen süre olup, vakit kaybedilmeden tedaviye başlanmalıdır. Zamanında yapılan toksik ajan uzaklaştırma yöntemleri yaşam kurtarıcıdır [2].

Verapamil, organofosfat bileşikleri, klomipramin, propranolol, bupropion, lamotrijin, sertralin, ketiapin, haloperidol ve lokal anestezikler gibi lipofilik ajanların yağ dokuda yüksek çözünürlüğe sahip olması nedeniyle toksisite durumlarında BMI hesabı prognoz üzerine önemli role sahip olacağını düşünülmektedir [3].

Bunlar göz önüne alındığında lipofilik ilaç zehirlenmelerinde BMI'inin prognoz üzerine etkisinin önemli olabileceği düşünülerek araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Zehirlenme; bir canlı organizmanın herhangi bir ajanla karşılaşarak işlevlerinin bozulmasıdır. Milattan önce 400 yıllarında yazıldığı sanılan Ebers Papirüslerinde pek çok zehirle (Katran ağacı, akonit, opium, kurşun, bakır) ilgili veriler bulunmaktadır [4]. Paracelsus'un ilk kez tanımsal olarak dile getirdiği "her madde zehir özelliği gösterebilir ancak ilaç ile zehri birbirinden ayıran dozudur" tanımı ile aslında birçok maddenin zehirsellik özelliği taşıyabileceği anlaşılmaktadır [5]. Tarihte 'zehirlenme' terimini ilk tanımlayanlar İngilizlerdir. İngiliz literatüründe zehir terimi ilk kez milattan sonra 1230 yıllarında içeriği ölümcül olabilen ilaçları ve ilaç dozlarını tanımlamak için kullanılmıştır [6].

Zehir, akciğerlerden inhalasyonla, vücuda gastrointestinal yolla, göz ve burun mukozasından absorpsiyonla, deriden temas ile, enjeksiyon vb. yollar ile girebilir. Zehirlenmeye yol açan maddeler ilaçlar, bitkisel ve hayvansal toksinler, endüstri ve tarımda kullanılan çeşitli kimyasal maddeler, evlerde temizlik için kullanılan maddeler ve besinlerdir [7].

Akut zehirlenmelere bağlı acil servis başvuruları ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda acil servis başvurularında %0.7 ile %5 arası değişen oranlarda bulunmuştur [1, 8, 9]. 2009 yılı Ulusal Zehir Merkezi verilerine göre, Türkiye'deki en sık görülen akut zehirlenme etkenleri sırasıyla, ilaçlar (analjezik, antidepresan, antihistaminik antihipertansif, anti epileptik vb.), tarım ilaçları ve böcek öldürücüler (organofosfatlı karbamatlı, piretrin grubu vb.), ev içi kimyasallar (çamaşır suyu, lavabo açıcı, kireç çözücüler deterjanlar, naftalin vb.), zehirli gazlar (karbonmonoksit, boğucu gazlar), diğer kimyasallar bitki ve besinler (mantarlar, salon bitkileri, balık, delibal, kayısı çekirdeği, vb.) ve zehirli hayvan ısırma ve sokmaları (akrep, yılan, örümcek, arı vb.)'dir [10].

İlaçla zehirlenmelerde absorpsiyonu etkileyen faktörler: maddenin verilmiş (maruz kalma) yolu, dozu, kimyasal ve fiziksel özellikleridir.

2.1 İlaçla Zehirlenmelerde Absorbsiyonu Etkileyen Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

2.1.1 Molekül büyüklüğü

Moleküllü büyük olan maddelerin absorpsiyon hızı küçük moleküllü maddelere göre daha yavaştır. Membrandaki su porları yaklaşık 4 Å büyüklüğünde olduğundan ancak molekül ağırlığı 100-200 Dalton olan maddelerin geçişine izin verir. İstisna olarak; Membran kapilleri ve böbrek glomerülleri büyük çaplı porlara sahip olduğundan (40 Å) molekül ağırlığı yaklaşık 50 000 olan maddelerin de geçişine izin verir [11].

2.1.2 Lipid çözünürlüğü (Lipofilite)

Lipid /su partiyon katsayısı, maddenin yağda çözünme eğiliminin ölçüsü; yani lipofilitesidir. Maddenin lipid/su partiyon katsayısı ne kadar büyükse; lipid membrandan absorpsiyonu o kadar fazla olur. Suda çözünür, küçük moleküller normal intraselüler su akışını sağlayan su porları (içi su dolu kanallar) aracılığı ile hücre membranını geçerler. Büyük, suda çözünür moleküller membranın lipid kısmından yavaş bir şekilde geçerler. Fazla iyonize olan maddelerin genellikle yağda çözünürlüğü azalır. Bu nedenle membrandan zor geçerler [11].

2.1.3 İyonizasyon derecesi

Maddelerin çoğu zayıf asit veya zayıf baz niteliğindedir Zayıf baz veya zayıf asitlerin sulu ortamda iyonize olma oranları, ortamın pH'sı ve maddenin pKa değeri ile ilgilidir. Bu oran Handerson-Hasselbach denklemi ile saptanır. Noniyonizasyon yüksek ise, lipid çözünürlüğü o kadar fazladır ve membranları kolaylıkla geçer. İyonize madde ise, lipidde az çözünür ve membranlardan zor geçer. Bu ilişkiyi inceleyen pH partiyon teorisi vardır. Bir madde hangi ortamda ne kadar noniyonize formda ise en fazla oradan emilir. Buna göre; bazik maddeler bazik ortamda, asidik maddeler asit ortamda noniyonik olurlar ve fazla emilirler [11].

Lipit çözünürlüğü fazla, küçük moleküllü non-iyonize formdaki maddeler vücut membranlarından etki yerlerine ulaşabilir. Lipofilik ilaçlar vücuda girdikten sonra hızla vücut dokularına dağılırlar. Böbrek ve karaciğerde yüksek yoğunlukta birikirler. Kan-beyin engelini yağda çözünürlüğü yüksek olanlar kolaylıkla geçerler ve bu sebeple merkezi sinir sistemi (MSS) 'ne etkilidirler. Hastanın vücut yapısına, yağ dokusuna göre daha sonrasında yeniden dağılıma uğrayıp 48 güne kadar etkileri uzayabilir [12].

2.2 Body Mass Indeks (BMI)

BMI, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m cinsinden) karesine (BMI=kg/m²) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. BMI vücutta yağ dağılımı hakkında bilgi vermemekte, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ye göre uluslararası obezite sınıflandırması Tablo 1'de verilmiştir [13].

Tablo 1. DSÖ'ye göre yetişkinlerde BMI'ne göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması

Sınıflandırma	BMI(kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00-16.99	16.00-16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00-18.49	17.00-18.49
Normal	18.50-24.99	18.50-22.99
		23.00-24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥25.00	≥25.00
Şişman öncesi (pre-obez)	25.00-29.99	25.00-27.49
		27.50-29.99
Şişman (obez)	≥30.00	≥30.00
Şişman 1. derece	30.00-34.99	30.00-32.49
		32.50-34.99
Şişman 2. derece	35.00-39.99	35.00-37.49
		37.50-39.99
Şişman 3. derece	≥40.00	≥40.00

2.3 Lipofilik İlaçlar

2.3.1 Lamotrijin

Lamotrijin, epilepsi nöbetlerinin tedavisinde kullanılan hem erişkin hem de çocuk hastalarda iyi tolere edilebilen antikonvülsan ilaç olup, feniltiazin türevidir. Temel etkisi sodyum kanalları üzerinedir [14].

Lipofilik özellikte zayıf bir baz olan lamotrijin, oral yolla absorpsiyonu iyidir. Karaciğerden ilk geçiş etkisine uğramaz ve sağlıklı erişkin gönüllülerde saptanan mutlak biyoyararlanımı % 98'dir .

Zehirlenmesinde QRS genişlemesi görülmektedir. 1 saat içinde mide lavajı-aktif kömür uygulanmalıdır. Akut aşırı doz ayarlaması için 24-48 saatliğine kardiyak monitörizasyon yapılabilir. Literatürde resmi bir çalışma olmasa da geniş kompleksli taşikardi de iv sodyum bikarbonat (1-2 mEq/kg) verilebilir. Eliminasyonun artırılması için tekrarlayan dozlarda aktif kömür uygulanabilir [14].

2.3.2 Bupropion

Hem mezolimbik dopaminerjik sistem hem de beyin de locus ceruleusta dopamin ve norepinefrinin geri alımını bloke ederek etki gösteren, depresyon, mevsimsel affektif bozukluk, sigara bırakma tedavisinde kullanılan antidepresandır. Oral alımında hızlı absorbe olur. Yarılanma ömrü yaklaşık 3-4 saat civarındadır [14].

Uykusuzluk ve ağız kuruluğu bupropionun en sık görülen yan etkisi olmakla birlikte; ataksi, epilektik nöbet, ajitasyon, baş ağrısı, kusma, mani, konuşma bozukluğu, intihar düşüncesi, psikoz, bulantı, iştah değişikliği, kilo alma, kilo verme, ışığa duyarlılık, hiperglisemi, hipoglisemi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu, hipokalemi, hipofosfatemi, tremor gibi yan etkiler de görülebilir [14].

Zehirlenme tedavisinde; semptomatik tedavi ile birlikte dekontaminasyon için mide lavajı (12 saat içinde) ve aktif kömür, nöbet kontrolü açısından diazepam veya lorazepam, eliminasyonun artırılması amaçlı tekrarlayan dozlarda aktif kömür uygulanabilir [14].

2.3.3 Sertralin

Sertralin; bir naftilamin bileşği olup, serotonerjik nöronların soma ve uç kısımlarından 5-HT geri emilimini spesifik olarak bloke eder [15].

Gastrointestinal kanaldan yavaşça emilim gösterir. Pik plazma seviyesine 6–8 saatte ulaşır [16]. 26–32 saat arasında eliminasyon yarı ömrü vardır ve kararlı durum konsantrasyonuna 7 günden sonra ulaşılır. Karaciğerde oksidatif metabolizma ile metabolize edilen sertralinin primer metaboliti olan desmetilsertralinin ana ilaca göre dozları üç katına çıkar [17].

Sertralinin antikolinerjik, sedatif veya kardiyovasküler yan etkileri düşük olmasının nedeni adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik veya benzodiyazepin reseptörlerine olan düşük afinitesidir. Bununla beraber sertralinin birçok yan etkisi bulunmaktadır. Bunlardan en sıkıkları gastroentistinal rahatsızlık (bulantı, diyare veya kabızlık), uyku problemleri (insomnia, uyurgezerlik), baş ağrısı, ağız kuruluğu, seksüel disfonksiyondur [14].

Zehirlenme tedavisinde mümkünse 1 saat içinde aktif kömür önerilir. Sertralin tarafından uyarılan seratonin sendromu tedavisinde lorazepam 2 mg iv puşe ve nitrogliserin 2 mg/kg/dk iv infüzyon uygulanabilir. Bunlar dışında semptomatik tedavi ile takip önerilir [14].

2.3.4 Verapamil

Kalsiyum kanal blokerinin koroner dilatörü olarak çıkarılan ilk ilacıdır. Lipofilik bir ilaç olup fenilalkilamin türevidir. %90 oranında mide barsak kanalından absorbe olmaktadır, ancak ilk geçiş etkisine uğradığı için biyoyararlanımı sadece %10-20 arasındadır. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü akut verilikten sonra üç ile altı saattir; kronik tedavi ile 9 saatin üzerine çıkar. Yoğun şekilde karaciğerde metabolize olur [11].

Verapamil zehirlenmelerinde entoksikasyon semptomlarının seyri müdahalenin zamanına, alınan doza ve miyokardın kontraktıl fonksiyon yetisine bağlıdır. Öncelikle kan basıncının düşmesi, şok semptomları, şuur kaybı, I. ve II. dereceden AV blok , komplet AV blok, ektopik ritm, asistoli; sinüs bradikardisi, sinüs durması görülebilir. Hiperprolaktinemi nadiren yapabilir [11, 18].

Verapamilin prospektus bilgilerinde toksisite tedavisinde kalsiyum spesifik bir antidot olarak belirtilir .Verapamile bağlı arteriyal vazodilatasyon ve kardiyojenik şoka bağlı gelişen hipotansiyon dopamin, noradrenalin (NA) , epinefrin veya dobutaminle tedavi edilir [18]. İnsülinle birlikte glukoz tedavisinde insülin düzeyi yükseltilirken glukoz düzeyi normal tutularak insülinin pozitif inotropik etkisinden yararlanılması amaçlanmıştır [19]. Glukagon ve amrinon tedavisinin bradikardi ve hipotansiyon tedavisinde etkin olduğu görülmüştür. Lipid emülsiyonlarının toksisite tedavisinde lipofilik özelliği nedeniyle kullanımı araştırılmıştır ve yapılan hayvan deneylerinde intravenöz lipid emülsiyonuyla standart resüsitasyon yöntemlerinin birlikte kullanımının, ortalama arter basıncı ve yaşam oranını, standart resüsitasyon yöntemlerine göre arttırdığı gösterilmiştir [3, 20].

2.3.5 Ketiapin

Ketiapin, Türkiye'de 2000 yılı içinde piyasaya verilen atipik özellikler gösteren dibenzodiazepin türevi bir antipsikotiktir. Ketiapin serotonin aktivitesini 5-HT1A ve 5-HT2 reseptörleri aracılığıyla antagonize eder, bu ajan düşük affinite ile ayrıca dopamin D1 ve D2 reseptörlerine bağlanarak, beyinde mezolimbik ve mezokortikal bölgelerdeki psikotik etkileri örneğin halüsinasyon ve delüzyonları azaltır. Buna ilaveten, diğer alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik ve histamin H1 reseptörlerine bağlanır [21].

Oral kullanım sonrası iyi emilen ketiapin uygulandıktan yaklaşık 6 saat sonra ketiapin ve N-desalkil ketiapin olarak pik plazma seviyelerine (tmax) ulaşır. Lipofilik olması nedeniyle vücutta yaygın olarak dağılır.

Yan etkilerinden en sık karşılaşılanları; baş ağrısı, ağız kuruluğu, dispepsi postural hipotansiyon, sedasyon, taşikardi, kabızlık, başta hafiflik hissi, kilo alımı ve karaciğer enzimlerinin (ALT) geçici yüksekliğidir [21].

Zehirlenme tedavisinde semptomatik tedavinin yanı sıra 25 mg/kg dan aktif kömür verilebilir. Hipotansiyon gelişirse ilk başta hastayı trendelenburg pozisyonuna alıp izotonik salin infüzyonu ile tedavi denenebilir, eğer dirençli hipotansiyon varsa fenilefrin ve norepinefrin gibi alfa adrenerjik agonistler verilebilir. Alfa adrenerjik etkiyi engellemesi nedeniyle bretilyumdan kaçınılmalıdır [14].

2.3.6 Klomipramin

Çeşitli Avrupa ülkelerinde 1960 sonlarında kullanıma girmiştir [22]. Major trisiklik antidepresanlardan depresyonun farklı alttiplerinin tedavisi için en yaygın kullanılanıdır [23-25]. Nöronal monoamin reuptake i üzerine inhibitör etkisi olan klomipramin terapötik etkinliğini sinaptik aralıkta serbestlenen noradrenalin ve daha önemli olarak seratoninin (5-HT) sinir hücreleri tarafından geri alımını inhibe ederek gösterir.

Oral alımda trisiklik antidepresanlar iyi emilirler. Lipofilik özelliklerinden dolayı tüm vücuda yeterli dağılırlar ve SSS'e rahatlıkla geçerler. Yarılanma ömürleri lipofilik olmaları nedeniyle uzundur. Karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna farklı oranlarda uğradıklarından biyoyararlanımları düşük ve belirsizdir [26].

Zehirlenmeleri durumunda hastalarda öncelikle huzursuzluk hissi ve aşırı bir heyecan gözlenir. Göz bebeklerinde büyüme, taşikardi ve idrar retansiyonu bu belirtileri izler. Ayrıca bazı hastalarda vücut ısısında ve kan basıncında artış görülebilir. Tipik zehirlenme belirtisi EKG'de QRS süresinin 0.10 sn'den büyük olmasıdır. Bu sonuç, normal popülasyonun %25'inde QRS süresi>0.10 sn olduğu için yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Hastada ilaç zehirlenmesinden şüpheleniliyorsa QRS süresinin 0.14 sn'yi geçmesi sıklıkla TSA grubu ilaç zehirlenmesini düşündürmektedir. Disritmi, nöbet, hipotansiyon, koma ve kardiyak arrest daha ağır zehirlenmelerde görülebilir. TSA grubu ilaç zehirlenmelerinde bilinen en yaygın belirti sinüs taşikardisi 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 [27, 28].

Zehirlenmiş her olguda spesifik tedaviden önce destek tedavisine ihtiyaç vardır. Zehirli maddeyi hastanın vücudundan uzaklaştırmak akut zehirlenmelerde öncelikli amaç olmasına rağmen vital bulguların stabilizasyonu da sağlanmalıdır [29]. İpeka şurubu, mide yıkanması, aktif kömür emilimin engellenmesi amacıyla uygulanabilir [30-32]. Hiperventilasyon, alkalinizasyon, hipertonic sodyum klorür , adenozin reseptör blokörleri, lidokain, magnezyum sülfat olumsuz kardiyovasküler etkileri önlemek amaçlı kullanılabilir [33, 34]. Santral sinir sistemi üzerine olan etkilerini engellemek amaçlı diazepam, midazolam, fenitoin, gibi ilaçlar kullanılabilir [35-37]. Ayrıca oldukça lipofilik olduğu için intralipid tedavisi denenebilir [38].

2.3.7 Propranolol

İlk başta 1960'ların ortasında angina pectoris tedavisi için klinik uygulamaya girmiştir. Tam bir beta antagonisttir, intrinsik semptomimetik etkinlik göstermez [39].

Beta-bloker nedenli toksisite, karşımıza nonspesifik semptomlardan kardiyojenik şok tablosuna kadar değişen semptomlarla gelebilirler. Etkileri sıklıkla 1-4 saat içinde ortaya çıkar. Yavaş salımlı beta blokerlerin etkileri ise geç meydana gelebilir. Propranolol toksisitesinin sık görülen bulguları; bradikardi, hipotansiyon, bloklar, ventriküler ritim bozuklukları, asistoli, azalmış kontraktilite, bilincin baskılanması, koma, psikoz, nöbetler ve nadir olarak da bronkospazm ve hipoglisemidir [39].

Yaşamı tehdit edecek miktarda beta blokör ilaç alındıktan sonraki 1 saat içinde mide yıkanır, aktif kömür verilir. Modifiye salıveren tabletlerle oluşan zehirlenmelerde geç dönemde de mide yıkaması önerilir. Semptomatik tedavi, ihtiyaç halinde temel ve ileri yaşam desteği verilir. Varsa nöbet, koma, hipoglisemi ve hiperpotasemi tedavi edilir. Hastalar belirti ve bulgusu olmasa da, beta blokör aldıktan sonra en az 6 saat boyunca izlenmelidir. Hipotansiyonu olan hastada konjestif kalp yetmezliği yok ise 10-20 mL/kg serum fizyolojik infüzyonla verilir. Akciğer ödemi bulguları yönünden sıvı verilen hastalar izlenmelidir. Dopamin hipotansiyonda tek başına sıvı tedavisine yanıt vermiyorsa düşük dozda verilir. Dopamine yanıt alınamazsa adrenalin uygulanır. Hipotansiyonun eşlik edebileceği tüm aritmiler tedavi edilir. Bradikardi atropine yanıt vermiyorsa kalp pili takılmalıdır. EKG'de QRS 0,10 sn den uzunsa, serum fizyolojik ya da % 5'lik dekstroz içinde sodyum bikarbonat uygulanır. Kontrol EKG'de QRS genişlemesi ve hipotansiyon sürüyorsa aynı doz yinelenir. Nabızlı ventriküler taşikardi varsa lidokain ya da amiodaron uygulanır. Tedaviye dirençli bradikardi ve hipotansiyon varsa glukagon veya glukoz/insülin tedavisi verilebilir. IV lipid tedavisi de yükleme dozu %20 lik lipid 1.5 ml/kg IV 15-30 dk, ardından 0,25-0,50 ml/kg/saat infüzyon şeklinde uygulanabilir [14]. Propranolol gibi yağda eriyen ilaçların dağılım oranı yüksek olduğundan tedavide zorlu diürez, hemodiyaliz ve hemoperfüzyon etkisizdir [40, 41].

2.3.8 Haloperidol

Haloperidol deliryumun, bulantı-kusma, ajitasyon tedavisinde, premedikasyonda ve derin sedasyonda kullanılan butirofenon türevi bir nöroleptik ilaçtır. Butirofenonlar 1950'li yılların sonunda Jansen tarafından bulunmuştur [32].

Santral sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri ve daha zayıf olarak noradrenerjik reseptörleri bloke ederler. Haloperidolün α_1 -adrenerjik reseptör bloke etmesine bağlı olarak sedasyon, kas gevşemesi, hipotansiyon ve refleks taşıkardi gibi etkileri oluşur. Ekstrapiramidal yan etkilerin ise nigrositriatal dopaminerjik yolağın innerve ettiği bazal ganglion hücrelerindeki D2 dopaminerjik reseptörlerin blokajına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Güçlü antiemetikler etkileri vardır [42].

Plazma konsantrasyonu oral alımdan 3-6 saat sonra tepe değerine ulaşır ve yarılanma ömrü 13-35 saattir. Gastrointestinal sisteminden iyi emilir ve intramusküler verildiğinde oral kullanımından daha etkindir. Kan-beyin bariyerini kolayca geçer. Karaciğerde %50 ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Uzun plazma yarılanma ömrü nedeniyle tekrarlanan dozlarda dikkat edilmelidir [32].

Nöroleptik malign sendrom bulguları olan kas rijiditesi, ateş, mental durum değişikliği seyrek olarak oluşabilir. QT intervalinde uzama ve "torsade de pointes" oluşabilir. Nöbet riskini arttırabilir [32].

Aşırı doz alımlarda; tekrarlayan dozlarda aktif kömür verilebilir. Hipotansiyon genellikle trendelenburg pozisyonuna alma ve iv sıvı tedavisine yanıt verir. Eğer bunlar yeterli değilse parenteral inotrop başlanabilir (ör: norepinefrin...). Nöbetler genellikle diazepam ve lorazepamla veya fenitoin ve fenobarbitalle tedavi edilebilir. Ayrıca kritik kardiyak aritmilerde iv fenitoin diğer antiraitmiklerle(lidokain gibi) birlikte kullanılabilir. Nöroleptikler genellikle difenhidramin ile müdahale edilmesini gerektiren ekstrapiramidal reaksiyona (örn. distonik reaksiyonlar) neden olur. Bu reaksiyonlar diphenhidramine cevap vermediğinde benztropin mesilat etkili olabilir [14].

2.3.9 Organofosfat Bileşikleri

Tarımsal faaliyetlerin fazla olduğu ülkelerde böcek öldürücü kimyasal maddeler yaygın olarak kullanılır. Organofosfat (OF) içeren böcek öldürücülerin en önemlileri Diazinon, Parathion, Malathion, Orthene ve Chlorpyrifos'tur.

Organofosfat bileşiklerinin çoğu yağda çözünürlüğü yüksek bileşiklerdir. Vücut dokularına hızla dağılırlar. Karaciğer ve böbrekte yüksek yoğunlukta birikirler. Kan-beyin engelini yağda çözünürlüğü yüksek olanlar kolaylıkla geçerler ve bu sebeple MSS'ne etkilidirler [43, 44].

Karbamat ve organofosfat bileşiği (OB) olan ürünler sinir sisteminde asetilkolin esteraz (AChE)'ı baskırlar. AChE'in baskılanması MSS, otonom sinir sisteminde (OSS) ve kas-sinir kavşağında asetilkolin (ACh)'in birikimine yol açar. MSS'de başlangıçtaki aşırı uyarı, otonomik ganglionlarda, parasempatik ve bazı sempatik sinir sonlarında ve somatik sinirlerde kolinerjik sinaptik iletim felci takip eder. Bu durum kolinerjik kriz denilen, merkezi ve periferik klinik bulgularla sonuçlanır. Klinik bulgular alınan ürüne, alınan miktara ve alınış yoluna bağlı olarak değişir [43].

Zehirlenme bulguları genellikle maruziyeti takiben 30 dakika ile 3 saat içinde görülür [44]. Oral alım ile ciddi miktarlardaki alımları takiben 5. dakikada belirtiler başlayabilir ve 15.dakikada ölüm gerçekleşebilirken, az miktardaki cilt maruziyeti hafif şikayetlere yol açabilir. Çoğu durumda görülen ise genelde ilk 8 saatte olmak üzere, ilk 24 saatte hemen hemen vakaların tamamının semptomatik hale gelmesidir. Bununla birlikte yağda çözünürlüğü yüksek bileşikler yağ dokusundan tekrar salınarak tekrarlayan ya da geciken bulgulara sebep olurlar [45].

Tablo 2. Organofosfatlı bileşiklerin değişik organlarda oluşturdukları başlıca belirtiler

Etki yeri:	Belirtileri:
Bronşlar	Bronkokonstriksiyon, dispne, öksürük, bronşiyal sekresyonlarda artış
GİS	İştahsızlık, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, ishal, tenesmus, istem dışı defekasyo

Salgı bezleri	Terleme, aşırı tükürük salınımı
Pupilla	Miyozis
Siliyer organlar	Görme bozukluğu
Mesane	Sık idrar yapma
İskelet kası	Yorgunluk, bitkinlik, fasikülasyon, kramp, istem dışı hareket, paralizi, dispne ve apne
Sempatik gangliyon	Kan basıncında artma
MSS	Baş dönmesi, tinnitus, anksiyete, emosyonel labilite, halüsinasyon, uykusuzluk, sersemlik, ataksi, dizartri, Cheyne-Stokes solunumu, dispne, siyanoz, hipotansiyon, koma
Kardiyovasküler sistem	Bradikardi, kalp debisinde düşme, vazomotor paralizi, ani kalp durması

Dokularda OB ve metabolitlerinin ölçülmesi laboratuvar testi olarak kullanılabilir en güvenilir test olmakla birlikte, erken sonuç alınabilecek bir test özelliği taşımamaktadır. Bu testin dezavantajları; her laboratuvarında yapılamaması ve OB'nin birçoğunun toksik düzeylerinin bilinmemesidir. Diğer bir test sinir dokusunda AChE enzim seviyesinin ölçümü olup, MSS veya sinir doku biyopsisi gerektiren oldukça invazif ve pratik olmayan bir yöntemdir. Ayrıca kişinin bazal AChE seviyesinin bilinmesini de gerektirir [46].

OF ile zehirlenme tedavisinde destekleyici ve semptomatik tedavi ile OF bileşiklerinin emiliminin engellemesi ve atılımının artırılması, anti-kolinergik ilaçlarla anti-muskarinik tedavi, pyridinium oksimlerle asetilkolinesterazın yenilenmesi ve anti nikotinik tedavinin sağlanması amaçlanır. Oksim tedavide önemli yer kaplar. Pralidoksim (PAM) bugün en sık kullanılan oksimdir [47]. Pralidoksim; aktif alandan fosforil grubunu ayırıp AChE'yi tekrar etkin hale getirerek, serbest OF moleküllerini bağlayarak ve normal dozlardaki antikolinergik özelliği ile etki gösterir. Pralidoksimin etkisi nöromusküler kavşakta belirgindir. OF zehirlenmesine bağlı muskarinik bulguları geri çevirmede pralidoksim etkisizdir [12].

2.3.10 Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler; uygulama yerinden uygun konsantrasyonda verildiklerinde başlayarak sinir iletimini geçici bloke eden ajanlardır.

Lokal anestezikler mukozalardan hızla absorbe olurlar ancak sağlam ciltten absorbe olmazlar. Lokal anesteziklerin enjekte edildikleri yerden absorpsiyonunu etkileyen faktörler; enjeksiyonun yeri, total doz, konsantrasyon, solüsyonun pH'sı, yağda eriyebilirliği, dokunun kanlanması ve vazokonstriktör eklenmesidir. Lokal anestezikler plasentayı ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçerler [48, 49].

Lokal anestezik toksisitesi; gerçek veya nispi yüksek doz uygulamasına bağlı olup, ilacın yüksek kan düzeyinin oluşturduğu semptomlar dizisidir. Bu semptomlar özellikle kardiyovasküler sistemi (KVS) ve santral sinir sisteminde (SSS) gözlenir. Lokal anestezinin yüksek kan pik konsantrasyonunda SSS'de ve kardiyovasküler sistemde önce stimülasyon sonra da depresyon fazları birbirini takip eder. Ancak bazen lokal anestezinin kan pik konsantrasyonunun ani yükselmesine bağlı olarak stimülasyon fazı gözlenmeden depresyon fazı gözlenebilir [50]. Depresyon ve stimülasyon döneminde gerek SSS gerekse KVS'de görülebilecek etkiler Tablo 3 'de sunulmuştur.

Tablo 3. Lokal anesteziklerin sistemik toksik etkileri

Santral sinir sistemi	Kardiyovasküler sistem
Stimülasyon Depresyon	Stimülasyon Depresyon
Dil ve dudakta hissizlik Hiperventilasyon	Tasikardi Bradikardi
Metalik tad Depresyon	Hipertansiyon Hipotansiyon
Kulak çınlaması Solunum depresyonu	Miyokard depresyonu
Konusma bozukluğu Bilinç kaybı	Kardiyak arrest
Nistagmus	
Eksitasyon (tonik, klonik)	
Oryantasyon bozukluğu	
Konvülsiyon	

Lokal anestezi toksisitesinde tedavi; öncelikle ilaç enjeksiyonuna son verilmeli ve respiratuar depresyon serabral hipoksi oluşmadan tedavi edilmelidir. Bunun için de; hava yolu açıklığı sağlanarak hasta solutulmalı ve hastaya O₂ verilmeli, hipoksi, hiperkapni ve asidozdan kaçınılmalıdır. Konvülsiyonda; i.v. propofol , barbitürat veya benzodiazepinler uygulanabilir. Eğer kardiyovasküler depresyon gelişmişse kardiyovasküler destek (hastanın Trendelenburg pozisyonuna getirilmesi, i.v. kristalloid verilmesi, iv vazopressör olarak efedrin veya adrenalin ve antikolinergik olarak atropin) sağlanmalıdır. Gerekirse kardiyopulmoner resusitasyon yapılarak, solunum ve dolaşımın sağlanmalıdır. Lokal anesteziğin kardiyak toksisitesinde konvansiyonel yöntemler başarısız kaldığında bildirilmiştir. Bunun için i.v. lipid emülsiyon infüzyonu ile lipid çözünürlüğü fazla olan lokal anesteziğin dokudan uzaklaştırılmasında etkin bir seçenek olabilir [50].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Populasyonu :

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin acil servisine yıllık ortalama 350.000 hasta başvurmaktadır. Acil Tıp Kliniği Toksikoloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde yıllık ortalama 900-1000, Acil Kritik Yoğun Bakım Ünitesi'nde yıllık ortalama 600-700 hasta takip edilmektedir. Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya Alma Kriterleri

- a) Acil servise lipofilik ilaç zehirlenmesi ile başvuran ve acil tıp kliniği toksikoloji yoğun bakım ünitesi veya acil kritik yoğun bakım ünitesine yatış yapıp 48 saatten daha uzun süre izlemi yapılan hastalar
- b) 18 yaş ve üstü hastalar

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- a) 18 yaş altı hastalar
- b) Gebe hastalar
- c) Lipofilik ilaç dışı zehirlenmeler
- d) 48 saatten önce tedavisi tamamlanan ya da kendi isteği ile taburcu edilen hastalar

3.2 Çalışma Dizaynı :

Yapılan araştırmada Ocak 2014 - Ağustos 2016 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine lipofilik ilaç zehirlenmesiyle başvuran hastaların retrospektif olarak incelenmesi planlandı. Bu hastaların Body Mass İndekslerinin hesaplanıp prognoz üzerine etkilerini incelendi. Acil servise zehirlenme başvurusuyla kabul edilen adli takip dosyası açılan lipofilik ilaçlara maruz kalan olguların demografik özellikleri, yaş, cinsiyet, boy ve kilo değerleri, alınan lipofilik ilacın türü, klinik belirti ve bulgular, başvuru anındaki vital bulguları (Glaskow Koma Skalası (GKS), TA, Nabız), acil servise ilaç alımından ne kadar süre sonra başvurduğu ve hemogram (Hmg, Htc, Rdw, Wbc, Nötrofil, Plt) ve biyokimyasal belirteçleri (Glukoz, üre, Kre, Na, K, AST, ALT, Total ve direkt bilirubin, CK) ve venöz kan gazında pH, HCO₃, laktat, pCO₂ düzeyi, değerlendirildi. Yoğun bakımlarda Fakir Hercules marka vücut analiz baskülü kullanılmaktadır. Ağırlık ve boy bilgilerinden kişilerin BMI'leri hesaplandı. BMI, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m cinsinden) karesine (BMI=kg/m²) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. Hastanede yatış süresi ve taburculuk ya da exitus durumları kayıtlardan kontrol edildi.

3.3 İstatiksel yöntem :

Veriler SPSS 15.0 bilgisayar paket programında elektronik ortama aktarılmış ve analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Tanımlayıcı analizde elde edilen sayısal verilerde normal dağılanlar ortalama ± standart sapma, normal dağılmayanlar çeyrekler arası aralık (IQR), nominal veriler ise yüzde kullanılarak verilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında çapraz tablolarda sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için ikili gruplar arasında karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizde p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2014 - Ağustos 2016 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi toksikoloji yoğun bakım ünitesinde toplam 5583 hasta takip edilmiştir. Otomasyon ve dosya bilgileri incelendikten sonra 202'si çalışmaya dahil edildi.

Tablo 4. Çalışma dışı kalan vakaların dağılımı

Dışlama nedeni	N	%
18 yaş altı hastalar	58	1
Gebe olan hastalar	27	0,5
48 saatten önce tedavisi tamamlanan ya da kendi isteği ile taburcu edilen hastalar	279	5
Lipofilik ilaç zehirlenmesi dışı nedenle yatan hastalar	5018	93,5
Toplam	5381	100

202 hastanın 97'si (%48) erkek, 105'i (%52) kadındı. Yaş median (IQR) 32,5 (21) idi. Hastaların demografik verileri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 202 hastanın 87'si (%43,1) 18-30, 98'i (%48,5) 31-60, 17'si (%8,4) ise 60 yaş üstü idi. 75'i (%37,1) 18-24,9 BMI aralığında, 127'si (%62,9) ≥ 25 BMI aralığında idi. Hastaların 4'ü (%2) 3-9 GKS aralığında, 16'sı (% 7,9) 10-12 GKS aralığında, 182'si (%90,1) 13-15 GKS aralığında idi. Hastaların 106'sı (% 52,5) organofosfat, 49'u (%24,3) sertraline, 28'i (%13,9) ketiapin, 9'u (%4,5) propranolol, 7'si (%3,5) haloperidol, 2'si (%1) klomipramin, 2'si (%1) lokal anestezi, 1'i (%0,5) bupropion, 1'i (%0,5) lamotrijin, 1'i (%0,5) verapamil içme şikayeti ile başvurdu. Başvuran 202 hastanın 136'sının aktif şikayeti mevcuttu. Bunların 108'inde bulantı kusma, 2'sinde göğüs ağrısı veya daralma, 24'ünde bilinç bulanıklığı, 30'unda diğer şikayetler mevcuttu.

202 hastanın 22'sinde (%10,9) mekanik ventilasyon ihtiyacı doğmuş olup, hastaların tamamına standart sıvı tedavisi verilmiştir. Sadece 35'inde (%17,3) atropin ihtiyacı, 36'sında (%17,8) PAM ihtiyacı, 3'ünde (%1,5) naloxane veya anexate ihtiyacı, 5'inde (%2,5) diğer tedavi ihtiyacı olmuştur.

Tablo 5. Hasta popülasyonunun demografik ve klinik karakteristikleri

Yaş, yıl, median (IQR)	32,5 (21)
Cinsiyet,n(%)	
Erkek	97 (48)
Kadın	105 (52)
Boy, cm, ortalama ± SD	167,9±9
Kilo, kg, ortalama±SD	72,9±10,5
BMI, kg/m ² , ortalama±SD	25,8±2,8
Diyabetes_mellitus, n(%)	6(3)
Hipertansiyon, n(%)	16(7,9)
KAH, n(%)	7(3,5)
Psikiyatrik_Hastalık, n(%)	31(15,3)
Koah_Veya_Astım, n(%)	8(4)
Diğer_Hastalık, n(%)	23(11,4)
Gks_Aralığı,n(%)	
3-9	4(2)
10-12	16(7,9)
13-15	182(90,1)
Aktif_Şikayet,n(%)	136(67,3)
Bulantı_Kusma,n(%)	108(53,5)
G.Ağrısı_Daralma,n(%)	2(1)
Bilinç_Bulanıklığı,n(%)	24(11,9)
Diğer_Şikayetler,n(%)	30(14,9)
Geliş_Tansiyon, n(%)	
Hipotansiyon	24(11,9)

Normotansiyon	168(83,2)
Hipertansiyon	10(5)
Normal_Ekg, n(%)	166(82,2)
Vent_Eks_Sistol, n(%)	2(1)
Taşikardi_Veya_Bradikardi, n(%)	23(11,4)
A.Fibrilasyon, n(%)	11(5,4)
Diğer_Ekg_Bulgusu, n(%)	8(4)
Standart_Sıvı_Tedavisi, n(%)	202(100)
Atropin_ihtiyacı, n(%)	35(17,3)
Pam_ihtiyacı, n(%)	36(17,8)
Naloxane_Veya_Anexate_ihtiyacı, n(%)	3(1,5)
Entübasyon_Veya_Mekanik_Vent_ihtiyacı,n(%)	22(10,9)
Diğer_Tedaviler, n(%)	5(2,5)
Mv_Kalma_Süresi, median (IQR)	1(0)
Klinik_Sonlanım, n(%)	
Taburcu	189(93,6)
Baska_Kliniğe_Devir	13(6,4)
Ex	0(0)

Tablo 6. Hastaların ilaç gruplarına göre dağılımı

Organofosfat, n(%)	106(52,5)
Sertralin, n(%)	49(24,3)
Ketiapin, n(%)	28(13,9)
Propranolol, n(%)	9(4,5)
Haloperidol, n(%)	7(3,5)
Klomipramin, n(%)	2(1)
Lokal Anestezik, n(%)	2(1)
Bupropion, n(%)	1(0,5)
Lamotrijin, n(%)	1(0,5)
Verapamil, n(%)	1(0,5)

Tablo 7. Hastaların laboratuvar sonuçları

Wbc, $10^3/\text{mm}^3$, median (IQR)	8,6 (3,3)
Wbc_48, $10^3/\text{mm}^3$, ortalama \pm SD	8,1 \pm 2,1
Hb, g/dL, ortalama \pm SD	13,8 \pm 1,9
Hb_48, g/dL, ortalama \pm SD	12,9 \pm 1,8
Plt, $10^3/\text{mm}^3$, median (IQR)	224 (68)
Plt_48, $10^3/\text{mm}^3$, median (IQR)	209 (73)
Troponin, ng/ml , median (IQR)	0 (0,3)
Troponin_48, ng/ml , median (IQR)	0 (0)
Üre, mg/dL, median (IQR)	23 (11)

Üre_48, mg/dL, median (IQR)	18,5 (9)
Kreatinin, mg/dL, ortalama±SD	0,83±0,16
Kreatinin_48, mg/dL, ortalama±SD	0,79±0,14
Na, mEq/L, ortalama±SD	137,7±2,8
Na_48, mEq/L, ortalama±SD	138,2±2,4
K, mEq/L, ortalama±SD	4,1±0,4
K_48, mEq/L, ortalama±SD	3,9±0,3
Ast, U/L, median (IQR)	21 (10)
Ast_48, U/L, median (IQR)	15 (8)
Alt, U/L, median (IQR)	16 (13)
Alt_48 , U/L, median (IQR)	13 (11)
Ph, ortalama±SD	7,37±0,5
Ph_48, ortalama±SD	7,37±0,3
HCO ₃ , mmol/L, ortalama±SD	23,1±3,3
HCO ₃ _48, mmol/L, ortalama±SD	23,8±2,8
Laktat, mmol/L, median (IQR)	1,3 (0,9)
Laktat_48, mmol/L, median (IQR)	1,2 (1)
PCO ₂ , mmHg, ortalama±SD	37,5±9,3
PCO ₂ _48, mmHg, ortalama±SD	38,6±8,3
GKS, median (IQR)	15 (1)
P.Kolinesteraz, median (IQR)	6,5 (3,6)
P.Kolinesteraz_48, median (IQR)	6,6 (2,7)

Çalışmaya alınan hastalar dünya sağlık örgütünün obezite sınıflandırmasındaki BMI'ye göre 18-24,9 arası ve ≥ 25 olarak iki gruba ayrıldı.

Organofosfat zehirlenmesinin de dahil edildiği istatistiksel hesapmalarda BMI 18-24,9 olan grubun 36'sı (17,8) erkek, 39'u (19,3) bayan; BMI ≥ 25 olan grubun ise 61'i (30,2) erkek, 66'sı (32,7) bayandı, anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). BMI açısından yapılan gruplandırmalar arasında aktif şikayet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, psikiyatrik hastalık, atrial fibrilasyon, atropin ihtiyacı, pam ihtiyacı, mekanik ventilatörde kalma süresi, yoğun bakımda yatış süresi, yaş, klinik sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu ($p < 0,05$). Bulantı kusma, diyabetes mellitus, cinsiyet, g. ağrısı veya daralma, bilinç bulanıklığı, diğer şikayetler, koah veya astım, diğer hastalıklar, ventriküler ekstra sistol, taşikardi veya bradikardi, diğer ekg bulguları, naloxane veya anexate ihtiyacı, entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ve diğer tedaviler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). BMI'ye göre hasta popülasyonunun karşılaştırılması Tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8. BMI'ye göre hasta popülasyonunun karşılaştırılması

	BMI 18-24,9	BMI ≥ 25	P değeri
Yaş, yıl, median(IQR)	24 (9)	39 (20)	<0,001
Cinsiyet, n (%)			0,99
Erkek	36 (17,8)	61 (30,2)	
Bayan	39 (19,3)	66 (32,7)	
Diyabetes mellitus, n (%)	0 (0)	6 (100)	0,08
Hipertansiyon, n (%)	0 (0)	16 (100)	0,001
KAH, n (%)	0 (0)	7 (100)	0,04
Psikiyatrik hastalık, n (%)	6 (19,4)	25 (80,6)	0,02
Koah veya astım, n (%)	1 (12,5)	7 (87,5)	0,26
Diğer hastalık, n (%)	5 (21,7)	18 (78,3)	0,10

GKS, median(IQR)	15 (0)	15 (1)	0,21
Aktif şikayet, n (%)	44 (32,4)	92 (67,6)	0,04
Bulantı,kusma, n (%)	34 (31,5)	74 (68,5)	0,07
G.ağrısı, daralma, n (%)	0 (0)	2 (100)	0,53
Bilinç bulanıklığı, n (%)	9 (37,5)	15 (62,5)	0,96
Diğer şikayetler, n (%)	10 (33,3)	20 (66,7)	0,64
Normal ekg, n (%)	70 (42,2)	96 (57,8)	0,001
Vent_eks_sist, n (%)	0 (0)	2 (100)	0,53
Taşikardi veya bradikardi, n (%)	5 (21,7)	18 (78,3)	0,10
A.Fibrilasyon , n (%)	0 (0)	11 (100)	0,008
Diğer ekg bulgusu, n (%)	1 (12,5)	7 (87,5)	0,26
Atropin ihtiyacı , n (%)	7 (20)	28 (80)	0,02
Pam ihtiyacı, n (%)	8 (22,2)	28 (77,8)	0,04
Naloxane veya anexate iht, n(%)	0 (0)	3 (100)	0,29
Entübasyon/mek_vent_iht, n(%)	5 (22,7)	17 (77,3)	0,13
Diğer tedaviler , n (%)	0 (0)	5 (100)	0,16
Mv_kalma_süresi,gün,median(IQR)	0 (0)	0 (0)	0,09
Yb_yatış_süresi, gün, median(IQR)	2 (0)	4 (1)	<0,001
Klinik_sonlanım , n (%)			0,03
Taburcu	74 (36,6)	115 (60,8)	
Devir	1 (0,5)	12 (5,9)	
Ex	0 (0)	0 (0)	

BMI'ye göre yapılan grupta hastalar arasında wbc , hb , PCO2 , troponin , 48. saat üre , 48. saat AST , ALT , 48. saat ALT, değeri bakımından anlamlı fark bulundu (p<0,05). BMI'ye göre grupta tüm hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. BMI'ye göre grupta tüm hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	BMI 18-24,9	BMI ≥25	P değeri
Wbc, 10 ³ /mm ³ , median(IQR)	9,08 (3,01)	8,28 (3,53)	0,01
Wbc_48,10 ³ /mm ³ , ortalama±SD	8,24±1,95	8,08±2,24	0,59
Hb,g/dL, ortalama±SD	14,40±1,82	13,58±1,96	0,004
Hb_48, g/dL, ortalama±SD	13,21±1,78	12,80±1,87	0,12
Kreatinin,mg/dL, ortalama±SD	0,82±0,12	0,83±0,17	0,84
Kreatinin_48,mg/dL, ortalama±SD	0,79±0,15	0,79±0,14	0,95
Na,mEq/L, ortalama±SD	137,76±2,5	137,73±2,98	0,94
Na_48, mEq/L, ortalama±SD	138,37±2,5	138,18±2,47	0,59
K, mEq/L, ortalama±SD	4,08±0,47	4,11±0,42	0,69
K_48, mEq/L, ortalama±SD	3,95±0,35	3,97±0,34	0,70
Ph, ortalama±SD	7,37±0,05	7,37±0,05	0,38
Ph_48, ortalama±SD	7,37±0,03	7,38±0,03	0,37
HCO3, mmol/L, ortalama±SD	22,82±2,92	23,37±3,50	0,25
HCO3_48,mmol/L, ortalama±SD	23,55±2,88	24,02±2,89	0,26
PCO2, mmHg, ortalama±SD	35,13±10,02	39,03±8,64	0,004
PCO2_48, mmHg, ortalama±SD	37,52±8,54	39,31±8,15	0,13
Plt, 10 ³ /mm ³ , median(IQR)	224 (61)	223 (73)	0,45
Plt_48, 10 ³ /mm ³ , median(IQR)	199 (67)	213 (78)	0,40
Troponin, ng/ml, median(IQR)	0,01 (0,04)	0,00 (0,03)	0,009
Troponin_48,ng/ml,median(IQR)	0 (0)	0 (0)	0,42

Üre, mg/dL, median(IQR)	22 (13)	24 (10)	0,16
Üre_48, mg/dL, median(IQR)	18 (8)	19 (10)	0,04
Ast, U/L, median(IQR)	21 (10)	22 (11)	0,79
Ast_48, U/L, median(IQR)	15 (6)	16 (8)	0,01
Alt, U/L, median(IQR)	14 (9)	16 (17)	0,04
Alt_48 , U/L, median(IQR)	12 (7)	15 (12)	<0,001
Laktat, mmol/L, median(IQR)	1,3 (0,9)	1,3 (1)	0,70
Laktat_48, mmol/L, median(IQR)	1,2 (1)	1,29 (1)	0,20
P.Kolinesteraz, median(IQR)	6,7 (2,75)	6,47 (4,56)	0,37
P.Kolinesteraz_48, median (IQR)	6,5 (2,04)	6,7 (3)	0,77

Çalışmaya alınan 202 hastanın 106 (52,5)'sı organofosfat zehirlenmesiydi. Organofosfat zehirlenmesi olan grup çıkarılıp BMI'ye göre tekrar alt grup analizi yapıldı. Organofosfat zehirlenmesinin dahil edilmediği istatistiksel hesapmalarda BMI 18-24,9 olan grubun 18'i (18,8) erkek, 30'u (31,3) bayan; BMI \geq 25 olan grubun ise 18'i (18,8) erkek, 30'u (31,3) bayandı. BMI'ye göre yapılan gruplandırmalar arasında yaş, hastalar psikiyatrik hastalık , yoğun bakımda yatış süresi , klinik sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0,05$). Cinsiyet, aktif şikayet , bulantı kusma, bilinç bulanıklığı, diğer şikayetler, diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, koah veya astım, diğer hastalıklar, ventriküler ekstra sistol, taşikardi veya bradikardi, atrial fibrilasyon, diğer ekg bulgusu, naloxane veya anexate ihtiyacı, entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ve diğer tedaviler bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Mekanik ventilatöre bağlanan hastaların tamamı BMI \geq 25 olan gruptaydı. Tablo 10'da diğer lipofilik ilaçla zehirlenmelerin dahil edildiği ve BMI'ye göre gruplandırılan hasta popülasyonunun karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 10. Diğer lipofilik ilaçla zehirlenmelerin dahil edildiği ve BMI'ye göre gruplandırılan hasta popülasyonunun karşılaştırılması

	BMI 18-24,9	BMI \geq 25	P değeri
Yaş, yıl, median(IQR)	22 (6)	35,5 (13)	<0,001
Cinsiyet, n (%)			1,00
Erkek	18 (18,8)	18 (18,8)	
Bayan	30 (31,3)	30 (31,3)	
Diyabetes mellitus, n (%)	0 (0)	1 (100)	1,00
Hipertansiyon, n (%)	0 (0)	2 (100)	0,49
KAH, n (%)	0 (0)	2 (100)	0,49
Psikiyatrik hastalık, n (%)	5 (22,7)	17 (77,3)	0,004
Koah veya astım , n (%)	0 (0)	3 (100)	0,24
Diğer hastalık , n (%)	5 (55,6)	4 (44,4)	1,00
GKS, median(IQR)	15 (0)	15 (1)	0,09
Aktif şikayet, n (%)	23 (41,8)	32 (58,2)	0,06
Bulantı,kusma, n (%)	19 (43,2)	25 (56,8)	0,21
Bilinç bulanıklığı, n (%)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,71
Diğer şikayetler, n (%)	4 (50)	4 (50)	1,00
Normal ekg, n (%)	45 (52,9)	40 (47,1)	0,19
Vent_eks_sist, n (%)	0 (0)	1 (100)	1,00
Taşikardi veya bradikardi, n (%)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,71
A.Fibrilasyon , n (%)	0 (0)	3 (100)	0,24
Diğer ekg bulgusu, n (%)	1 (33,3)	2 (66,7)	1,00
Naloxane veya anexate iht , n (%)	0 (0)	3 (100)	0,24
Entübasyon/mek_vent_iht , n (%)	0 (0)	4 (100)	0,11

Diğer tedaviler , n (%)	0 (0)	1 (100)	1,00
Yb_yatış_süresi,gün,median(IQR)	2 (0)	3,5 (1)	<0,001
Mekanik_ventilatör_bağlanma,n(%)	0(0)	4(100)	
Klinik_sonlanım , n (%)			0,05
Taburcu	47 (49)	41 (42,7)	
Devir	1 (1)	7 (7,3)	
Ex	0 (0)	0 (0)	

Organofosfat zehirlenmesinin dahil edilmediği laboratuvar sonuçlarında BMI'ye göre gruplandırılan hastalar arasında PCO2 ve 48. saat ALT değerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Tablo 11'de diğer lipofilik ilaçla zehirlenmelerin dahil edildiği hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 11. Diğer lipofilik ilaçla zehirlenmelerin dahil edildiği hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	BMI 18-24,9	BMI ≥ 25	P değeri
Wbc, $10^3/\text{mm}^3$, median(IQR)	9,32 (2,31)	8,91 (2,88)	0,34
Wbc_48, $10^3/\text{mm}^3$,ortalama \pm SD	8,19 \pm 1,63	8,58 \pm 2,55	0,37
Hb,g/dL, ortalama \pm SD	14,06 \pm 1,86	13,35 \pm 2,06	0,08
Hb_48, g/dL, ortalama \pm SD	12,87 \pm 1,73	12,49 \pm 1,95	0,31
Kreatinin, mg/dL, ortalama \pm SD	0,81 \pm 0,12	0,79 \pm 0,18	0,50
Kreatinin_48,mg/dL, ortalama \pm SD	0,77 \pm 0,15	0,76 \pm 0,15	0,58
Na,mEq/L, ortalama \pm SD	137,54 \pm 2,25	137,44 \pm 2,62	0,83
Na_48, mEq/L, ortalama \pm SD	138,25 \pm 2,46	138,19 \pm 2,39	0,90
K, mEq/L, ortalama \pm SD	4,10 \pm 0,47	4,05 \pm 0,35	0,53

K_48, mEq/L, ortalama±SD	3,95±0,34	3,85±,030	0,11
Ph, ortalama±SD	7,37±0,04	7,38±0,05	0,58
Ph_48, ortalama±SD	7,37±0,04	7,39±0,03	0,09
HCO3, mmol/L, ortalama±SD	22,61±3,01	23,01±3,33	0,54
HCO3_48,mmol/L, ortalama±SD	23,50±2,73	23,50±2,83	0,99
PCO2, mmHg, ortalama±SD	34,23±10,21	38,82±10,03	0,02
PCO2_48, mmHg, ortalama±SD	36,65±8,41	37,72±8,31	0,53
Plt, 10 ³ /mm ³ , median(IQR)	232 (63)	237 (54)	0,70
Plt_48, 10 ³ /mm ³ , median(IQR)	198 (72)	223 (65)	0,06
Troponin, ng/ml, median(IQR)	0,01 (0,03)	0,00 (0,03)	0,17
Troponin_48,ng/ml,median(IQR)	0,00 (0)	0,00 (0)	0,90
Üre, mg/dL, median(IQR)	19,5 (10)	23 (11)	0,35
Üre_48, mg/dL, median(IQR)	15,5 (7)	17 (8)	0,29
Ast, U/L, median(IQR)	20,5 (9)	20 (10)	0,90
Ast_48, U/L, median(IQR)	15 (7)	15 (8)	0,25
Alt, U/L, median(IQR)	13,5 (8)	16 (17)	0,19
Alt_48, U/L, median(IQR)	11 (8)	13 (13)	0,04
Laktat, mmol/L, median(IQR)	1,3 (0,8)	1,2 (0,8)	0,61
Laktat_48, mmol/L, median(IQR)	1,2 (1)	1,2 (0)	0,48

5. TARTIŞMA

Bu çalışma lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde BMI'nin prognoz üzerine etkisi araştıran retrospektif kohort çalışmasıdır.

Zehirlenme; bir canlı organizmanın herhangi bir ajanla karşılaşarak işlevlerinin bozulmasıdır. İlaç zehirlenmeleri acil serviste sık rastlanılan, mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksek olan acil durumlardan biridir. Akut zehirlenmelere bağlı acil servis başvuruları ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda acil servis başvurularında %0.7 ile %5 arası değişen oranlarda bulunmuştur [1, 8, 9].

Bir kişinin vücut kompozisyonunu belirlemek için yaygın olarak kullanılan doğrudan ölçümler arasında sualtında tartım, cilt katlama ölçümü, biyoelektrik impedans analizi ve çift enerjili röntgen absorptiometrisi bulunmaktadır. Bu doğrudan metodolojiler kullanışlı olmasına rağmen, çoğu sağlık personeli için kolaylıkla uygulanabilir değildir. Bu sebeple vücut kompozisyonunu değerlendirmek için geliştirilen dolaylı ölçümler, hastanın boy, vücut ağırlığı ve cinsiyet gibi niteliklerine dayanır. BMI, vücut yüzey alanı, ideal vücut ağırlığı, yağsız vücut ağırlığı ve yeni tarif edilen normal ağırlık farmakokinetik çalışmalar ve klinik pratikte sık kullanılan ağırlık ve boyut tanımlayıcılarıdır. BMI, toplam vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünerek (yani kg / m^2) hesaplanır. Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Dünya Sağlık Örgütü tanımlarını kullanarak normal, aşırı kilolu, obez, morbid obez tanımlamaları yapılsa da bu tanımlamalar Asya veya Pasifik adaları popülasyonları için pek uygun olmayabilir [51, 52]. Biz çalışmamızda, obez ve non-obez hastaların klinik seyirlerini karşılaştırdık ve BMI'yi kullanarak iki grubu ayırt ettik.

İlaçla zehirlenmelerde ilacın vücudun çeşitli dokularına dağılımı; moleküler büyüklük, iyonlaşma derecesi, lipid çözünürlüğü ve biyolojik zarlara geçme kabiliyeti gibi ilacın fizyokimyasal özellikleriyle ilgili olan birkaç faktöre bağlıdır [53]. Lipofilik özelliği yüksek olan ilaçlarla olan zehirlenmelerde ilaçlar karaciğer, böbrek ve yağ dokuda daha fazla birikmektedirler. Sonrasında redistribüsyon ile tekrar dağılıma uğrayacağından hastalarda daha fazla yan etkileri olabilmektedir. Buradan hareketle ilaç etkileri de hastanın kilosuna oranla farklı etkilerde etkili olabilmektedir. Farklı hastaların kilosu aynı olsa da boyları farklı olabilir. Buna bağlı olarak yağ miktarları da farklı olabileceği için , BMI lipofilitesi yüksek ilaç intoksikasyonlarında hasta takibinde önemli düzeyde etkili olabilmektedir.

Koo Young Jung ve ark. yapmış olduğu çalışmada obez ($BMI \geq 25$) olan hastalarda yüksek lipofilik ilaç grubunda mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım gereksinimi ve toplam yatış süresi daha uzun olduğunu, özellikle organofosfat zehirlenmesinde yüksek BMI'nin kötü bir seyir ile önemli derecede ilişkili olduğunu bulmuşlardır [51]. Yusuke Sasabuchi ve ark. da yapmış olduğu çalışmada obez hastaların yoğun bakım ünitesi ve hastanede toplam yatış sürelerinin daha uzun olduğunu bulmuşlardır [54]. Bizim çalışmamızda da organofosfat zehirlenmelerinin dahil edildiği ve edilmediği gruplarda BMI'ye göre obez olarak kabul edilen hastaların mekanik ventilatörde kalma sürelerinin ve yoğun bakımda yatma sürelerinin daha uzun olduğu tespit edildi. Obez olan hastalar ile bu iki parametre arasında anlamlı düzeyde fark bulundu ($p < 0,05$).

Y. Sasabuchi ve ark. yapmış olduğu çalışmada daha yüksek BMI'li hastalarda daha düşük bir mortalite oranının gözlemlendiği bulmuşlardır [54]. Ayrıca O'Brien ve ark.'nın mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yüksek BMI'li hastaların daha yüksek mortalite oranına sahip olduğunu bildirdikleri çalışmaları olmakla birlikte; yüksek BMI ve mortalitenin birbirinden ilişkisiz olduğunu bildirdikleri çalışmaları da bulunmaktadır [55-57]. Kumar ve ark. çalışmalarında mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yüksek BMI'li hastaların daha yüksek mortalite oranına sahip olduğunu bulmuşlardır [58]. Ayrıca Pickkers ve ark. ile Tremblay ve ark. düşük kilolu kişilerin yoğun bakım ünitesindeki normal ağırlıklı kişilere göre daha yüksek bir mortaliteye sahip olduğunu bulmuşlardır [59, 60]. Garrouste ve ark. ile Barba ve ark.'nın da benzer olarak; düşük kilolu kişilerin yoğun bakım ünitesindeki normal ağırlıklı kişilere göre daha yüksek bir mortaliteye sahip olduğuna dair çalışmaları bulunmaktadır [61, 62]. Bu durumu ; mekanik ventilasyonun akciğerde inflamatuvar sitokinlerinde artışa neden olabilmesine, yağ dokusunun interlökin-10 ve leptin gibi anti-inflamatuvar adipokinleri salgılayarak koruyucu bir rol oynamasına, obez hastaların hastalıklarının şiddetinden ziyade kötü vital durum nedeniyle daha önce entübe edilebilmesine, obez hastaların normal hastalara oranla daha dikkatli gözlemlenip tedavi edilebilmesine, zayıf hastaların daha az yağ dokusuna sahip olması nedeniyle yüksek derecede katabolik durumu daha az tolere edebilmelerine, bazı popülasyonların farklı bir yağ dağılım örneğine sahip olabilip düşük BMI düzeylerinde bile, merkezi obeziteye daha yatkın olabilmesine bağlamaktadırlar. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbiri ex olmadığı için mortalite ile ilgili anlamlı fark olup olmadığı tespit edilememiştir.

Serum asetilkolinesteraz (SChE) aktivitesi genellikle organofosfat intoksikasyonlarında kullanılan bir parametredir. Literatürde zehirlenme şiddeti ile plazma kolinesteraz seviyesi arasındaki ilişki üzerine birçok tartışmalı rapor vardır [63]. Koo Young Jung ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, organofosfat zehirlenmelerinde SChE düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiş fakat prognozda anlamlı iyileşme yada kötüleşme saptanmamıştır [51]. Psödokolinesreraz (PChE), düzeylerinin saptanması daha ucuz ve daha kolay olmasından ötürü tercih edilmektedir. Aygün ve ark. çalışmalarında PChE düzeyindeki düşüşün tanısız olduğu ancak zehirlenmenin klinik şiddeti ile korele olmadığı gösterilmesine rağmen zehirlenmenin şiddeti ve PChE düzeyindeki azalma birçok durumda ilişkilendirilmektedir [63]. Rehiman ve ark. ile Açıkalın ve ark. çalışmalarında düşük PChE düzeyleri ile mortalite, kötü prognoz ve uzun süre hastanede kalma süresi arasında korelasyon bildirmiştir [64, 65]. Bizim çalışmamızda , normal grupta veya obez hasta grubunda PChE düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

A. Akalın ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada organofosfat zehirlenmesi ile gelen hastalarda düşük GKS li hastaların daha uzun süre hastanede yattığını; GKS, p.kolinesteraz, kreatinin gibi değerlerin bağımsız prediktif değer olduğunu ; diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, koroner arter hastalıkları, kardiyak aritmiler (a. Fibrilasyon vs.) ve komorbiditeleri olan hastaların daha fazla atropin ve PAM ihtiyacı olduğunu bulmuşlar [65]. Bizim çalışmamızda organofosfat zehirlenmelerinin dahil edildiği gruptaki hastaların obez olanlarında; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, a. Fibrilasyon öykülerinin diğer gruplara oranla daha fazla olduğu ve daha fazla atropin ile PAM ihtiyacı geliştiği tespit edildi ($p<0,05$). Yine bu hasta grubunda olmak ile GKS, p.kolinesteraz düzeyi, diyabetes mellitus öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

M. Yaegashi ve ark. yaptıkları çalışmada obez hastaların ara bakım kurumlarına daha fazla ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir [66]. James M. ve ark. ise yapmış oldukları çalışmada hastalık şiddeti ve komorbiditeler de dahil olmak üzere geleneksel risk ayarlama yöntemlerini kullanarak, BMI kategorisi ile ekstübasyon ve ara bakım kurumuna devir veya ölüm riski arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır [57]. Bizim çalışmamızda organofosfat zehirlenmelerinin dahil edildiği ve edilmediği gruplardaki hastaların BMI ile klinik sonlanımı açısından anlamlı fark bulundu ($p <0,05$).

Güncel literatürde obez olan hastalarda psikiyatrik hastalığın daha fazla görüldüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır [67, 68]. Bizim çalışmamızda da hastaların BMI'ye göre obez olan grupta psikiyatrik hastalık geçişinin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Güncel literatürde lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde BMI'ye göre obez olan grubun daha fazla aktif şikayeti olduğuna dair net bir veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda organofosfat zehirlenmelerinin dahil edildiği gruplar içerisinde obez olan hastalarda aktif şikayet varlığının daha fazla olduğuna dair verilere ulaşılmıştır ($p<0,05$).

Güncel literatürde lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde BMI ve yaş arasındaki bağlantı ile ilgili net bir veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda yüksek BMI ile yaş arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Güncel literatürde lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde BMI ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiye dair net bir veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda organofosfat zehirlenmelerinin dahil edildiği gruptaki hastalarda yüksek BMI ile wbc, hb, PCO₂, troponin, alt, 48. saat alt, 48. saat ast, 48. saat üre değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edildi ; yine organofosfat zehirlenmelerinin dahil edilmediği gruptaki hastalarda yüksek BMI ile PCO₂, ve 48. saat alt değeri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Organofosfat grubu ilaçlarla olan zehirlenmeler dışlandığında yapılan değerlendirmede, mekanik ventilatöre bağlanan hastaların tamamı BMI \geq 25 olan gruptaydı. Hasta popülasyonunun daha fazla olduğu çalışmalarda daha verimli sonuçlar elde edilebilir.

Organofosfat zehirlenmelerinde dahil edildiği grupta olan hastaların mekanik ventilatörde kalma sürelerine dair veriler incelendiğinde; mekanik ventilatörde kalma süresi ile BMI'ye göre olan gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p:0,09$). p değeri yeterli anlamlılık düzeyine ulaşmasa da, yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla mekanik ventilatörde kalma süresinin anlamlı olup olmadığı araştırılabilir.

Bir hastanın BMI'sinin incelenmesi, hekimlerin klinik seyrini öngörmeye ve lipofilik ilaçlarla zehirlenen hastaların yeniden değerlendirilmesinde kılavuz olmasını sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

Organofosfat zehirlenmesinin dahil edildiği grupta BMI yüksek olan hastalarda PAM ve atropin ihtiyacı, mekanik ventilatörde bağlı kalma süresi, yoğun bakım yatış süreleri daha fazladır. BMI yüksek hastalarda aktif şikayet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, psikiyatrik hastalık, atrial fibrilasyon daha fazla görüldü, BMI yüksek olan grubun klinik sonlanımı daha kötüydü.

Organofosfat zehirlenmesinin dahil edilmediği grupta BMI yüksek olan hastalarda yoğun bakım yatış süreleri daha fazladır. BMI yüksek hastalarda psikiyatrik hastalık daha fazla görüldü. BMI yüksek olan grubun klinik sonlanımı daha kötüydü.

Lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde BMI'nin hastaların takibinde prognostik faktör olarak kullanılması düşünülebilir; ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SINIRLAMALAR

Çalışmamız kapsamlı olarak lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde BMI'nin prognoz üzerine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeniyle tüm hastaların verilerine sınırlı düzeyde ulaşılmış olup vaka sayısı olarak sınırlı kalmıştır.

Çalışmamızda hastaların boyu ve kilosuna göre BMI hesaplandı. Fakat obeziteyi doğru bir şekilde ölçmek için vücut yağ analizörü kullanılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bupropion, lamotrijin, verapamil, klomipramin, lokal anestezi zehirlenmesi ile başvuran hasta sayılarının yeterli olmaması, organofosfat grubu ilaç zehirlenmelerinin hasta popülasyonunun çoğunluğunu oluşturması (%52,5) gibi sebepler verilerin tek ilaç grubuna aitmiş gibi değerlendirilmesine neden olabileceğinden, daha fazla hastanın dahil edildiği ve her ilaç grubunda yeterli sayıda hastanın bulunduğu çalışmalar ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir

8. KAYNAKLAR

1. Özköse, Z. and F. Ayoğlu, *Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey*. Human & experimental toxicology, 1999. **18**(10): p. 614-618.
2. Mert, E., et al., *Acil servise başvuran akut zehirlenme olgularının değerlendirilmesi*. Akademik Acil Tıp Dergisi, 2006. **4**: p. 14-9.
3. Kayıpmaz, A.E., B. Gülalp, and S. Benli, *Lipofilik Ajan Toksisitesinde Yeni Ufuklar*. Journal of Academic Emergency Medicine/Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi, 2011. **10**(2).
4. Karabulut, N., Z. Çelik, and C. Atalay, *Artvin Devlet Hastanesine Başvuran Zehirlenme Olgularının Retrospektif Analizi*. The Eurasian Journal of Medicine, 2007. **39**.
5. Rendell, M., D. McGrane, and M. Cuesta, *Fatal compulsive water drinking*. Jama, 1978. **240**(23): p. 2557-2559.
6. Yılmaz, A., et al., *Acil serviste akut zehirlenmelerin retrospektif analizi*. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 2006. **28**: p. 21-6.
7. Rodgers, G. and N. Matyunas, *Poisonings: drugs, chemicals and plants*. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: p. 2363-74.
8. Tüfekçi, I.B., A. Curgunlu, and F. Şirin, *Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul*. Human & experimental toxicology, 2004. **23**(7): p. 347-351.
9. Goksu, S., et al., *Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey*. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology, 2002. **40**(7): p. 833-837.
10. Bakanlığı, T.S., *Refik saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı*. Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri, Bitkilerle Zehirlenmeler, 2007. **712**: p. 171-3.
11. Kayaalp, O. and T. Uzbay, *İlaç Kötiye Kullanımı ve İlaç Bağımlılığı, Akılcı Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji 13. baskı. 2. 2012, Cilt*.
12. Karalliedde, L., *Organophosphorus poisoning and anaesthesia*. Anaesthesia, 1999. **54**(11): p. 1073-1088.
13. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000: World Health Organization.
14. Leikin, J.B. and F.P. Paloucek, *Poisoning and toxicology handbook*. 2015: CRC Press.
15. Heym, J. and B.K. Koe, *Pharmacology of sertraline: a review*. The Journal of clinical psychiatry, 1988.
16. Warrington, S., *Clinical implications of the pharmacology of sertraline*. International clinical psychopharmacology, 1991. **6**: p. 11-22.
17. Hiemke, C. and S. Härtter, *Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors*. Pharmacology & therapeutics, 2000. **85**(1): p. 11-28.

18. Katzung, B., S. Masters, and A. Trevor, *Agents used in cardiac arrhythmias*. Basic and Clinical Pharmacology. 11th ed. Columbus, OH: Mc Graw Hill, 2009: p. 225-249.
19. Megarbane, B., S. Karyo, and F.J. Baud, *The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and β -blocker poisoning*. Toxicological reviews, 2004. **23**(4): p. 215-222.
20. Tuncok, Y., et al., *The effects of amrinone and glucagon on verapamil-induced cardiovascular toxicity in anaesthetized rats*. International journal of experimental pathology, 1996. **77**(5): p. 207-212.
21. Gunasekara, N.S. and C.M. Spencer, *Quetiapine*. CNS drugs, 1998. **9**(4): p. 325-340.
22. Trimble, M.R., *Worldwide use of clomipramine*. The Journal of clinical psychiatry, 1990. **51**: p. 51-4; discussion 55-8.
23. Baselt, R. and R. Cravey, *Tetrahydrocannabinol*. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Foster City: Chemical Toxicology Institute, 1995: p. 713-7.
24. Dubois, J., et al., *Measurement of clomipramine, N-desmethyl-clomipramine, imipramine, and dehydroimipramine in biological fluids by selective ion monitoring, and pharmacokinetics of clomipramine*. Clinical chemistry, 1976. **22**(6): p. 892-897.
25. McIntyre, I.M., et al., *Postmortem clomipramine: therapeutic or toxic concentrations?* Journal of Forensic Science, 1994. **39**(2): p. 486-493.
26. Finkel, R., M.A. Clark, and L.X. Cubeddu, *Pharmacology*. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
27. Haddad, L.M. and J.F. Winchester, *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 1983: WB Saunders company.
28. Bradberry, S.M., et al., *Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning*. Toxicological reviews, 2005. **24**(3): p. 195-204.
29. Locket, S., *Clinical toxicology. V. Evaluation of various forms of treatment administered in poisoning*. The Practitioner, 1973. **210**(259): p. 709-714.
30. ERAY, O. and Y. TUNÇOK, *Zehirlenen Hastaya Yaklaşım: Akut Zehirlenmelerde Hastaya Acil Yaklaşımında Yenilikler*. Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology Special Topics, 2003. **1**(1): p. 36-40.
31. Rodgers, G.C. and N.J. Matyunas, *Gastrointestinal decontamination for acute poisoning*. Pediatric clinics of North America, 1986. **33**(2): p. 261-285.
32. Kayaalp, O., *Tıbbi Farmakoloji Rasyonel Tedavi Yönünden*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1989. **11**: p. 1000-1100.
33. McCabe, J.L., et al., *Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation*. Annals of emergency medicine, 1998. **32**(3): p. 329-333.
34. Rudorfer, M.V. and W.Z. Potter, *Metabolism of tricyclic antidepressants*. Cellular and molecular neurobiology, 1999. **19**(3): p. 373-409.

35. Kalkan, S., et al., *Do Adenosine Receptors Play a Role in Amitriptyline-Induced Cardiovascular Toxicity in Rats?* Journal of Toxicology: Clinical Toxicology, 2004. **42**(7): p. 945-954.
36. Miller, J., *Managing antidepressant overdoses*. Emergency medical services, 2004. **33**(10): p. 113-119.
37. Sasyniuk, B.I., V. Jhamandas, and M. Valois, *Experimental amitriptyline intoxication: treatment of cardiac toxicity with sodium bicarbonate*. Annals of emergency medicine, 1986. **15**(9): p. 1052-1059.
38. Blaber, M.S., et al., "*Lipid rescue*" for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. The Journal of emergency medicine, 2012. **43**(3): p. 465-467.
39. SO, K., *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Onuncu baskı, 2002: p. 549-53.
40. Wax, P.M., et al., *β -blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management*. Clinical Toxicology, 2005. **43**(3): p. 131-146.
41. Olson, K.R., I.B. Anderson, and N.L. Benowitz, *Poisoning & drug overdose*. 2007.
42. Lim, B., T. Pavy, and G. Lumsden, *The antiemetic and sympathomimetic effects of droperidol in the day surgery patient*. Anaesthesia and intensive care, 1999. **27**(4): p. 371.
43. Robey, W. and W. Meggs, *Insecticides, herbicides, rodenticides*. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2004.
44. Joshi, S., B. Biswas, and G. Malla, *Management of organophosphorus poisoning*. Update in Anaesthesia, 2005. **19**(1): p. 1-2.
45. Kara, I.H., et al., *Sociodemographic, clinical, and laboratory features of cases of organic phosphorus intoxication who attended the Emergency Department in the Southeast Anatolian Region of Turkey*. Environmental research, 2002. **88**(2): p. 82-88.
46. Kwong, T.C., *Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology*. Therapeutic drug monitoring, 2002. **24**(1): p. 144-149.
47. Choi, P.T., L. Quinonez, and D. Cook, *Acute organophosphate insecticide poisoning*. Clinical Intensive Care, 1995. **6**(5): p. 228-235.
48. Morgan, G.E., et al., *Regional Anesthesia&Pain Management, Clinical Anesthesiology*. 2002, Los Angeles: The McGraw-Hill Companies.
49. Kayhan, Z., *Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3. Baskı*. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004: p. 97-99.
50. Kohane, D.S., et al., *A re-examination of tetrodotoxin for prolonged duration local anesthesia*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1998. **89**(1): p. 119-131.
51. Lee, D.H., et al., *Body mass index as a prognostic factor in organophosphate-poisoned patients*. The American journal of emergency medicine, 2014. **32**(7): p. 693-696.

52. Inoue, S., et al., *WHO Western Pacific Region. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*. Health Communications Australia, 2000.
53. Boushey, H.A. and B.G. Katzung, *Drugs used in asthma*. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. New York: Mcgraw Hill, 2007.
54. Sasabuchi, Y., et al., *The dose-response relationship between body mass index and mortality in subjects admitted to the ICU with and without mechanical ventilation*. Respiratory care, 2015. **60**(7): p. 983-991.
55. O'Brien Jr, J.M., et al., *Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury*. Critical care medicine, 2006. **34**(3): p. 738.
56. O'Brien, J.M., et al., *Excess body weight is not independently associated with outcome in mechanically ventilated patients with acute lung injury*. Annals of internal medicine, 2004. **140**(5): p. 338-345.
57. O'Brien Jr, J.M., et al., *The association between body mass index, processes of care, and outcomes from mechanical ventilation: a prospective cohort study*. Critical care medicine, 2012. **40**(5): p. 1456-1463.
58. Kumar, G., et al., *Outcomes of morbidly obese patients receiving invasive mechanical ventilation: a nationwide analysis*. CHEST Journal, 2013. **144**(1): p. 48-54.
59. Pickkers, P., et al., *Body mass index is associated with hospital mortality in critically ill patients: an observational cohort study*. Critical care medicine, 2013. **41**(8): p. 1878-1883.
60. Tremblay, A. and V. Bandi, *Impact of body mass index on outcomes following critical care*. CHEST Journal, 2003. **123**(4): p. 1202-1207.
61. Garrouste-Orgeas, M., et al., *Body mass index*. Intensive care medicine, 2004. **30**(3): p. 437-443.
62. Barba, C., et al., *Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies*. The lancet, 2004. **363**(9403): p. 157.
63. Aygun, D., et al., *Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning*. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology, 2002. **40**(7): p. 903-910.
64. Rehiman, S., S. Lohani, and M. Bhattarai, *Correlation of serum cholinesterase level, clinical score at presentation and severity of organophosphorous poisoning*. 2008.
65. Acikalin, A., et al., *Prognostic factors determining morbidity and mortality in organophosphate poisoning*. Pakistan journal of medical sciences, 2017. **33**(3): p. 534.
66. Yaegashi, M., et al., *Outcome of morbid obesity in the intensive care unit*. Journal of Intensive Care Medicine, 2005. **20**(3): p. 147-154.
67. Preljevic, V.T., et al., *Psychiatric disorders, body mass index and C-reactive protein in dialysis patients*. General hospital psychiatry, 2011. **33**(5): p. 454-461.

68. Hartwig, F.P., et al., *Body mass index and psychiatric disorders: a Mendelian randomization study*. Scientific reports, 2016. **6**.

