

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
KISALTMALAR	3
TABLolar	4
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
MATERYAL VE METOD	37
BULGULAR	39
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR	56
ÖZET	57
ABSTRACT	59
KAYNAKLAR	61

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Ali TAŞ, Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, Prof Dr. Celal DEVECİOĞLU, Prof Dr. Aydın ECE, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof Dr. M. Fuat GÜRKAN, Doç. Dr. Ahmet YARAMIŞ, Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK, Doç. Dr. M. KERVANCIOĞLU, Doç. Dr. Selehattin KATAR Yrd. Doç. Dr. Sultan MENTEŞ ECER, Yrd. Doç. Dr. M. Nuri ÖZBEK, Yrd. Doç. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇİOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Fatma ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa TAŞKESEN'e şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez hocam Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK'A ve tezimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi aşamasında bilgilerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Fatma ÇELİK'E en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bunun yanında, tezimin hazırlanmasında katkıda bulunan eşim Dr. Nilüfer OKUR'A Kardeşim Mehmet'e ve Dr. Emin GÜNEL'E mesai ve nöbetlerde birçok şeyi paylaştığım diğer tüm doktor arkadaşlarıma ve ayrıca kliniğimizin hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Dr. Nurettin OKUR
Diyarbakır-2008

(KISALTMALAR)

DEÜTF	: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
AV	: Atriyoventriküler
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
EKG	: Elektro Kardiyo Grafi
TSA	: Trisiklik Antidepresanlar
FPI	: Florans Polarizasyon İmmunessey
IV	: İntravenöz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
DMI	: Desmetil İmipramin
L-NAME	: N-Nitro-L Arginin Metil Ester
MG/KG	: Miligram/Kilogram
GKS	: Glaskow Koma Skalası
SVT	: Supra Ventriküler Taşikardi
VT	: Ventriküler Taşikardi
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
MDAC	: Multi Doz Aktif Kömür

TABLÖLER

	Sayfa
Tablo-1 : Toksik Sendromlar	18
Tablo-2 : Zehirlenmelerde Uygulanacak Tedavi Şeması	19
Tablo-3 : Zorlu Diürezin Faydalı Olduğu Toksik Maddeler	25
Tablo-4 : İdrar pH'sının Değiştirildiği İntoksikasyonlar	26
Tablo-5 : Diyalizle Uzaklaştırılabilen Maddeler	27
Tablo-6 : Çeşitli Zehirlenmelerde Kullanılan Antidotlar	28
Tablo-7 : İlaç Alım Nedenlerinin Yaşa Ve Cinse Göre Dağılımı	41

ŞEKİL VE GRAFİKLER

	Sayfa
Şekil 1 : Amitriplinin Kimyasal Yapısı	11
Grafik 1 : Cinsiyet Dağılımı	39
Grafik 2 : Yaş Gruplarının Dağılımı	39
Grafik 3 : Yaşadığı Merkez	40
Grafik 4 : Yaşadığı İl	40
Grafik 5 : Etiyoloji İlaç Alım Nedenleri	41
Grafik 6 : İlacın Temin Edilme Yöntemi	41
Grafik 7 : Sağlık Kuruluna Başvurma Süresi	42
Grafik 8 : İlk Başvurulan Sağlık Kuruluşu	42
Grafik 9 : İl Sağlık Kuruluşunda Yapılan Müdahale	43
Grafik 10 : Alınan İlaç Dozu	43
Grafik 11 : Başvuru Sırasında İlk Şikâyet	44
Grafik 12 : Glaskow Koma Skalası	44
Grafik 13 : Klinik Bulgular	45
Grafik 14 : Aritmilerin Dağılımı	45
Grafik 15 : Klinikte Uygulanan Tedavi	46
Grafik 16 : Prognoz	47

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk defa 1957 yılında piyasaya çıkan antidepresanlar, çağımızın hastalığı olan depresyon tedavisinde önemli bir boşluğu doldurmuştur. Bu ilaçlar depresyon tedavisinin yanı sıra kronik ağrı sendromu, okul fobisi, enürezis nokturna, migren profilaksisi, hiperkinezi ve uyku bozukluklarının tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2).

Trisiklik antidepresanlar bu grup içerisinde ilk kullanıma giren ilaçlardır ve diğer antidepresanlardan monoamino oksidaz inhibitörleri, geçici serotonin geri alım inhibitörlerinden daha fazla toksik etkileri vardır (1,3). Depresif mizaç üzerinde canlandırıcı etkileri olan trisiklik antidepresanlar arasında Türkiye’de en sık tercih edilen ilaçlardan biride amitriptilindir (4,5). Diğer yandan şizoeftif bozukluklarda antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanılması yararlı olabilmektedir. İlacın antikolinergik yan etkileri çok güçlü olup, sedatif ve antalgik etkileride vardır (1).

Amitriptilin ağız yolundan alındığında iyi emilir, ancak karaciğerde ilk geçiş eliminasyonu hızlı olduğu için sistematik biyoyararlanımı %30–69 kadardır. Demetilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 17–40 saat kadardır ve bu süre bireyler arasında büyük değişkenlik gösterir (1).

Trisiklik antidepresanlardan olan amitriptilin etkisini adrenarjik ve seratonerjik nöronlardan epinefrinin ve serotoninin geri alınımını membran pompa inhibisyonu ile engelleyerek göstermektedir. Taşikardi, hipotansiyon, dilate pupiller, ağız kuruluğu ve idrar retansiyonu da bu şekilde oluşmaktadır. Santral sinir sistemi üzerine etkileri sonucu halisünasyon, ajitasyon konvülziyon ve koma görülebilir. Mortaliteyi en çok etkileyen kardiyak etkileri arasında taşikardi elektrokardiyogramda QRS kompleksinde genişleme ve çeşitli aritmiler bulunmaktadır (6,7).

Amitriptilin diğer antidepresanlara göre ucuz olmasının yanında, depresyonlu hastaların en sık yakındığı sorunlardan biri olan uykusuzluğun önlenmesinde de etkin olması nedeniyle birinci basamak sağlık hizmetleri veren kuruluşlarda da reçete edilebilmektedir. Diğer taraftan Türkiye’de satılan preparatların ambalajlarının kolayca açılabilir olması ve ilacın şeker ihtiva eden draje formatında olması nedenleriyle bu ilaçla zehirlenmeye çocuklarda sık olarak rastlanmaktadır (4,5).

Birçok çalışmada vurgulandığı üzere, amitriptilin zehirlenmesi Türkiye'nin bazı bölgelerinde analjezik zehirlenmelerinden daha sık rastlanmaktadır (5).

Ülkemizde ise antidepresan ilaçların çocuk zehirlenmeleri arasında ön sıralarda yer alması düşündürücüdür (3–8). Bu durum toplumumuzda depresyonun yaygın bir hastalık olduğunun indirekt bir göstergesi olabilir. Dahası antidepresanların zehirlenmesi çocuklarda en sık yoğun bakım gerektiren zehirlenmedir ve mortalitesi de diğer ajanlara göre oldukça yüksektir (9).

Amitriptilin kullanan erişkinler gerek depresyonun gerekse ilacın sedatif etkisiyle çocuklarının bu ilaca erişmesini engelleyemeyebilirler. Türkiye'de piyasada bulunan çoğu ilaçta olduğu gibi Amitriptilin'in de koruyucu kapağı olmadığından kolaylıkla yüksek doz ilaç çocuklarca alınabilmektedir. 1970'li yıllardan sonra ABD'de çocukların erişimini engellemek için daha güvenli ilaç paketleme yönteminin giderek artan oranlarda başka ülkelerde kullanılmaya başlanmasıyla özellikle ilaca bağlı zehirlenmeler azalmıştır (10).

Bu çalışmamızda 01.01.2006 ile 01.06.2007 tarihleri arasında hastanemiz çocuk acil servisine başvuran ve yatırılarak takip edilen amitriptilin zehirlenmesi olgularının klinik epidemiyolojik ve prognostik özellikleri geriye dönük gözden geçirilerek gün geçtikçe artan bu sağlık sorununu gündeme getirerek çözüm önerilerine dikkat çekmektir.

GENEL BİLGİLER

ÇOCUKLUK ÇAĞI ZEHİRLENMELERİ

Tanım:

Zehir, ağız yoluyla alındığında, absorbe, inhale veya zerk edildiğinde organizmaya zarar veren, toksik belirtilere yol açan, bazen de yaşamı tehdit eden bir madde olarak tanımlanır (11).

Zehirlenme; yaralayıcı veya öldürücü bir madde ile oluşan kimyasal reaksiyon sonucunda genellikle ölüm, yaralanma veya kuvvette azalma ile karakterize bir olay olarak tanımlanır (12).

Tarihçe:

Zehirli maddelerle ilişkiler ve bunlara ait bilgiler insanlık tarihinin en eski yıllarına kadar uzanmaktadır. Smith papirüslerinde (M.Ö. 1600) yılan zehirlenmesine ait olgular bildirilmektedir (12). M.Ö. 1500 yılına ait papirüslerde arsenik, kurşun, baldıran gibi pek çok zehirden söz edildiği gibi, bunlara ait tedavi girişimleri de anlatılmaktadır (12,13). Romalı hekimlerden Dioscorides (M.S. 40-80), tadını arttırmak için kurşun katılarak güçlendirilmiş şarabın özellikle sinirlere zarar verdiğini bildirmiştir (13). Paracelsus ise ilk kez kullanım dozu arttırılan her maddenin zehir haline geleceğini belirtmiştir. Toksikolojinin giderek önem kazanması ise II. Dünya Savaşı'ndan sonraki yıllara rastlamaktadır (12,13). Modern anlamda ise ilk kez 1952 yılında Amerikan Çocuk Akademisi ve Zehirlenme Koruma Komitesi 3000 zehirli maddeye yönelik bilgileri toplamıştır (14).

Görülme sıklığı:

Zehirlenmeler her yaş grubunda görülmekle beraber en sık 17 yaş altında görülürken, çocuk acil servisine yapılan başvuruların %5-15'ini zehirlenme olguları oluşturmaktadır (1).

Zehirlenmeler hemen her yaşta görülebilmesine karşın, olguların %80'ini 5 yaş altındaki çocuklar oluşturur (15). Yaşa göre zehirlenme nedeni ve cinsiyet dağılımı arasında farklılık olduğu gözlenmektedir. İlk beş yaş grubunda görülen

zehirlenmeler erkek çocuklarında daha sık olmaktadır ve genellikle tek bir madde alımı söz konusudur. Ergenlik döneminde görülen zehirlenmeler ise kızlarda daha siktir ve genellikle birden fazla maddenin alınması ile meydana gelir (16). İlk yaşta anne ve babanın verdiği ilaçlar, 2-3 yaşlarında ev temizleme maddeleri, 3-5 yaşlarında ise dolapta saklanan ilaçlarla zehirlenmeler siktir. Okul çocukluğu ve ergenlik dönemlerinde ise intihar amaçlı ilaç zehirlenmeleri daha çok görülür (11).

ABD’de her yıl 4-5 milyonun üzerinde zehirlenme olduğu saptanırken, Hollanda’da zehir danışma yılda yaklaşık 10.000 zehirlenme olgusu için başvuruda bulunulduğu bildirilmiştir (59). Ülkemizde hastanelere başvuran zehirlenme olgularının sıklığı hakkında bilimsel verilerin yetersiz olduğu görülmektedir. Günümüzde zehirlenme istatistikleri Zehir Araştırmaları Müdürlüğü adı altında görev yapan Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi başkanlığı tarafından aralıklı olarak yayınlanmaktadır (60). Ülkemizde DEÜTF çocuk acil servisine zehirlenme nedeniyle başvuran hastalar analiz edilmiş, 16 aylık süre içinde başvuran olguların %1,2’sinin zehirlenmelerin oluşturduğu saptanmış. Benzer olarak 1975–1984 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine yapılan başvuruların %1,6 kadarını (60), İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine başvuran olguların % 2’sini (61), 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Servisine yatırılarak izlenen olguların %2,3’ünü zehirlenme olgularını oluşturduğu (62) ,1998 yılında İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Acil Servisine başvurarak yatırılan olguların %16,4 gibi yüksek oranında zehirlenmelerin sorumlu olduğu saptanmıştır (63).

Gelişmiş ülkelerde kaza ve zehirlenmeler 1–14 yaş grubu çocuk ölümlerinden birinci dereceden sorumlu tutulurken, gelişmekte olan ülkelerde kaza ve zehirlenmeler sık görülmekle beraber, solunum yolu veya gastrointestinal sistem enfeksiyonlarından ölümlerin ilk sırayı aldığı bildirilmektedir (61).

Nedenler:

Çocukluk çağı zehirlenmeleri; kaza sonucu, kötü kullanım, intihar amaçlı, toksik maddenin anne sütüne geçmesi sonucu, kasıt (intihar amaçlı), çevresel koşullara bağlı olarak, ısırma-sokma, besin zehirlenmesi gibi faktörlerden kaynaklanabilir. On yaş altındaki çocukluk çağı zehirlenmeleri genellikle çocukların

rahatça ulaşabilecekleri yerlerde bırakılan ilaç, kimyasal ve toksik vb maddelerle ile ve %80'i evde oluşurken, adölesan dönemdeki zehirlenmeler daha çok kasıt sonucu intihar amaçlı ve aile fertlerinin kullanmakta olduğu veya eczanede alınan ilaçlarla oluşmaktadır (40). İntihar amaçlı zehirlenmeler birçok ülkede aile içi sorunlar, arkadaş ilişkileri, ekonomik sorunlar veya okul başarısızlığı gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır. Gelişmiş ülkelere intihar amaçlı zehirlenmelerden dolayı ölüm hızının 100.000'de 10-25 arasında olduğu bildirilmektedir. Kaza sonucu oluşan karbonmonoksit zehirlenmesi, her yaş çocukluk çağında görülmekte ve birçok ülkede ölüm nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır (13).

Evde bulunan kimyasal maddelerin ve ilaçların çocukların kolayca ulaşabileceği yerlerde bulunması, bazı ilaçların cazip renk ve biçimde piyasaya sürülmesi, annenin çalışması ve çocuğunu eğitimsiz kişilere bırakması, tarım alanında kullanılan ilaçların ve endüstri ürünlerinin gelir düzeyi düşük insanlara alınıp bilgisizce kullanılmaları, çocuklardaki zehirlenme sıklığının artmasına neden olmaktadır (17).

Etkenler:

Günümüzde sentetik ve kimyasal maddelerin sayı ve türünün artmasına paralel olarak zehirlenme oranında artış olmaktadır. Yalnızca pestisidlerin kullanımının son 30 yılda 50 kat arttığı düşünüldüğünde ev ve işyeri ortamının daha tehlikeli hale geldiği belirtilmektedir. Ayrıca çocukluk çağı zehirlenmelerinde Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da ev içi ürünleri, ilaçlar, hayvan-böcek sokması gibi nedenlerin ön planda olduğu bildirilmektedir (40).

Toksik maddeler içinde ilaçların %50 oranında zehirlenmelerden sorumlu olduğu, bunlar arasında analjezikler, barbitüratlar, transklizanlar, antikonvülzanlar, antihipertansifler, antihistaminikler, bronkodilatörler, demir tuzları, kalp glikozitleri, opioit analjezikler ve fenotiazinlerin en fazla zehirlenmeye neden olan ilaçlar arasında olduğu bildirilmektedir (21).

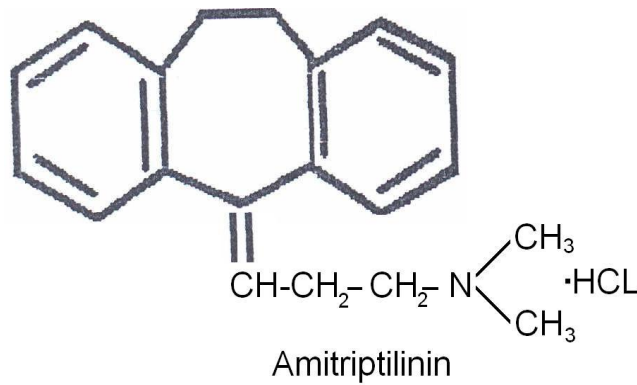
Trisiklik Antidepresan İlaçlar (TSA)

Antidepresan ilaçlar; duygulanım hastalıkları grubuna giren depresif hastalıkların tedavisinde kullanılır. Santral sinir sistemindeki etkileri katekolaminlerin ve serotonin gibi monoaminlerin sinapslardaki kinetiği ile ilgili olayları ve reseptörleri etkilemeleridir. Major depresyon tedavisinde kullanılmakta olan TSA'lar intihar girişimlerinde en sık rastlanan ilaç gruplarındandır (38).

Kimyasal Yapıları

TSA ilaçlar moleküllerinde üç halka içermeleri nedeniyle trisiklik adını almışlardır. İki uçtaki halo benzen halkası, ortada ise kükürt içermeyen azotlu ve yedi üyeli bir heterosiklik halkadan oluşmaktadır. Trisiklik çekirdeğe alifatik bir amin zinciri bağlanmıştır. Trisiklik antidepresanlarda benzen halkalarının oluşturdukları düzlemler arasında açı vardır. Bu açının büyük olması TSA'ların etkinliğini artırır. Ortadaki halkanın yapısına göre alt gruplar şu şekilde ayırt edilir:

- İminodibenzil türevleri: İmipramin, desipramin, klomipramin, trimeprimin.
- Dehidrobenzosikloheptan türevleri: Amitriptilin, nortriptilin.
- Dibenzoksepin türevi: Doksepin
- İminostilben türevleri: Opipramol
- Dibenzodiazepin türevleri: Dibenzepin (38).



Şekil 1: Amitriplinin kimyasal yapısı

Farmakodinamik Özellikler

TSA ilaçlar beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter reuptake'ini inhibe ederler; böylece aşırımı güçlendirirler ve nörotransmitter metabolizmasını ve turnoverini yavaşlatırlar. Histamin (H₁), muskarinik reseptörler ve dopaminerjik reseptörleri de aktive ederler (38). Histamin reseptörlerinin kompetitif antagonistidirler. Miyokard membranında da kinidin benzeri etki gösterirler. Antikolinerjik etkiler, amin pompası inhibisyonu ve özellikle de kinin benzeri myokardiyal zehirlenmelerinde kardiyak etkileri ortaya çıkarırlar (39).

Farmakokinetik Özellikler:

Emilim: Trisiklik antidepresan ilaçlar oral alınımında gastrointestinal sistemden yavaş bir şekilde ve kısmen emilir. İmipramin ve amitriptilin gibi alifatik zincirde iki metilli tersiyer amin grubu taşıyan trisiklik antidepresanlar ön ilaçlardır ve karaciğerde N-demetilasyonla sekonder olarak aktiftir (40). İmipramin metabolizmaya uğraması ile aktif ürün desipramin oluşur. Sekonder amin olan desipramin ve nortriptilin tersiyer TSA'lar olarak adlandırılan imipramin ve amitriptilinin klerensini azaltır. Renal fonksiyon bozukluğu ise TSA'nın hidroksillenmiş metabolitlerinin klerensini azaltır. Bununla birlikte TSA'ların metabolizması çeşitli ilaçlar tarafından indüklenebilir veya inhibe edilebilir. İndüksiyon oluşturan ilaçlar karbamazepin, fenobarbital ve fenitoindir. İnhibisyon oluşturan ilaçlar ise fluoksetin, paroksetin, kinidin ve nöroleptiklerdir. Bu durumda plazma TSA düzeyleri 4–10 kat artabilir ve deliryum, nöbetler, kardiyak aritmiler gibi toksik etkilerin ortaya çıkma riski artabilir.

Tersiyer amin yapısındakiler 1–3 saat içinde, sekonder amin yapısındakiler ise 4–8 saat içerisinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşırlar (40). Tüm TSA'ların yarılanma ömrü 24 saat veya daha uzundur.

Dağılım: Trisiklik antidepresan ilaçlar oldukça lipofilik ilaçlardır. Emilimden sonra bu ilaçlar hızlı bir şekilde dokulara dağılırlar ve karaciğer, böbrek, akciğerler ve kalp kasında yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Bu ilaçların plazma proteinlerine bağlanma oranları da yüksektir. Plazma konsantrasyonları 100–250 ng/ml'ye ulaştığında etkileri başlar. Toksik etkiler ise plazma konsantrasyonları 500

ng/ml nin üzerine yükseldiğinde görülmektedir. Ancak TSA'ların kan konsantrasyonları ile klinik bulgular arasında tam bir korelasyon kurulamamaktadır. Plazma düzeyleri 1µg/ml'ye ulaştığında ölümün görüldüğü bildirilmiştir. Amitriptilin yoğun olarak plazmada dağılırken nortriptilin eritrositlerde dağılır. Diferansiyel dağılım doza bağımlıdır ve amitriptilinin nortriptiline göre α -1 asid glukoproteine yüksek miktarda bağlandığını göstermektedir. Akut zehirlenmede TSA'ların eritrositlerdeki metabolitlerinin miktarının hasara uğramış intraventriküler iletinin en iyi göstergesi olduğu kabul edilmektedir (40).

Metabolizma: TSA'lar karaciğerde biyotransformasyon yoluyla elimine edilirler. İmipramin ve amitriptilin gibi alifatik zincirde iki metilli tersiyer amin grubu içeren trisiklik antidepresanlar ön ilaçlardır ve karaciğerde N-demetilasyonla sekonder aminlere dönüşürler (38). Antidepresan ilaçların hidroksillenmiş metabolitleri farmakolojik olarak aktiftir. Hidroksillenmiş metabolitler, ön ilaçlara göre daha az lipofiliktirler (41). İmipramin metabolizması ile aktif ürün desipramin oluşur. Her iki bileşiğin biyotransformasyonu 2-OH metabolitlerin oksidasyonu ile oluşmaktadır. Bu oluşumlar aminlerin uptake ini bloke ederler (38). İnaktivasyonu yapan oksidaz karaciğerde bulunan bir sitokrom P 450 enzimidir. CYP2D6 olarak da adlandırılır. Bu enzim genetik polimorfizm göstermektedir. Bu ilaçlar % 100'e yakın bir oranda metabolize edilirler. İdrarda değişmeden atılan fraksiyonlar çok azdır. Hidroksil türevleri glükronik asid konjugatı şeklinde atılırlar (38).

TSA Zehirlenmeleri

TSA'ların yüksek dozları öncelikle parasempatik sinir sistemi, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemi etkilemektedir. Zehirlenmede görülen klinik bulgular; midriyazis, taşikardi, idrar retansiyonu, azalmış barsak peristaltizmi, bulanık görme ve santral sinir sistemi eksitasyonudur. Antikolinerjik etkilerle ilişkisi olmayan konvülziyon, koma, hipotansiyon, aritmi, kalp ve solunum durması da belirtiler arasındadır. TSA zehirlenmelerinde sistem ve organlarda görülen değişiklikler aşağıda incelenmektedir:

Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Bozuk ilaç klirensi olan, geriatric hastalar ve alkoliklerde belirgin antikolinergic semptomlar olmaksızın konfüzyon, ajitasyon ve sinirlilik gibi bulgular görülebilir. Koma süresi genelde kısadır. Bir seride ortalama koma süresi 6.4 saat bulunmuştur. 24 sattan daha fazla süren koma genelde nadirdir ve santral sinir sistemi depresyonunun veya komplikasyonları düşündürür. Antidepresan alan yaşlı hastalarda hafıza defisitleri görülebilir. Çeşitli nedenlerle derin komaya giren hastalarda beyin sapı fonksiyonları nadiren geri döner fakat fazla doz TSA almış hastalarda nörolojik bulgulara rağmen tamamen geri dönüş olabilir. Bu göstermektedir ki fazla miktarda TSA alan hastalarda başlangıçta görüntülerine veya geri dönüşümsüz beyin hasarı bulgularına rağmen agresif tedavi edilmelidir. Amitriptilinin terapötik kullanımını takiben akut distoni ve ekstrapiramidal semptomlar ortaya çıkabilir. İntravenöz prosiklidin 10 mg atakları sonlandırabilir (41). Siklik antidepresanların toksisitesine bağlı konvülsyonların çoğu kısa ve herhangi bir spesifik antikonvülsana ihtiyaç duymayan nöbetlerdir. Kısa olsa bile nöbetler nadiren hipotansiyon, kardiyovasküler deteriarasyon ve ölüme yol açabilir. TSA ilişkili nöbetler yüksek total plazma TSA konsantrasyonu ile ilişkili görünür. Tremor, akatizi, myoklonus, diskinezi, deliryum, sedasyon, hafıza kayıpları, nöroleptik malign sendrom ve mani TSA'ların terapötik kullanımı sonrası rapor edilmiştir (41). Amitriptilinin fazla kullanımını takiben periferik nöropatiler ve poliradikülönöropatiler görülebilir (42,43).

Pulmoner Ödem: Trisiklik antidepresan kaynaklı pulmoner ödem ilacın alımını takiben 5 ve 48 saatte meydana gelebilir. Yüksek doz TSA alan hastaların %10'unda pulmoner ödemin radyolojik bulguları görülür. Bir çalışmada plazma trisiklik ilaç düzeyi 2000 ng/mL'den fazla olan hastalarda akut akciğer hasarı ile birlikte bilateral alveolar infiltrasyon gelişme riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Plazma ilaç düzeyi düşük olan bazı hastalarda da radyolojik anormallikler görülebilir. Shannon ve Lovejoy ağır TSA alımı olan her üç hastadan birinde pulmoner komplikasyon geliştiğini; altı hastadan birinde aspirasyon pnömonisi ve yedi hastadan birinde pulmoner ödem gelişeceğini öne sürmüştür (41).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: TSA fazla alınımına bağlı ölümlerin çoğu hasteneye ulaşmadan veya hasteneye ulaştıktan hemen sonra meydana gelir. Yaşamı tehdit eden aritmiler ve/veya kardiyak arrest genellikle EKG değişiklikleri, solunum depresyonu, koma, konvülsiyon gibi olaylarla kendini gösterir. Hipotansiyon TSA fazla alımı sonrası görülür. Hipotansiyon kötü prognoz faktörü olarak görülür. Hipotansiyon sıklıkla TSA'nın kan konsantrasyonu ve uzun QT süresinden bağımsız olarak meydana gelir. TSA 'nın tedavi dozunda kullanımı sonrasında hipotansiyon görülebilir. Kardiyovasküler toksite, miyokardiyal depresyon, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon ile ölümle sonuçlanabilir. Fatal sonuçlanan fazla alım durumlarında temelde bradikardi ölümün hemen öncesinde görülür. Fakat taşiaritmiler ve ventriküler fibrilasyon sıklıkla ölümün nedenleri olarak rapor edilmiştir. Normotansif olan hastalarda aniden majör aritmiler gelişebilir (41).

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri: TSA fazla alınımı sonrası bağırsak iskemisi rezeksiyon gerektirebilir. Akut intestinal psödöobstrüksiyon spontan çekal perforasyon ve fekal peritonit TSA alınımı sonrası özellikle yaşlı ve eşzamanlı nörolojik hastalığı olanlarda meydana gelebilir. Amitriptilin fazla alınması sonrası tekrarlayan aktif kömür bezoar ve küçük bağırsak obstrüksiyonuna yol açabilir(41). Kolestatik ve hepatik reaksiyonlar TSA kullanımının idiosenkrazik ,hipersensivite reaksiyonu ile ilişkilidir ve genelde hafif ve geri dönüşümlüdür..Fulminan hepatik yetmezlik ile ağır hepatik hasar ve ölüm rapor edilmiştir(41).

Laboratuvar

TSA'nın minimum ölçülebilir serum ilaç düzeyi 10–50 ng/ml dir. Florans polarizasyon immunoessay (FPI) fazla ilaç konsantrasyonunu hızlı değerlendirilmesinde yararlıdır. Plazma seviyesi 450 ng/ml 'nin üstünde olan kişilerde kognitif veya davranışsal toksite gelişir (ajitasyon, dezoryantasyon, konfüzyon, hafıza bozukluğu, konuşma bozukluğu, konsantrasyon zayıflığı). Bu durum TSA nın santral muskarnik, kolinerjik reseptörler ve antagonizasyon yeteneği ile ilişkilidir (41).

Amitriptilin 9000 nanogram alınmasını takiben serum amitriptilin seviyesi 2250 ng/ml dir. Terapötik düzey 75–225 ng/ml’dir. Aşırı dozda TSA alan 67 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar yoğun bakımda çıkarıldıklarında toksik komplikasyona yol açacak veya tespit edilebilir ilaç saptanmamıştır. Ciddi komplikasyonların gelişmesi ilacın alımından 6 saat sonra gelen hastalarda beklenmez (41).

Pediyatrik Hastalardaki Önemli Klinik Farklılıklar

TSA serum konsantrasyonu ile pediyatrik hastalardaki EKG değışiklikleri orantılıdır (QTc,QRS). Yüksek TSA konsantrasyonu sıklıkla akut zehirlenmelerde asidoz ile ilişkilidir ki bu kişilerde konvülsiyonlarla birlikte önemli atrioventriküler iletim bozukluğu bulunur. Pediyatrik hastalarda asidoz, nöbetler ve elektrokardiyografik anormallikler TSA alınımında önemli derecede morbidite artışı riskini gösteren triaddır (41). Ciddi derecede zehirlenme genellikle ilaç alındıktan sonra 6 saat içinde oluşur (45). Çocuklarda 15 mg/kg’lık tek bir dozu bile ölüme neden olabilir. Küçük çocuklarda 1 veya 2 tablet ile bu doz eşığı aşılabılır. Güncel bir çalışmada 5 mg/kg’dan çok TSA alan çocukların tümünde orta ya da ağır derecede zehirlenme bulguları geliştiğı saptanmıştır. Bu nedenle TSA ilaç ile zehirlenme kuşkusunu olan her çocuk hiçbir zehirlenme bulgusu olmasa bile en az 6–8 saat hastanede gözlem altında tutulmalıdır (46).

ZEHIRLENEN HASTALARDA TEMEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Anamnez ve Fizik Muayene

Çocuğun hangi maddeden ne miktarda ve ne zaman aldığı biliniyorsa tedavi ona göre yönlendirilir. Çocuğun ulaşabileceği zehirli maddelerin ayrıntılı sorgulanması gereklidir. Toksik madde alıp almadığı veya miktarı bilinmiyorsa klinik bulgu ve belirtiler bu konuda yardımcı olacaktır. Vital bulgular, nörolojik muayenede şuur (Glasgow Koma Skoru), gözde pupillanın, fundusların ve ışık refleksinin değerlendirilmesi, motor işlev, cilt ve ağız içinde renk değişikliği, lezyon ve vücut kokuları, dolaşım ve solunum değişiklikleri değerlendirilmelidir. Koma, kalp ritim bozuklukları, metabolik asidoz, gastrointestinal bulgular ve konvülsiyon en sık görülen tablolardır.

Klinik Belirti ve Bulgular

Toksik maddeler vücutta çeşitli belirti ve bulgulara yol açar (5,6,13). Bunların bir kısmı kolinerjik, antikolinerjik, ekstrapiramidal, narkotik, hemoglobinopatik ve semptomimetik etkiler ile TOKSİDROM veya Toksik Sendromlar diye adlandırılan benzer klinik tabloları oluştururlar (Tablo 1) (18). Etiyolojisi bilinmeyen zehirlenmelerde disritmiler, siyanoz, kan basıncı, kalp hızı ve solunum hızındaki değişiklikler ile ateş bulunup bulunmaması gibi bilgiler tanıya yardımcı semptomlardır. Zehirlenme öyküsü alınamayan olguların ayırıcı tanısında ve her bilinç değişikliği olan olguda zehirlenme akla gelmelidir. Aşağıdaki durumlar zehirlenmeyi düşündürmelidir.(19)

- Akut başlangıç
- Olgunun 1–5 yaşında olması
- Pika varlığı veya eski zehirlenme hikâyesi
- Psikososyal yönden çocuğu rahatsız eden bir çevre- aile geçimsizliği, yeni kardeş, okul başarısızlığı,
- Karşı cins arkadaş ile sorunlar
- Birden fazla organ sistemlerinin tutulması
- Bilinç değişikliği

- Bildiğimiz herhangi bir hastalık grubuna benzemeyen klinik tablo gibi özelliklerden bir veya birkaçının birlikte bulunması

Tablo 1: Toksik Sendromlar (18)	
Etken	Bulgular
Sempatomimetik İlaçlar: Kokain, amfetamin, efedrin, psödoefedrin	Kan basıncı ve nabız artar, bradikardi, AV blok, vücut sıcaklığı artar, pupiller dilatedir, deri nemlidir.
Sempatolitik İlaçlar: Opiyatlar, barbitüratlar, benzodiazepinler, klonidin ve alkol.	Kan basıncı ve nabız azalır, hipotermi, myozis, letarji, koma, hipoventilasyon
Kolinerjik İlaçlar: Organofosfatlar, karbamat içeren insektisidler, nikotin ve fizostigmin	Muskarinik reseptörlerin uyarılması sonucu: Bradikardi, myozis, terleme, hiperperistaltizm, hipersalivasyon, hışıltılı solunum ve üriner inkontinans. Nikotinik reseptörlerin uyarılması sonucu: Hipertansiyon, taşikardi, kaslarda fasikülasyon ve güçsüzlük
Antikolinerjikler İlaçlar: Trisiklikantidepresanlar, skopolamin, atropin, antihistaminler, amanitin tipi mantarlar	Taşikardi, hipertansiyon, deride kızarma, kuruma ve ısı artışı, myozis, peristaltik aktivite azalmıştır, üriner retansiyon, myoklonik kasılmalar, ajitasyon, delirium

Zehirlenme Tedavisinde Temel İlkeler:

Akut zehirlenmelerde ilk yardım, olay yerinde başlar, gerekli tedaviye hastanede devam edilir. Akut zehirlenmelerde acil olarak girişimde bulunmak başarı için esastır. Gecikme ile kaybedilecek her dakikanın hasta zararına olacağı gerçeği göz önünde tutulmalıdır (20).

Akut olarak hastalanmış, tanı konulmakta güçlük çekilen, karmaşık belirti ve semptomlar gösteren hastalarla (özellikle çocuklarla) karşılaşan hekimler hastalarda ilaç alımı veya toksik maddelerle zehirlenme ihtimalini düşünmelidir. Böyle bir

durumda hasta mümkünse hemen yoğun bakıma alınmalı ve zehirlenme nedeni olan maddenin cinsi, alınış zamanı ve alınan miktar hakkında elde edilebilen bilgiler ve hastanın o andaki durumu bilinçli bir şekilde değerlendirilerek yapılan tedavi planı süratle uygulanmalıdır. İlk hedef, kritik organ ve dokularda zehirin konsantrasyonunu olabildiğince düşük tutacak yöntemleri uygulamak, ikinci hedef etkilenen alanlardaki farmakolojik ve toksikolojik etkilerle savaştırmaktır. Özellikle çocuklarda görülen zehirlenmelerde dikkatli bir değerlendirme yapıldığında, önceden önlemler alındığı zaman, ortalama % 90 oranında zehirlenmelerden korunmak ve böyle bir olasılığı azaltmak olasıdır (15, 18, 20, 21).

Toksik maddenin vücuda giriş yerine göre alınacak önlemler farklıdır. Zehirlenmelerden ölümlerin en yaygın sebepleri apne, hipoksi, serebral ödem ve kardiyak aritmilerdir. Bu olayları azaltan tedaviler morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır (15). Zehirlenmelerde uygulanacak tedavi planı Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2: Zehirlenmelerde uygulanacak tedavi şeması (22).
A.Acil olarak yapılması gerekenler: 1) Hava yollarının açılması 2) Solunumun sağlanması 3) Dolaşımın sağlanması 4) Konvülziyonların önlenmesi. B.Toksik maddenin vücuda geçişini önlemek: 1) Hastayı toksik ortamdan uzaklaştırmak. 2) Cildi yıkamak, gözlere irrigasyon uygulamak. 3) Kusturma veya gastrik lavaj. 4) Aktif kömür ve katartiklerin verilmesi. C.Toksik maddenin atılmasını arttırmak: 1) Zorlu diürez 2) Periton diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon 3) Hemoperfüzyon 4) Tekrarlayan dozlarda aktif kömür D.Toksik maddenin nötralizasyonu E.Zehir danışma merkezleri ile irtibat F.Hastanın en yakın Yoğun Bakım Ünitesine sevk

İlk tedavi vital belirtilere yönelik olmalı, yani solunum, dolaşım ve vücut ısısının normal olması sağlanmalıdır. İlk başvuru anında zehirlenme düşünülen olgularda mental durumunda değişme, koma veya konvülziyon olan hastalarda: Oksijen (2-10L/dak) Dekstroz (0.5–1 gr/kg. IV) veya 2–4 ml / kg / %25 Dekstroz, IV Nalokson 0.01 – 0.1 mg/kg veya total 2 mg IV verilmelidir (18).

Toksik Madde Emiliminin Engellenmesi

Solunum Yollarından Emiliminin engellenmesi için hasta bulunduğu ortamdan çıkarılır. % 100 oksijen verilir (18). Anne sütüyle geçen toksik maddelerin emiliminin engellenmesi için anne bu maddelerden uzak tutulur veya süt kesilir (23). Gözden toksik maddenin emiliminin engellenmesi için kostik ve asitler en az 15–20 dakika serum fizyolojik ile yıkanır. Yanık var ise lokal antibiyotik kullanılır. İrisin lense yapışmasını engellemek için günde birkaç kez % 1'lik Atropin damlatılır (18). Deriden Hastanın elbiseleri çıkarılır. Asitler, zayıf bazlar, bazlar ise zayıf asitler ile nötralize edilebilir. Eğer, toksik madde yağlı ise sabunlu su ile yıkanarak giderilir. Yıkama işlemi, eldiven giyilerek bol akan su altında yapılmalıdır (18). Sıcak su kullanmaktan, güçlü deterjanlardan ve yıkama işlemi sırasında cildin sertçe ovulmasından kaçınılmalıdır. Yıkama işlemi yapan kişi eldiven ve tüm vücudu kaplayan dayanıklı giysiler giymelidir (24). Rektumdan Toksik maddeler lavman ile giderilir. Gastrointestinal sistemden: Toksik maddelerin % 75'den fazlası gastrointestinal sistemden alınmaktadır. Gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri dilüsyon, mide boşaltma, kusturma, aktif kömür, katartikler, bağırsak yıkanması kullanılır (23).

Kusturma: İpeka bitkilerden elde edilen, kusturucu etkisi olan bir alkaloiddir. Sefalin ve Emetin adlı iki komponenti mevcuttur (18). İpeka saf emetiktir (25). İpeka verilen hastaların %93'ünde kusma görülür. İpeka yalnızca şuuru açık ve etkin miktarda toksin alanlarda kullanılmalıdır. İlk 60 dakikada uygulanmalıdır. İpeka aşağıdaki şekilde verilmelidir.

1. İlk 6 ayda yalnızca doktor kontrolü altında verilmeli
2. 6 ay – 12 ayda: 5–10 ml arkasından 120–240 ml su

3.1 yaş – 12 yaş:15 ml sonradan 120-240 ml su

4.Adölesan ve erişkinlerde: 15-30 ml takiben 240 ml su

Kusma görülmezse doz tekrarlanabilir (26). İpeke alan çocuklarda uyku hali görülebilir.

Kontrendikasyonları ise aşağıda belirtildiği gibidir.

- Koma, konvülsiyon
- Hidrokarbon alımı
- Asit, alkali alımı

Altmış dakika içinde ileri yaşam desteğine ihtiyaç olacak veya havayolu koruyucu reflekslerini bozacak ilaç almış olanlar (18). Ayrıca sitrikinin alanlarda da kontrendikedir (11).

Kusturma sırasında hasta sol tarafına, yüzü yere bakacak şekilde modifiye Sim's pozisyonunda yatırılır. Kusma mide yıkamasına üstündür. Büyük partiküller atılabilir, daha az travmatiktir, ters peristaltizmle duodenum ve üst jejunumdaki maddelerin atılmasını sağlar (23). İpekanın ülkemizde olmaması, yan etkilerinin fazla olması nedeniyle son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde kullanımı giderek azalmaktadır (24).

Kusmayı uyaran ikinci madde bir morfin derivesi olan Apomorfin'dir. Kemoreseptörleri uyatarak santral yolla etkisini gösterir. Kusturma dozu çocuklarda 0.07 mg/kg' dir ve s.c. uygulanır. MSS depresyonu yaptığından doz tekrarlanmamalıdır. İlaç verildikten 4-7 dakika sonra kusma başlar. Depressif etkileri ve sürekli kusmalara neden olması yüzünden tercih edilen bir emetik değildir. Yan etkilerinden dolayı, kusma olur olmaz, hemen naloxon 0.02mg/kg i.v. yapılarak etkisi giderilmelidir (19). İlk 2 saat içindeki kusturmayla alınan toksik maddenin % 8-30'u atılır (11). İpekanın acil servislerde kullanımı sınırlıdır. Amerika'da zehirlenmelerde ipekanın evde kullanılması önerilmiş ancak acil servislere başvuru sayısını azaltmadığı tespit edilmiştir (27). 1985'te Amerikan Zehir Kontrol Merkezi ipekayı %15 hastaya telefonla önermiş. Bu oran 2001'de %0,7'ye düşmüştür (28).

Mide Yıkama: Mide yıkama bir saat içinde uygulandığında yutulan maddenin %42 ila %90'ının uzaklaşmasını sağlar (29). Yıkamanın etkili olması alınan toksinin fizik şekli ve emilim oranına, toksini aldıktan sonra geçen zamana, yıkama sondasının çapına, yıkama sıvısının miktarına ve yıkama hızına bağlıdır (19)

Endikasyonlar: Hayatı tehdit eden miktarda toksik madde alınması. Yıkama işlemi, toksik madde alınmasından sonra ilk 60 dakika içinde uygulanmalıdır (30). Mide lavajı, demir tabletleri gibi büyük tabletlerin yutulmuş olması halinde ve alkol zehirlenmelerinde etkisizdir (29).

Çocuklarda mide lavajının yapılışı: Aşağıdaki kurallara dikkat edilmelidir.

- a. Çocuğun başı aşağıda olacak şekilde sol tarafına yatırılır. Pilor mesafesi ölçülür.
- b. En büyük orogastrik tüp ağızlık içinden sokulur.
- c. Lavajdan önce mide içeriği aspire edilir.
- d. Ilık su ya da serum fizyolojik ile 10mL/kg'dan lavaj yapılır ve daha sonra tümü aspire edilir. Sıvı hacmi çok ise solunum sıkıntısı ya da akciğerlere aspirasyon olabilir.
- e. Mide içeriği berraklaşınca kadar lavaja devam edilir.
- f. Çocuğun sol hipokondrial bölgesi sıvazlanıp sarsılarak maddelerin çıkarılması kolaylaşır (29).

Komplikasyonlar: Aşağıda belirtildiği gibidir.

- a) Aspirasyon pnömonisi.
- b) Hipoksi, hipotermi, hiperkapni.
- c) Laringospazm.
- d) Hipoksi ve farinks, özefagus ve mideye mekanik travma. (perforasyon, kanama)
- e) Sıvı ve elektrolit bozukluğu (hipernatremi, su entoksikasyonu)
- f) İnatçı, uyumsuz hastalar daha fazla komplikasyon riski taşırlar.
- g) Küçük konjonktival kanamalar.
- h) Atrioventriküler vurumlar, geçici ST yükselmesi.
- i) Pnömotoraks (30).

Kontrendikasyonlar: Yüksek aspirasyon riski olan Hidrokarbon almış olan hastalar, yeni bir cerrahi girişim geçirmiş veya diğer medikal durumlar nedeniyle gastrointestinal perforasyon veya kanama riski olan hastalar, asit-alkali gibi koroziv madde alan hastalar, hava yolu koruyucu refleksleri kayıp olan şuuru deprese hastalar entübe edilmemişse kontrendikedir.

Toksikologların yakın zamanlardaki önerileri ölümcül dozlarda ilaç alınmamış olan hafif ve orta derecedeki zehirlenme olgularında mide lavajına gerek olmaksızın aktif kömürün öncelikle uygulanması şeklindedir (31,32).

Aktif kömür: Aktif kömür, odun pulpasından veya petrolden elde edilen siyah renkte bir pudradır. Özellikle ilaçlar ve bazı kimyasal maddeler üzerinde etkilidir. Her 10 gr aktif kömür 1 gr toksini absorbe edebilir. Etkisi toksik maddenin alımından sonraki ilk bir saat içinde en belirgindir. Demir ve lityumu zayıf olarak bağlar ve kostik maddelerle olan zehirlenmelerde hem zayıf bağlanması hem de endoskopiye zorlaştırması nedeniyle kullanılmaz. Küçük çocuklarda 1 gr/kg veya 30-60 gr, erişkinlerde 60-100 gr oral olarak kullanılır. Su ile 1:4 oranında sulandırılır. Hedef aktif kömürün toksine oranının 10: 1'den fazla olmasını sağlamaktır. Aktif kömürün teofilin, fenobarbital, trisiklik antidepressanlar, digoksin veya karbamazepin gibi maddelere bağlı ağır zehirlenmelerde enterohepatik dolaşımdan temizlenmelerini sağlamak için seri şekilde, 2-4 saat aralıklarla verilmesi önerilmektedir. Her 4 saatte bir başlangıç dozunun yarısı verilir. Aktif kömüre 12-24 saatten fazla devam edilmez (33). Ülkemizde hekimler tarafından kolay bulunması nedeniyle aktif kömür olarak uygulanan 'Eucarbon' çok az miktarda aktif kömür içermesi ve yanı sıra pek çok katkı maddesini de içermesi nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (24).

Endikasyonlar: Aktif kömüre absorbe olduğu bilinen toksik madde alınmış olması ve ilk bir saat içinde uygulama

Kontrendikasyonlar: Korunmamış hava yolu, ileus gibi gastrointestinal problemler, aktif kömür verilmesi ile aspirasyon risk ve ağırlığının artması (hidrokarbon), hemoraji ve gastrointestinal perforasyon riski, yeni cerrahi girişim geçirmiş olmak, endoskopi yapılması planlanan hastalardır.

Aktif kömüre absorpsiyon potansiyeli sınırlı olan veya etkisi tam bilinmeyen maddeler özetle;

- Demir, lityum, ağır metaller (arsenik, civa, kurşun, talyum)
- Alkoller: metanol, etanol, isopropanol, etilen glikol
- Hidrokarbonlar: benzin, mazot, mineral yağ
- Kostik maddeler: NaOH, KCl, H₂SO₄
- Düşük molekül ağırlıklı bileşikler: siyanür
- Böcek öldürücüler: organofosfatlar, karbamatlarıdır

Katartikler: Gastrointestinal sistemde, osmotik sıvı retansiyonu yaparak motiliteyi artırırlar. Tek başına kullanımı toksik maddenin vücuttan uzaklaştırılması ve tedavi için yeterli değildir. Gastrointestinal sistemde intestinal su ve elektrolit emilimini azaltarak etki gösteren kolesistokinin adlı hormonun salgılanmasına yol açarak etki ederler. Kullanılan osmotik katartikler iki tiptir: sakkarid katartikler (sorbitol) ve tuz katartikler (magnezyum sitrat, magnezyum sulfat). Sorbitol, oluşabilecek konstipasyonun önlenmesi için aktif kömürün ilk dozuyla beraber kullanılabilir. Erişkinlerde % 70 sorbitol 1-2 ml/kg, çocuklarda %35 sorbitol 4.3 ml/kg veya %10'luk magnezyum sitrat solüsyonu erişkinlerde 250 ml/kg, çocuklarda 4 ml/kg olarak kullanılır. Sıvı ve elektrolit dengesizliğine yol açabilecekleri için yalnız tek doz olarak kullanılmalıdır. Kontrendikasyonları; barsak seslerinin yokluğu, barsak obstrüksiyon, perforasyon, yeni geçirilmiş barsak cerrahisi, hipotansiyon, hipovolemi, elektrolit bozuklukları ve koroziv madde alımıdır.

Barsak Yıkama: 6 ila 8 saat süreyle 30ml/ kg/ saat dozunda polietilen glikol uygulanabilir. Yıkama temiz rektal sıvı görülünceye kadar devam edilir. Hidratasyon ve plazma elektrolitleri konusunda dikkatli olunması gerekir. Demir, lityum, enterik kaplı tabletlerle olan zehirlenmelerde yapılır (29). Kontrendikasyonları ise barsak obstrüksiyonu, belirgin gastrointestinal sistem kanaması, korunmamış tehlikeli hava yolu, hemodinamik bozukluk ve inatçı kusmalar (34).

Toksik Maddenin Atılımının Hızlandırılması

Zorlu Diürez: Fazla miktarda i.v. sıvı verilerek idrar miktarının artırılmasıdır. Böbrek yolu ile atılan toksik maddeleri uzaklaştırmak için uygun bir yöntemdir. Bunun için, böbrek fonksiyonları yeterli olmalı ve kalp yetmezliği olmamalıdır. Bu yöntem için düşünülen ilaçlar proteinlere az bağlanmalı, kısıtlı metabolizma ve yüksek böbrek atılımı göstermelidir. Çocuklarda normalde 1–2 cc/kg/saat olan idrar miktarını 3–6 cc/kg/ saate çıkarmaktır. Bu yolla, böbrek tübüler idrar miktarı artar. 1200–6000 cc/m²/gün şeklinde i.v. sıvı verilebilir (18). Tablo 3’te zorlu diürezin faydalı olduğu toksik maddeler belirtilmiştir (19).

Tablo 3: Zorlu diürezin faydalı olduğu önemli toksik maddeler (19).		
Alkol	Atropin	Arsenik
Bromid	Digoksin	Etosüksimid
A. falloides	İndometazin	Kaptopril
Lityum	Metil dopa	Pirimidon
Paraquat	Prokain ainid	Ranitidin
Simetidin	Terbutalin	

İdrarın asidifikasyonu veya alkalizasyonu: İdrarın asidifikasyonu, her 6 saatte bir 0.5-1 gr Askorbik asit verilerek yapılır. Sistemik asidoz gibi çok ciddi yan etkileri vardır. Böbrek bozukluğunu artırır (18). Diğer bir yöntem 1000 ml serum fizyolojik içine 1 gr NH₄Cl katıp ilk saatte 1000 ml, daha sonraları saatte 500 ml verilerek idrar pH’sı 5 civarında tutulmaya çalışılır (22). İdrarın alkalizasyonu 1-2 mEq/kg i.v. sodyum bikarbonat ile, 1-2 saatten daha uzun sürede verilerek yapılır. Akciğer ödemi ve kalp yetmezliğinde çok dikkatli olunmalıdır. Hipokalemi gelişebilir. idrar pH’sı 7,5 – 8,5 arasında tutulmalıdır (22). Tablo 4’te idrar pH’sının değiştirildiği zehirlenmeler belirtilmiştir (14).

Tablo 4: İdrar pH'sının değiştirildiği zehirlenmeler (14)	
Diürez	Etmen
Asidik Diürez	Amfetamin, Amantadin, Difenhidramin Fensiklidin, Fenotiyazin, Haloperidol Kinidin, Nikotin, Striknin, Teofilin Trisiklik Antidepresanlar
Alkali Diürez	Borik asit, Diflusinal, Epdantoin, Florid Fenobarbital, Fenilbutazon, Lityum Izoniazid, Kumarinler, Nalidiksik asit Nitrofurantoin, Penisilinler, Salisilatlar

Diyaliz: Bir maddenin diyaliz yoluyla vücuttan uzaklaştırılabilmesi için kolayca proteine bağlı duruma gelmemesi, suda iyi çözünür olması, vücutta dağılımının olmaması ve moleküler yapısının diyaliz mebranlarından kolayca geçecek nitelikte olması gerekir. Genelde toksik maddenin uzaklaştırılmasında periton diyalizine göre hemodiyaliz daha etkin bir yöntemdir, ancak uygulama kolaylığı açısından küçük çocuklarda periton diyalizi daha fazla kullanılmıştır (11).

Tablo 5: Diyalizle Uzaklaştırılabilen Maddeler (14).	
Grup	Etken
Barbitüratlar	Barbital, fenobarbital, amobarbital, sekobarbital, siklobarbital
Depresanlar, sedatifler ve tranklizanlar	Endantoin, Meproamat, Etiklorvinol, difenhidramin, eroin, paraldehit, kloralhidrat
Antibiyotikler	Aminoglikozidler, penisilin, vankomisin, ampisilin, karbenisilin, sülfonamid, sefalosporin, kloramfenikol, tetrasiklin
Alkoller	Metanol, etanol, İzopropil alkol
Metaller	Arsenik, bakır, kalsiyum, demir, kurşun, civa, potasyum, sodyum, çinko
Halojenler	Brom, iyot, iyot, florid
Analjezikler	Asetilsalisilik asit, fenasetin, asetaminofen, propoksifen
Antidepresanlar	Trisiklik aminler, amfetamin, MAO inh.
Endojen Toksinler	Amonyak, ürik asit, porfiriya
Diğerleri	Mannitol, tiyosiyanat, anilin, sodyum klorat, CO, Borik asit, digoksin, ergotamin, klorpropamid

Peritoneal diyaliz daha çok küçük çocuklarda ve nadiren gerek olan bir yöntemdir. Etkinliği hemodiyalizin 1/6'sı kadardır. Etilen glikol, lityum, metanol, fenobarbital, salisilatlar, sodyum klorat zehirlenmelerinde etkili olabilir (24). Diyalizle uzaklaştırılabilen maddeler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Exchange Transfüzyon ve Plazmaferez: Total kan volümünün değiştirildiği bu yöntem özellikle yenidoğanlarda diğer yöntemlerin uygulanamadığı veya toksinlerin kanda bulunduğu durumlarda yararlıdır. Exchange transfüzyonun yenidoğanda teofilin zehirlenmesinde başarıyla uygulandığı bildirilmektedir. Plazma proteinlerine sıkıca bağlanan maddelerle olan zehirlenmelerde özellikle hemoliz ve methemoglobinemi komplikasyonları meydana gelmiş ise kullanılması uygundur (24).

Antidot Uygulanması

Sistemik antidotlar belirli toksinleri çeşitli biyokimyasal yollarla zararsız hale getiren maddelerdir. Kullanılacak antidotların özgünlükleri ve etkinlikleri yüksek, yan etkileri az olmalıdır (35). Antidotun yarı ömrü toksik maddeden kısa ise doz yenilenmelidir. Tablo 6’da sistemik antidotlar ve kullanıldıkları zehirlenmeler gösterilmiştir (15,20).

Tablo 6. Çeşitli zehirlenmelerde kullanılan antidotlar	
Toksik Madde	Antidot
Asetaminofen	N-asetil sistein
Antikolinergik Maddeler Antihistaminikler Atropin Fenotiazinler Trisiklik antidepresanlar	Fizostigmin
Antikolinesteraz Organofosfatlar	Pralidosim Klorid, Atropin
Alkolik(Mental durumu bozuk)	Tiamin
Ağır metaller	BAL (Dimerkaprol)
Benzodiazepinler	Flumazenil
Betaadrenergik Blokerler	Glukagon
Demir	Desferoksamin
Digitaller	Fab antidotlar(Digibind)
Etilen Glikol	Etanol (4-metil pirazol)
Fenotiazinler	Difenhidramin, Benzotropin
Fluorid	Kalsiyum glukonat
İzoniazid	Pridoksin
Karbamatlar	Atropin, Pralidoksim klorid
Kalsiyum kanal Blokerleri	Kalsiyum klorid, kalsiyum glukonat, glukagon
Karbonmonoksit	Oksijen, hiperbarik oksijen
Metanol ve etilen glikol	Etanol,folat,tiamin,Fomezipol
Methemoglobinemik ajanlar	Metilen mavisi
Siyanid	Amil nitrat,Sodyum Tiosülfat
Sülfanilüreler	Okreotit
Trisiklik antidepresanlar	Sodyum bikarbonat
Warfarin	Vitamin K

Semptomatik Destek Tedavisi

- 1) Solunum desteği.
- 2) Dolaşım desteği ve řok tedavisi.
- 3) Konvülsiyonların önlenmesi ve tedavisi.
- 4) Normal vücut ısısının sağlanması.
- 5) Su-elektrolit ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi.
- 6) Akut böbrek yetersizliği tedavisi.
- 7) Beyin ödeminin önlenmesi ve tedavisi.
- 8) Beslenme.
- 9) Antibiyotikler.
- 10) Analjezikler.
- 11) Anafilaksi tedavisi (36).

Solunum Desteği: Önce hava yolları açılır. Bu amaçla sekresyonlar aspire edilir, gerekirse airway takılır veya trakeotomi açılır. Hastalara oksijen ve buhar gerekebilir. Hastalarda fizik muayene yanında akciğer grafisi ve arteriel kan gazları değerlendirilir. Eğer hastada pO_2 değeri ile paralel oksijen satürasyonu yoksa yani oksijen satürasyonu düşükse karboksi-hemoglobinemi veya methemoglobinemi akla getirilmelidir. Akciğer grafisiyle ödem, aspirasyon, pnömotoraks, pnömomediastinum ve ARDS değerlendirilir. Hastalarda ortaya çıkan aspirasyon pnömonisi, atelaktazi ve benzeri komplikasyonlar için özel tedaviler uygulanır (36).

Dolaşım desteği ve çok tedavisi: Her türlü zehirlenmede kardiovasküler sistem belirli derecelerde etkilenir. Hastalarda tansiyon, nabız, santral venöz basınç, EKG kontrolü yapılır. Tansiyonu düşük hastalarda volüm replasmanını takiben dopamin infüzyonu başlatılır. Etkinliği ve böbrek kan akımını arttırması nedeniyle diğer ilaçlara tercih edilir. Kardiak arrest ve hipotansiyon bulunan hastalarda, anafilakside adrenalin kullanılma endikasyonu doğabilir. Hastanın izlenmesinde aritmileri çıkarsa uygun antiaritmik tedavi planlanır (36).

Konvülziyonların önlenmesi ve tedavisi: Toksik maddelerin direkt etkisiyle veya metabolik etkileri sonucu konvülziyon görülebilir. Konvülziyon için etkisi hızlı olan pentobarbital veya diazepam tercih edilir. Konvülziyon durdurulduktan sonra idame tedavisi için diğer ilaçlar kullanılır. Hastada konvülziyon hipoglisemi, hiponatremi, hipernatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi veya piridoksin eksikliği gibi nedenlere bağlı ise primer tedavisi yapılır. Bu durumlar klasik tedaviye cevapsız olgularda akla gelmelidir (36).

Normal vücut ısısının sağlanması: Hipotermi ve hipertermiyle mücadele edilmelidir. Hipotermi asidoz, hipoksi ve şoka yol açar, bu yüzden dikkatli tedavi edilmelidir. Rektal sıcaklık 35⁰C'nin altında ise belirgin bir hipotermi varlığı, 33⁰C'nin altında aritmiler, 26⁰C'nin altında ise hayatı tehdit eden aritmi ve ventriküler fibrilasyon görülebilir. Hastayı ısıtırken vücut sıcaklığını saatte 1⁰C arttırmak idealdir. Bunun için ortamın ısıtılması, banyolar, elektrikli battaniyeler, özel hazırlanmış sıcak hava dolanımlı battaniyeler ve periton diyalizi kullanılabilir (22).

Su-elektrolit ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi: Toksik maddenin etkileri sonucunda, organ yetmezliğine bağlı veya terapötik işlemlere bağlı ortaya çıkan su-elektrolit ve asit- baz dengesi bozukluklarının özel tedavisi planlanır (36).

Akut Böbrek Yetmezliğinin Düzeltilmesi: Nefrotoksisite veya dolaşım şoku sonucu ortaya çıkar. Uygun sıvı tedavisi, peritoneal veya hemodiyaliz yapılır (36).

Beyin ödeminin önlenmesi ve tedavisi: Bazı toksinlerin direkt etkisi (CO, alkol, methanol) bazılarında ise indirekt etkiyle (beyin anoksisi intrakranial basınçta artma ve beyin ödemi) ortaya çıkar. Bu amaçla üre, gliserol, mannitol, furosemid gibi osmotik diürez ve diürez ajanları verilir ve dekzametazon gibi kortikosteroidler başlanır (36).

Antibiyotik Başlanması: Uzun süren şuur kaybında ve bazı zehirlenmelerde gözlenen pnömonitis, peritonitis ve mediastinitis gibi enfeksiyonların önlenmesinde uygun antibiyotik kombinasyonları başlanmalıdır. Bunlar arasında özellikle gazyağı, organik fosfor ve korrozif madde içilmesinde antibiyotik başlanması ihmal edilmemelidir (36).

TSA ZEHİRLENMELERİNDE TEDAVİ

Hastaneye yatışta SSS depresyonu, solunum depresyonu, hipotansiyon, disritmiler, iletim bloğu ve nöbetler göz önünde bulundurulur. Majör komplikasyonların çoğu ilk 6 saatte gelişir. Daha önce herhangi bir bilinçsel komplikasyonu olmayan hastada aktif kömürün son dozundan 6 saat sonra taburcu olabilir. Geçici sinüs taşikardisi nonspesifik bir bulgudur ve taburculuk kararında değişiklik yapılması gerekmez, fakat kalıcı taşikardi tekrar değerlendirmeyi gerektirir (40).

Stabilizasyon: Sıklık antidepresanlar, aşırı alınımlında hastayı hızla etkileyebilecek, acil servise taşıyan ve maksimum radikal tedaviye ihtiyaç duyan ilaçlardır. 10–20 mg/kg'den fazla TSA alan tüm hastalara hızla damar yolu açılmalı ve kardiyak monitörizasyon yapılmalıdır. Başlangıçta hava yolunun ve ventilasyonun değerlendirilmesi yapılır. Ciddi toksiste sıklıkla ventriküler disritmi, hipotansiyon, nöbetler ve solunum yetmezliği ile sonuçlanır. Uzamış kardiyak masaj, erişkin ve çocuklarda 90 dakika asistoli periyoduna rağmen geri dönüş meydana gelebildiğinden bu hastalarda gereklidir (40).

Hipotansiyon: Herhangi bir olguda aşırı dozdan şüphelenildiğinde önce ABC prosedürü uygulanmalı ve erkenden gastrik dekontaminasyon yapılmalıdır. Solunum depresyonu sıklıkla görülür ve entübasyon ihtiyacı duyulabilir. Damar yolu acilen açılır ve kan basıncı sıvı takviyesi ile ve gerekiyorsa pressörlerle desteklenir. Refrakter hipotansiyon için norepinefrin ve fenilefrin gibi direkt aktif semptomimetik ajanlar sıklık antidepresan kaynaklı alfa blokajı etkili olarak çözer. Dopamin gibi ajanlar sinaptik uçlarda norepinefrin depresyonu ve hücre içine

girmede yetersizliği nedeniyle etkili değildir. Sodyum bikarbonatın kan basıncını yükselttiği gösterilmiştir (40).

Hayvan çalışmalarında TSA zehirlenmelerinde miyokard depresyonunun kardiyak aritmiden daha ciddi bir problem olduğunu ve bunu hipotansiyon ve strokun temel nedeni olduğunu ileri sürmektedir. TSA kaynaklı vazodilatasyon önemli bir faktör gibi görülmektedir. Ağır TSA zehirlenmelerinde norepinefrin miyokardiyal depresyonu etkili biçimde düzeltir. Glukagon 10 mg bolus, sonrasında 10 mg'ın 6 saatte infüzyonu acil olarak kan basıncını artırır (40).

Sodyum Bikarbonat: Sodyum bikarbonat tedavisi bradiaritmileri, multifokal prematür ventriküler ektopiyi, ventriküler taşikardiyi, iletim bozukluklarını, değişik derecede kalp bloklarını ve hipotansiyonu başarıyla döndürebilir. Bu aktivitenin kesin mekanizması tartışmalıdır. İn vitro tartışmalar göstermiştir ki kan pH'sı ve ekstra selüler sodyum konsantrasyonunun kardiyotoksiste üzerinde sodyum bikarbonatın yararlı etkilerine katkıda bulunmaktadır. Artan pH proteine bağlı olmayan amitriptilin düzeyini azaltır. Sodyum bikarbonat bir tedavi seçeneğidir. 1–2 mEq/kg İV bolus verilmesini takiben pH titrasyonu ile infüzyon verilmelidir. Özellikle QRS 'in 100 milisaniyenin üzerinde olduğu durumlarda acilen verilmelidir. En sık kullanılan iki alkalizasyon metodu mekanik hiperventilasyon ve intravenöz sodyum bikarbonattır. Her ne kadar hiperventilasyon bikarbonattan daha hızlı ve titre elde edilebilir bir metotsa da genellikle bikarbonat kadar etkili değildir. İki yöntem birlikte kullanıldığında nöromusküler irritabilite, iyonize hipokalsemi ve kardiyak disritmi gibi yaşamı tehdit eden durumlara yol açabilen derin alkaloz meydana gelebilir (40).

Disritmiler: TSA kaynaklı sodyum kanal blokajı olduğundan sodyum yüklenmesi yapılmalıdır. İntra venöz sodyum klorid kullanımı QRS kompleksinde daralma ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon eğiliminde azalma ve kan basıncında artma ile sonuçlanır (40).

Ventriküler disritmiler membran stabilize edici etkileri ile Klas 1a ve 1c antiaritmik ajanlar tarafından şiddetlenebilir bunlardan kaçınılmalıdır. Fenitoin iletimi artırabilir fakat alkalizasyondan daha etkili olduğu gösterilememiştir. Hızlı infüzyon yapılmaz

ve ventriküler taşikardi olasılığını arttırdığından kaçınılmalıdır. Lidokain ve magnezyum sülfat en etkili ajanlardır (46).

Respiratuvar Yetmezlik: Respiratuvar yetmezliğin tedavisi sedatif/hipnotik kaynaklı erişkin respiratuvar distres sendromuna benzer, entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon içerir (40).

Konvülziyonlar: Benzodiazepinler uzamış sedasyon olmaksızın hızlı SSS penetrasyonu sağlayan bir ajan seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer benzodiazepinler konvülziyon aktivitesini kontrolde yeterli olmazsa fenobarbital (15–20 mg/kg) iyi bir ikinci seçenektir. Bir karbamat antikolinesteraz olan fizostigmin nonspesifik SSS analeptiğidir ve nöbetlerin % 10'unuda, kolinerjik krizin (hipotansiyon, kusma, ishal ve solunum sekresyonlarında artış) %10 'unda başarılıdır. İletim bozukluklarına yol açarak bradikardi, asistoli ve ölüme yol açabilir. Bundan dolayı önerilmemektedir (46).

Magnezyum: Magnezyum sülfat 2 gr IV verilebilir. Gerektiğinde 2–4 g kadar Mg sülfat 5–15 dakikada TSA'ya bağlı torde de pointes ve ventriküler prematür vuruları süprese edebilir. Bazı olgularda 3–20 mg'dak mg sülfat infüzyonu 7–48 saat boyunca QT süresi 500 milisaniyenin altına düşene kadar devam edilebilir. Hipomagnezemi genelde olmaz. Magnezyum sülfatın en önemli yan etkisi kısa süreli flushing ve hipotansiyondur (40).

Dopamin: TSA aşırı dozda, dopaminin etkileri yeterince tanımlanmamıştır. Dopaminle ventriküler aritmi gelişme riski, isoproterenoldan daha yüksek, dobutaminden ise daha düşüktür. Düşük dozlarda (<5 µg/kg/dak) renal, mezenterik, koroner ve intraserebral vasküler yataklarda vazodilatasyon gözlenmiştir. 5–10 µg/kg/dak dozunda beta adrenerjik etkiler baskındır ve bu dozda miyokardial depolardan norepinefrin salınımını indükleyerek miyokard kontraktilitesini ve kalp hızını artırır. Büyük dozlarda ise (>10 µg/kg/dak) alfa adrenerjik aracılı vazokonstriksiyon ön plandadır. Dopamin sodyum bikarbonat veya diğer alkalın solüsyonlarla verilmemelidir ve eğer mümkünse santral venden verilmelidir (40).

Dobutamin: Dobutaminin TSA aşırı dozda kullanımı çalışılmamıştır. İnfüzyon 2,5 µg/kg/dak dozunda başlamalı ve gerekiyorsa 20µg/kg/dakikaya kadar titre edilmelidir. İnfüzyon arttırılırken en az 10 dakika kadar etkinin ortaya çıkması beklenmelidir. Periferik β2-reseptör stimülasyonu vazodilatasyona neden olur (40).

Katekolaminler: TSA ile endojen norepinefrin reuptake katekolaminlerin tükenmesi ile sonuçlanabilir. Bu klinik etkileri için endojen katekolaminlere ihtiyaç duyan dopamin gibi indirek ajanların yerine direk etkili norepinefrin gibi katekolaminlerin kullanılması önerilmiştir. Hayvan çalışmalarında TSA kullanımı sonrası hipotansiyonun patogenezinde vazodilatasyondan çok miyokardial depresyonun önemli olduğunu göstermektedir. Dopamin ve norepinefrin TSA aşırı doz alımına bağlı miyokardial disfonksiyonu geri döndürmede etkilidir (40).

Barsak Dekontaminasyonu: Gastrik dekontaminasyon olabildiğince erken ve büyük volümlerle yapılmalı ve takibinde aktif kömür verilmelidir. Siklik antidepresan alımında salin verilmesinden 18 saat sonra ilaç barsakta tespit edilmiştir. Aktif kömürün plazma seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Başlangıçta bir katartik (örneğin sorbitol) ile birlikte kilogram başına 1 gram verilir ve barsak sesleri varsa her 2–4 saatte yalnız başına tekrarlanır. Multidoz rejimi eliminasyon yarı ömrünü en az 4 saat azaltır. Aktif kömür öncesi yarı ömür direkt olarak ters orantılıdır. Sonuçta, siklik antidepresanlar yüksek oranda kan ve dokuya bağlandıklarından hemodializ ve kömür hemoperfüzyonunun değeri azdır (46).

Tekrarlayan dozda aktif kömür gastrik motiliteyi azaltır ve kömür bezoar obstrüksiyonuna neden olabilir. Akut TSA fazla alımı sonrası tekrarlayan dozda aktif kömür verilmesi pulmoner aspirasyona neden olabilir. TSA alan entübe kişilerde başlangıçta aktif kömür verilmeli ve barsak sesleri olmazsa tekrarlanmamalıdır. Bu hastalarda entübasyon yapılmadan önce gastrik aspirasyon yapılmamalıdır (40).

Periton Dializi, Hemodializ, Hemoperfüzyon: Periton diyalizi, hemodializ trisiklik antidepresan zehirlenmesinde etkisizdir. Ancak hemoperfüzyonun yararı tartışmalıdır (48).

Antidot: TSA zehirlenmelerinin spesifik bir antidotu bulunmamakla birlikte literatürde yeni antidot geliştirmeye yönelik çalışmalar bildirilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda nitrik oksit sentetaz inhibitörü L-NAME'nin TSA zehirlenmelerine bağlı oluşan hipotansiyonu etkin olarak geri çevirdiği gösterilmiştir (48,49). Adenozin antagonistlerini amitriptilin zehirlenmesine bağlı oluşan hipotansiyonu ve QRS süresindeki uzamayı engellediği, yaşam süresini uzattığı bildirilmektedir (50). İzole sıçan kalbinde adenozin A1 reseptör antagonistinin amitriptilin ile oluşan QRS uzamasını kısalttığı gösterilmiştir. İzole sıçan aortunda amitriptilinin oluşturduğu vazodilatatör ve hipotansif etkinin bir kısmından adenozin A2a reseptör stimülasyonunun rol oynayabileceği gösterilmiştir.(51)

Hayvan çalışmaları antiimipramin antikoların imipraminin tekrar dağılmasına ve hedef imipramin konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Benzer şekilde nortriptilin antikoları da hazırlık evresinde olur. Digibind tedavisindeki gibi TSA nötrali Fab egiomolar kullanımı yüksek miktarda Fab verilmesini gerektirir. Serbest TSA seviyesinin azalması ile Fab titre edilerek TSA aşırıdozun toksik etkileri kontrol edilebilir ve yüksek doz protein verilmesinden kaçınılabilir. Ratlarda desmetilimipramin(DMI) kardiyotoksitesi anti-TSA monoklonal antikoların DMI küçük fraksiyonlarına bağlanması ile azaltılmıştır. Anti-TSA DMI doku dağılımında değişiklikler yapabilir ve kardiyotoksik kompartmandan DMI akışının artışı ile QRS süresi azalabilir (40).

Ratlarda anti-TSA ve sodyum bikarbonatın beraber kullanılması ile heriki ajanın tek tek kullanımından daha fazla QRS süresinde azalma olmuştur. Anti-TSA Fab ve sodyum bikarbonat tedavi sonrası ratlarda 10 dakikada QRS'i azaltmıştır. Anti-TSA Fab DMI'nin serum konsantrasyonunu artırır, beyin ve kalpteki konsantrasyonunu azaltır (40).

Destekleyici Ölçümler ve Takip: Ağır TSA alan tüm hastalarda ilk 24 saat içinde göğüs X-ray çekilmelidir. Aşırı doz TSA alan hastaları içeren bir seride Glasgow Koma Skalası'nın 8'in altında olmasının ciddi komplikasyonların öngörülmesi açısından en belirleyici faktör olduğu görülmüştür. Bu QRS süresinden daha anlamlıdır.

Kardiyovasküler veya santral sinir sistemi komplikasyonları hastaların çoğunda ilk 1 saatte ortaya çıkar. İlk bir saatte bilinci açık ve EKG'si normal çocuklarda çok az aritmi gelişir. Altta yatan kardiyak bir patolojisi olmayanlarda 24 saatlik monitörizasyon yeterlidir.

Ciddi aşırı doz alımı sonrası amitriptilinin yarılanma ömrü 15–43 saatken pik plazma seviyesi 2–4,5 saat arasında bildirilmiştir. TSA aşırı doz alan hastalardan 77'sinin 11'inde alım sonrası 24. saatte plazma konsantrasyonu 1000ng/ml'nin üstünde bulunmuştur. 24 saatten sonra bu hastaların 2'sinde hafif koma saptanmıştır. Altı hasta; çoğu bronkopulmoner aspirasyondan dolayı ventilasyona ihtiyaç duymuştur. Hiçbirinin kardiyovasküler komplikasyonu olmamıştır ve hepsinde EKG normaldir. Alım sonrası 36 saat sonra hastaların çoğu taburcu edilmiştir. Hastalar yoğun bakımdan çıkarıldıktan sonra ciddi toksik semptomlar görülmemiştir. Plazma konsantrasyonu yoğun bakımda kalma süresi uzunluğu hakkında sınırlı bilgi verir (40).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD’de Büyük Çocuk Servisi, Süt Çocuğu Servisi ve Yoğun Bakım Ünitesine 01/01/2006 ile 01/06/2007 tarihleri arasında Amitriptilin zehirlenmesi nedeniyle yatırılan 41 olgu retrospektif olarak incelendi.

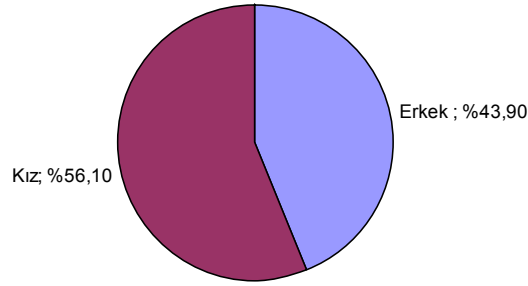
Zehirlenme ön tanısı ile olgular öncelikle çocuk acil servisine alındı. İlk değerlendirme sonrası olgulara temel yaşam desteği uygulaması (A,B,C) başlatıldı. Tam kan ve biyokimya incelemeleri için damar yolu açıldı ve kan alındı. Monitörize edilerek EKG’leri çekildi. Adli bildirimleri yapıldı, Zehir Danışma Merkezi aranarak hastalar ile ilgili bilgi verildi. Stabilizasyon sonrası hastalar yataklı servislere alındı. SSS, solunum, kardiyak ve diğer sistem stabilizasyonu olmayan hastalar doğrudan yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve tam monitörizasyon sağlanarak ileri yaşam desteği verildi. Stabil olan hastalar diğer servislerde monitörize edilerek takip edildi. Bilinci kapalı yada Glaskow Koma Skalası gelişine göre 2 puan düşen hastalar entübe edilerek aktif kömür verildi. Diğer hastalardan mide lavajı yapılmıyan ve aktif kömür verilmeyen olgulara mide lavajı yapıldı ve aktif kömür verildi. Gelişte yada takip sırasında solunum yetmezliği gelişen hastalara mekanik ventilatör uygulaması yapıldı. Aritmi gelişenlere alkalizasyon ve antiaritmik tedavi, hipotansiyon gelişenlere sıvı tedavisi ve pozitif inotrop ilaç desteği yapıldı. VF gelişen hastalara temel yaşam desteği yanında defibrilasyon uygulaması yapıldı. Organ stabilizasyonu sağlanan hastalar yoğun bakımdan yataklı servise alındı. Semptomsuz dönemi 24 saat devam eden hastalar taburcu edildi. İntihar amaçlı ilaç alan olgular için psikiyatri görüşü önerisi alındı.

Çalışmaya alınan 41 hasta yaş, cins, yaşadığı yer (şehir, kırsal), yaşadığı il gibi demografik özellikler, ilacın kaza sonucumu yoksa intihar amaçlı mı alındığı, ilacın kimin tarafından kullanıldığı ve nereden temin edildiği, ilacın alınımının tespit edilmesinden sonra evde herhangi bir müdahale yapıp yapılmadığı, ilacın alındığının tespit edilmesinden sonra hastaneye başvurusu için geçen süre, başvurduğu ilk sağlık merkezi, ilacın alınımından sonraki ilk şikayet, ilk başvurduğu sağlık merkezinde yapılan müdahaleler (mide lavajı, aktif kömür, resüsitasyon gereksinimi), hastaların hastanemize başvuru anındaki Glaskow Koma Skalası,

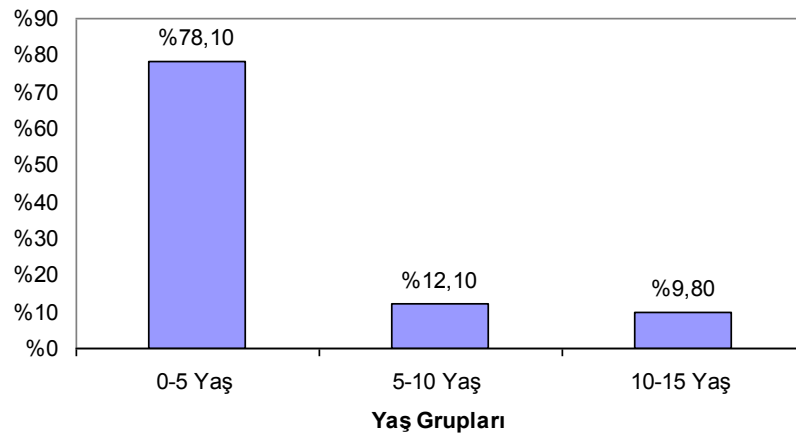
hastaların klinikte yattığı sürede meydana gelen bulgular, klinikte yapılan tedaviler, hastanın klinikte yaptığı sürede mekanik ventilatör ihtiyacı olup olmadığı, hastanın yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı yoğun bakımda yatış süresi, serviste yatış süreleri ve prognozları incelendi. İstatistiksel veriler SSPS 11, grafikler için Excel programları kullanıldı.

BULGULAR

Yaş ve Cins: Yaş ve cinsiyet dağılımı incelendiğinde: 23'ü (%56.1) kız, 18'i (%43.9) erkek idi (Grafik-1). Yaş grupları dikkate alındığında minimum 1 yaş maksimum 14 yaş, ortalama 4.34 ± 3.19 yıl idi. Yaş grupları incelendiğinde 0-5 yaş 32 olgu (% 78.1), 5-10 yaş 5 olgu (% 12.1) 10 -15 yaş 4 olgu (%9.8) idi (Grafik-2).

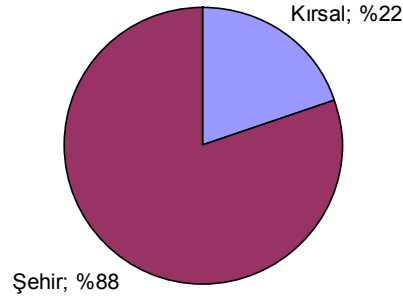


Grafik-1: Cinsiyet Dağılımı

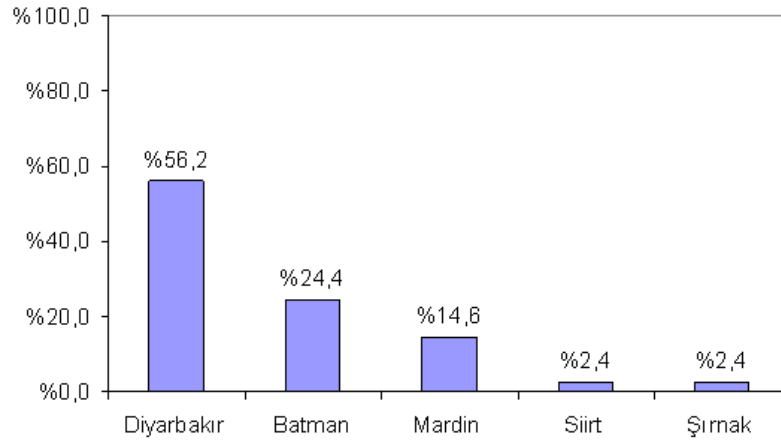


Grafik-2: Yaş Grupları

Yaşadığı Yer ve Geldiği İl: Olguların 9'u (%22) kırsal kesimden , 32'si (%88) ise şehir merkezinden gelmiş idi (Grafik 3). Geldikleri şehirler incelendiğinde 23 olgu (%56.1) Diyarbakır'dan,10 olgu (%24.4) Batman'dan ,6 olgu (%14.6) Mardin'den ,1 olgu (%2.4) Siirt'ten ,1 olguda (%2.4) Şırnak'tan başvurmuş idi. (Grafik-4).

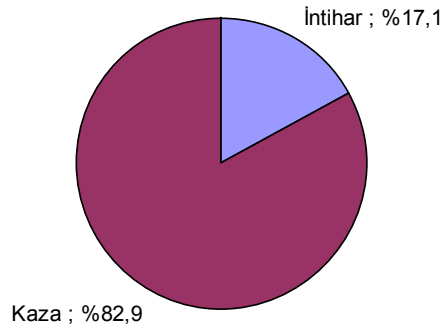


Grafik-3: Yaşadığı Merkez



Grafik-4: Yaşadığı İl

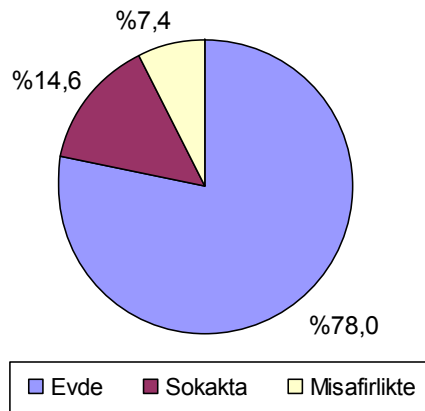
Etyoloji: İlaç alım nedenlerine bakıldığında 34 (%82.9) olguda kaza ile ilacın alındığı, 7 (%17.1) olguda ise intihar amaçlı ilacın alındığı tespit edildi (Grafik-5). İntihar amaçlı ilaç alımı olan olguların cinsiyet dağılımına bakıldığında toplam 7 olgunun 6'sı (%85.7) kız, 1 (%14.3) olgu ise erkek idi. Yaş grupları ile ilaç alım nedenleri karşılaştırıldığında 0-5 yaş arasındaki 32 olgunun (17 erkek, 15 kız) tamamı ilacı kaza sonucu aldığı, 5-10 yaş arasındaki 5 olgunun 2'si (2 kız) ilacı kaza sonucu aldığı, 3 olgunun (3 kız) ise intihar amaçlı aldığı, 10-15 yaş aralığındaki 4 olgunun (1 erkek, 3 kız) tamamının intihar amaçlı ilaç alınımının olduğu tespit edildi (Tablo-7).



Grafik-5: Etiyoloji

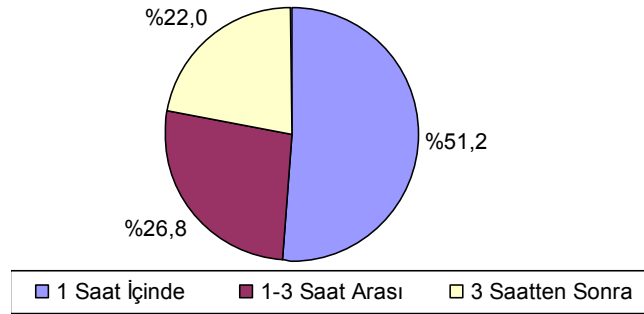
Tablo-7 Etiyolojinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı				
Yaş	İntihar		Kaza	
	Erkek	Kız	Erkek	Kız
0-5	0	0	17	15
5-10	0	3	0	2
10-15	1	3	0	0
Toplam	1	6	17	17

İlacın Temin Edilme Yöntemi: İlaçların nereden temin edildiği incelendiğinde: 41 olgunun 32'sinde (%78) ilacın ebeveynler tarafından kullanıldığı ve ilacın evde bulunduğunu, 6 olgunun ise (%14.6) ilacı sokakta, dışarıda oynarken ilacı bulduğu ve bu şekilde ilacı aldığı, 3 olgunun (%7.4) ise ilacı misafirliğe gittikleri yerlerde aldıkları tespit edildi (Grafik-6). Olguların hiç birinde evde müdahalede bulunmadıkları tespit edildi.

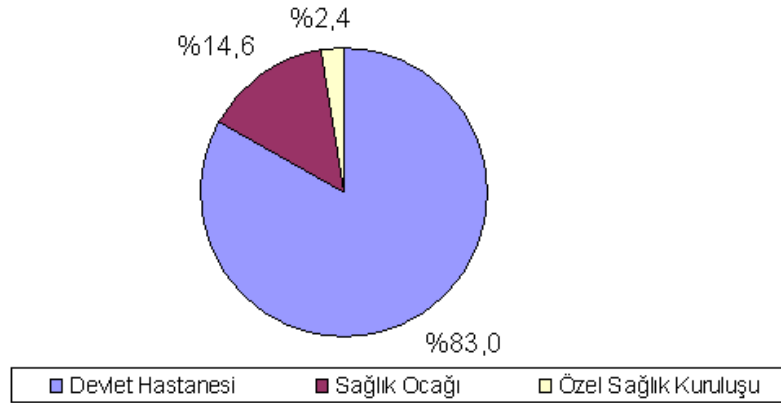


Grafik-6:İlaç Temin Edilme Yöntemi

İlk Başvurulan Sağlık Kuruluşu ve Başvurma Süresi: İlaç aldığı tespit edilmesi ile bir sağlık kuruluşuna başvurması arasında geçen süre minimum 10 dakika, maksimum 720 dakika ortalama $131,92 \pm 149,06$ dakika idi. Ayrıca 21 (%51,2) olgunun bir sağlık kuruluşuna ilk bir saat içinde başvurduğu, 11 (%26,8) olgunun ilk üç saat içinde başvurduğu, 9 (%22) olgunun ise üç saatten sonra başvurduğu görüldü (Grafik-7). Başvurulan sağlık merkezleri incelendiğinde 34 (%83) olgunun devlet hastanesine başvurduğu, 6 (%14,6) olgunun sağlık ocağına başvurduğu, 1 (%2,4) olgunun özel bir sağlık kuruluşuna başvurduğu tespit edildi (Grafik-8).



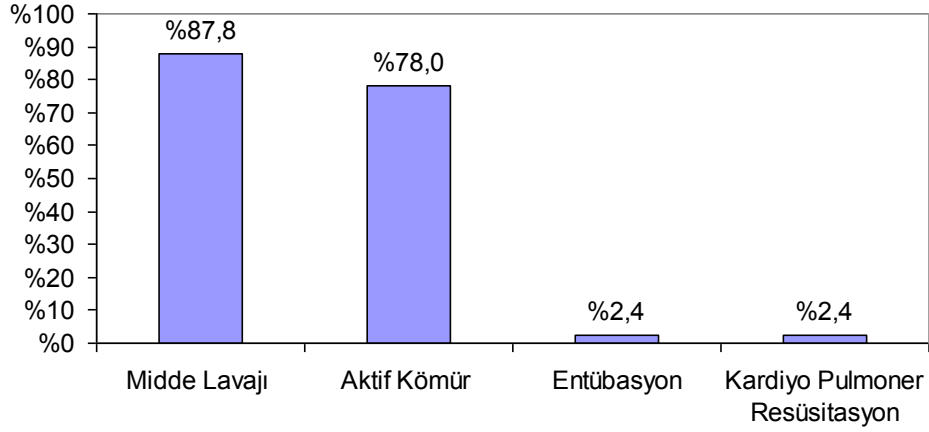
Grafik-7: Sağlık Kuruluşuna Başvuru Süresi



Grafik-8: İlk Başvurulan Sağlık Kuruluşu

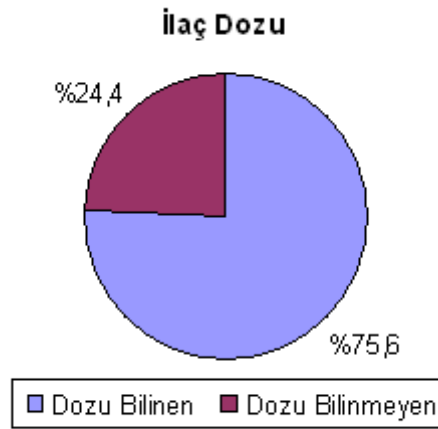
İlk Sağlık Kuruluşunda Yapılan Müdahale: İlaç alınımından sonra başvuru yapılan sağlık merkezinde yapılan müdahaleler incelendiğinde 41 olgudan 36 (%87.8) olguda mide lavajı yapıldığı, 5 (%12.2) olguda mide lavajı yapılmadığı tespit edildi. Yine 41 olgudan 32 (%78) olguya aktif kömür verildiği, 9 (%22) olguya ise aktif

kömür verilmediği tespit edildi. 4 olguya mide lavajı yapıldığı halde aktif kömür verilmediği görüldü (Grafik-9). Ayrıca ilk başvuru olan sağlık merkezinde bir olguda kardiyopulmoner resüsitasyon yapıldığı, bir olguda solunumun yüzeyselleşmesi üzerine hastanın entübe edildiği gözlemlendi.



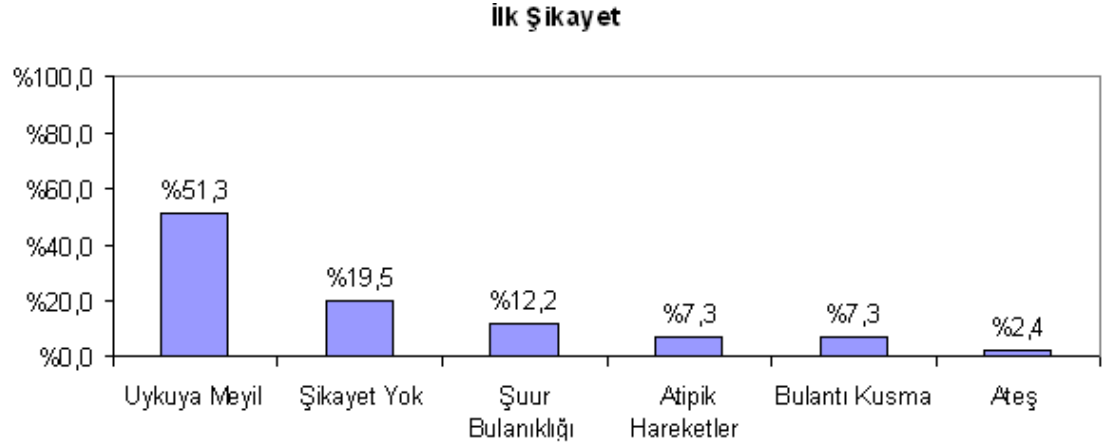
Grafik-9: İlk Sağlık Kuruluşunda Yapılan Müdahale

Alınan Doz: Olguların 31’inde (%75,6) sında aldıkları tablet miktarına göre kilogram başına ilaç miktarı hesaplandı, fakat 10 (%24,4) hastada alınan miktar bilinmediğinden ilacın kilogram başına ilaç miktarı hesaplanamadı. Kilogram başına dozu hesaplanan 31 hastada minimum 0.7 mg/kg maksimum 16 mg/kg ortalama 5.20 ± 4.19 mg/kg idi. 21 olgu (%52.1) 5mg/kg’ın altında, 10 olgunun (%24.4) ilacın dozunun bilinmediği, 6 olgunun (%14.2) 5–10 mg/kg dozunda aldığı, 4 olgunun (%9.3) 10 mg/kg ‘ın üzerinde ilaç aldığı tespit edildi (Grafik-10).



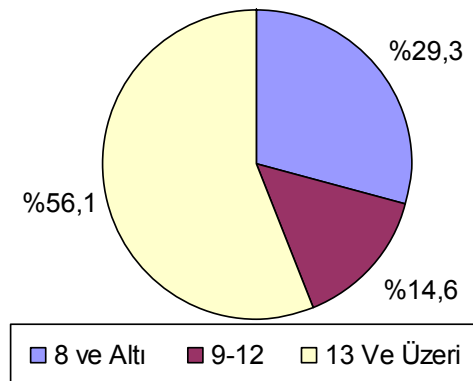
Grafik-10: Alınan İlaç Dozu

Başvuru Sırasında İlk Şikâyet: Olguların ilk şikâyetleri incelendiğinde 21 (%51,3) olguda uykuya meyil, 8 (%19,5) olguda hiçbir şikâyet olmadığı, 5 (%12,2) olguda şuur bulanıklığı, 3 (%7,3) olguda atipik hareketler, 3 (%7,3) olguda bulantı kusma, 1 (%2,4) olguda ateş idi (Grafik-11).



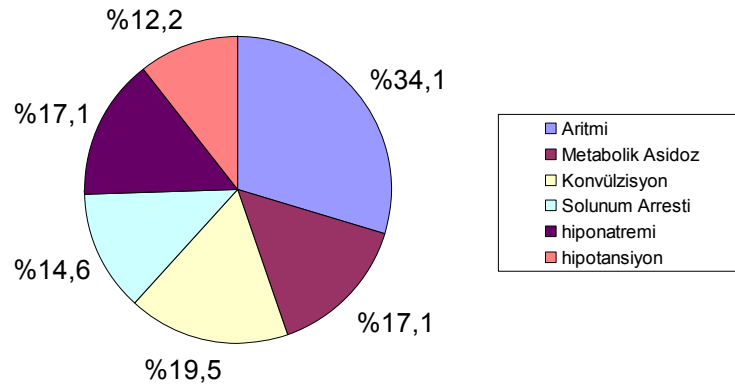
Grafik-11: Başvuru Sırasında ilk Şikâyet

Çocuk Acil Servisine Başvuruda Glaskow Koma Skalası: Olguların hastanemize başvuru anında Glaskow Koma Skalaları incelendiğinde minimum 4, maksimum 15 ortalama 11.66 ± 3.90 idi. 12 (%29,3) olguda GKS skoru 8 ve altında, 6 (%14,6) olguda GKS skoru 9-12 arasında olduğu, 23 (%56,1) olguda GKS skorunun 13 ve üzerinde olduğu görüldü (Grafik-12).

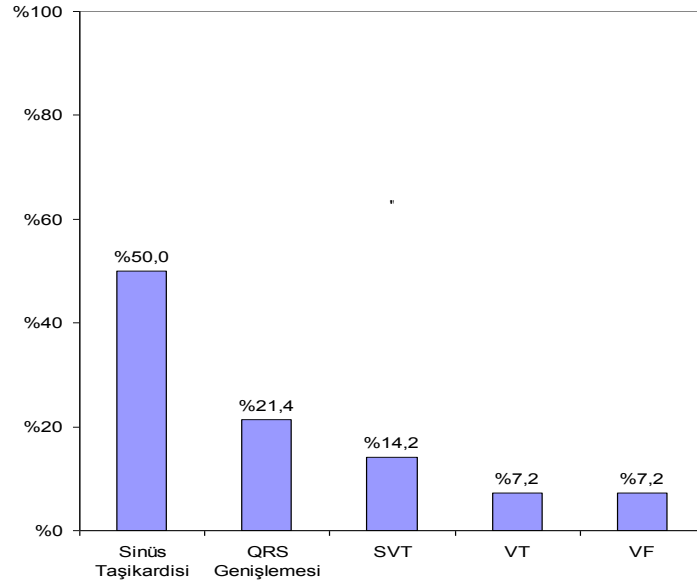


Grafik-12: Başvuru Anında Glaskow Koma Sklası

Çocuk Acil Servisine Başvuruda Klinik Bulgular:14 (%34,1) olguda aritmi, 8 (%19,5) olguda konvülziyon, 7 (%17,1) olguda metabolik asidoz, 7 (%17,1) olguda hiponatremi, 6 (%14,6) olguda solunum arresti, 5 (%12,2) olguda hipotansiyon görüldü (Grafik–13). Aritmiler incelendiğinde 7 (%50) olguda sinüs taşikardisi, 3 (%21,4) olguda QRS genişlemesi, 2 (%14,2) olguda supraventriküler taşikardi, 1 (%7,2) olguda ventriküler taşikardi,1 (%7,2) olguda ventriküler fibrilasyon tespit edildi (Grafik–14).



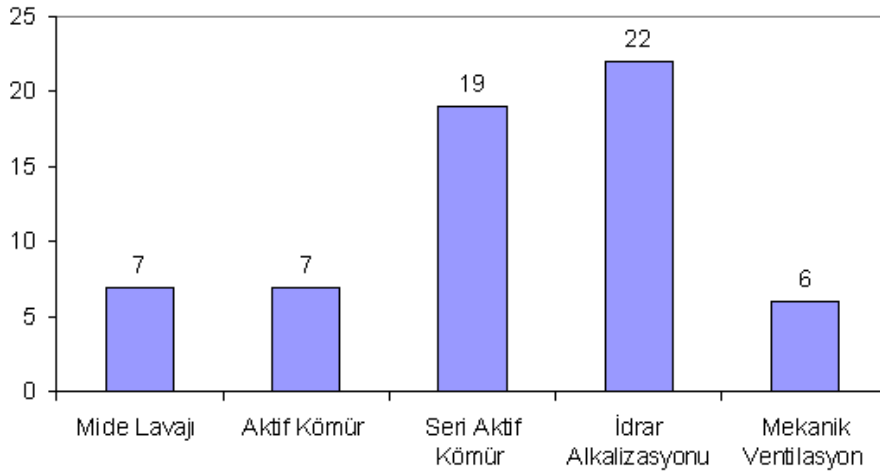
Grafik–13: Başvuru Anında Klinik Bulgular



Grafik–14: Aritmilerin Dağılımı

Klinikte Uygulanan Tedavi: Hastalara klinikte uygulanan tedaviler incelendiğinde ilk başvurduğu sağlık merkezinde mide lavajı yapılmayan 4 (%8,9) hastaya mide lavajı yapıldı. İlk başvurdıkları sağlık merkezinde mide lavajı yapılmayıp aktif kömür verilmeyen 4 olgu ile mide lavajı yapıp aktif kömür verilmeyen 3 olguya toplam 7 (%17,1) olguya aktif kömür verildi. Yüksek doz alındığı düşünülen 19 (%46,9) olguya seri aktif kömür uygulandı.

22 (%53,7) olguya intra venöz sodyum bikarbonat verilerek idrar alkalizasyonu sağlandı. Gerek solunum yetersizliği gerekse solunum arresti nedeniyle 6 (%14,6) hasta mekanik ventilatör uygulandı. Mekanik ventilatör uygulanan 6 hastadan 5'i şifa ile taburcu edilip, bir hasta ise aritmi nedeniyle ölmüştür (Grafik-15).

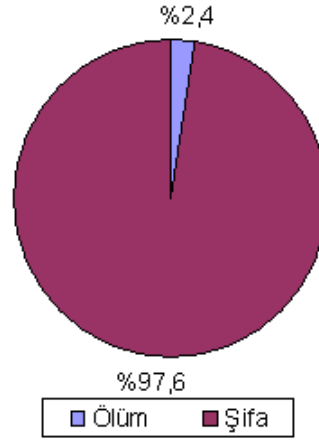


Grafik-15: Klinikte Uygulanan Tedavi

Yoğun Bakım İhtiyacı ve Yatış Süresi: SSS, solunum, kardiyak ve diğer sistem stabilizasyonu olmayan hastalar yoğun bakım ünitesine yatırıldı. 23 (%66,1) hasta yoğun bakım ihtiyacı duyduğundan yoğun bakımda takip edilmiştir. Yoğun bakımda yatış süreleri minimum 1 gün maksimum 7 gün ortalama 2.26 ± 1.27 gün idi. Hastaların büyük çocuk ve süt çocuğu servisinde takip süreleri ise minimum 1 gün maksimum 5 gün ortalama 1.85 ± 0.79 gün idi.

Prognoz: Takip edilen 41 olgudan 40 (%97,6) hasta şifa ile taburcu edilmiş olup, 1 (%2,4) olgu ölmüştür. Ölen olgu ilk başvurduğu sağlık merkezinde entübe edilmiş olup, hastanın aldığı ilaç miktarı bilinmeyip, geldiğinde konvülziyon, hiponatremi,

hipotansiyon, metabolik asidoz, gelişip hasta ventriküler fibrilasyon nedeniyle ölmüştür (Grafik-16).



Grafik-16: Prognoz

TARTIŞMA

Çocukluk çağında akut zehirlenmeler morbidite ve mortalitede halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (52,53). Çocukluk yaş grubunda zehirlenmeler, acil servislere başvurunun önemli bir bölümünü oluştururlar. Tüm zehirlenme olgularını % 40 kadarı ilaç zehirlenmeleridir (54). Acil servise zehirlenme nedeniyle getirilen çocuk olguların tüm acil olguların içindeki oranı yanı sıra, zehirlenme olgularının içinde ilaç zehirlenmelerinin oranı ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülke içinde bölgeden bölgeye farklılıklar göstermektedir (55).

Zehir Danışma Merkezlerine yapılan başvurular gözden geçirildiğinde ABD’de her yıl 4–5 milyonun üzerinde (56), Hollanda’da 10.000 zehirlenme olgusunun başvurduğu (57) bildirilmektedir. Ülkemizde hastanelere başvuran zehirlenme olgularının sıklığı hakkında bilimsel verilerin yetersiz olduğu görülmektedir. Günümüzde zehirlenme istatistikleri Zehir Araştırmaları Müdürlüğü adı altında görev yapan Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi başkanlığı tarafından aralıklı olarak yayınlanmaktadır (58). Ülkemizde DEÜTF çocuk acil servisine zehirlenme nedeniyle başvuran hastalar analiz edilmiş, 16 aylık süre içinde başvuran olguların %1,2’sinin zehirlenmelerin oluşturduğu saptanmış. Benzer olarak 1975–1984 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine yapılan başvuruların %1,6 kadarını (58), İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine başvuran olguların % 2’sini (59), 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Servisine yatırılarak izlenen olguların %2,3’ünü zehirlenme olgularını oluşturduğu (60), 1998 yılında İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Acil Servisine başvurarak yatırılan olguların %16,4 gibi yüksek oranında zehirlenmelerin sorumlu (61) olduğu saptanmıştır.

Geçmiş yıllardaki yapılan zehirlenme ile ilgili yayınlar incelendiğinde salisilatlar ve parasetamoller ile birlikte antidepresanların sayılarının arttığı, yoğun olarak da amitriptilin zehirlenmelerinin olduğu görülmektedir (52,62). Amitriptilin çok yaygın kullanılan ve reçete edilen bir antidepresandır, ayrıca birçok ülkede antidepresanların sebep olduğu ya da olası intihar olgularında kullanılan en yaygın ajandır (63). İngiltere de 1987–1992 yılları arasında antidepresan ilaçların yüksek doz alımı nedeniyle ortaya çıkan bütün ölümlerin %80’inden fazlası amitriptilin ve doxepin sebep olmuştur (64). Benzer şekilde Rostetstol ve arkadaşları (65) trisiklik

antidepresanlardan amitriptilin ve doxepin'in Norveç'te en yaygın kullanılan antidepresanların olduğu ve ayrıca bu iki antidepresanın zehirlenme ile zehirlenme ile birlikte ölümlere yol açtığına bildirdiler. Henry ve arkadaşları sadece antidepresanlardan kaynaklanan 3604 ölümün çoğunluğunun (%70,95) amitriptilin ve doxepin'den kaynaklandığı bildirmişlerdir (66). Türkiye'de yapılan çocuk zehirlenmeleriyle ilgili serilerde İstanbul'dan Çıtak A ve arkadaşları antidepresan zehirlenmelerini ilaç zehirlenmeleri arasında %35,5 oranında (birinci sırada) tespit etmişler ve amitriptilinin zehirlenmeye yol açan en önemli ilaç olduğunu vurgulamışlardır (9). Çaksen H ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada bu oran %11 olarak bulunmuştur (67). Öner N ve arkadaşlarının çalışmasında ise aynı oran %13,2'dir (10). Dicle üniversitesinde 2003 yılında Özdoğan H. yapmış olduğu tez çalışmasında zehirlenmeye neden olan ilaçlar arasında ilk sırada (%18,1) ile antidepresanlar yer almaktaydı. Antidepresan ilaçlarında %10,9'luk kısmını amitriptilin oluşturmuştur (68). 19 Mayıs üniversitesinde Uzunosmanoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada birinci sırada %17,9 ile amitriptilin zehirlenmesi yer almıştır (69), Uçar ve arkadaşları Karadeniz bölgesinde yaptıkları çalışmada antidepresanlar ilk sırada yer almaktadır (70). Akbay ve arkadaşları (71) ile Ergür ve arkadaşları (8) ise antidepresanların çocuk zehirlenmesine yol açan ilaçlar arasında analjezik ve antipiretiklerden sonra ikinci sırada olduğunu bildirmişlerdir. Geçmişte ABD ve İngiltere'de çocukluk yaş grubunda en sık zehirlenme nedenleri sırasıyla aspirin ve parasetamol alımı olduğu bildirmektedir (8,72). Günümüzde ABD'de kozmetik ve günlük bakım ürünleri zehirlenmeye yol açan etkenler arasında ön planda iken, İngiltere'de parasetamol halen birinci sıradadır (72).

Ülkemizde ise antidepresan ilaçların çocuk zehirlenmeleri arasında ön sıralarda yer alması düşündürücüdür (3,8). Bu durum toplumumuzda depresyonun yaygın bir hastalık olduğunun indirekt bir göstergesi olabilir. Dahası antidepresanların zehirlenmesi çocuklarda en sık yoğun bakım gerektiren zehirlenmedir ve mortalitesi de diğer ajanlara göre oldukça yüksektir (9).

Amitriptilin kullanan erişkinler gerek depresyonun gerekse ilacın sedatif etkisiyle çocuklarının bu ilaca erişmesini engelleyemeyebilirler. Türkiye'de piyasada bulunan çoğu ilaçta olduğu gibi Amitriptilinin de koruyucu kapağı olmadığından

kolaylıkla yüksek doz ilaç çocuklarca alınabilmektedir.1970’li yıllardan sonra ABD’de çocukların erişimini engellemek için daha güvenli ilaç paketleme yönteminin giderek artan oranlarda başka ülkelerde kullanılmaya başlanmasıyla özellikle ilaca bağlı zehirlenmeler azalmıştır (10).

Çaksen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise; %52,3 kız, %47,7 erkek bulmuştur (67).Öner ve arkadaşları ise %53,3 kız, %46,7 erkek ve 30 olgunun %80’i 5 yaş altında (10), Genç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %56,8 erkek, %43,2 kız ve 51 olgunun %62,7 ‘nin 5 yaş altında olduğunu tespit etmişlerdir(73). Olgularımızın yaş ve cinsiyet dağılımı incelendiğinde toplam 41 olgunun 23’ü (66,1) kız,18’i (%43,9) erkek idi. Yaş grupları incelendiğinde ise 0–5 yaş 32 (%78,1) olgu, 5–10 yaş 5 (%12,1) olgu, 10–15 yaş 4 (% 9,8) olgu idi. Uzunosmanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 266 olgunun 105’i (%39,5) erkek, 161’i (%60,5) kız olarak bulmuşlardır (69). Olguların büyük çoğunluğunun 5 yaşın altında olması ailelerin dikkatsiz davranmaları, ilaçların çocukların kolaylıkla ulaşabilecekleri yerlere bırakmaları veya ailenin ilacın toksik potansiyelinin farkında olmadığını bize düşündürmektedir.

Literatürde kaza nedeniyle ile oluşan çocukluk çağı zehirlenmelerinin tüm olguların %80’ini oluşturduğu, daha çok 10 yaş altında ve özellikle 1–4 yaşlarında yoğunlaştığı, zehirlenmelerin %10-15’ini oluşturan intihar girişimlerinin ise 10 yaş üzerinde görüldüğü bildirilmektedir (1,7). Genç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %76,4’ü kaza sonucu, %15,3’ü intihar amaçlı , %7,8’i kötü kullanıma bağlı zehirlenme olduğunu belirtmiş ve intihar olgularının tamamının 9 yaş ve üzeri iken bu olguların %62,5’inin kız olduğunu tespit etmişlerdir (73). Öner ve arkadaşları ise %83 kaza ile %17 intihar amaçlı ilaç aldığı (10) , Uzunosmanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %75,9’u kaza sonucu %24,1’i ise intihar amaçlı ilaç aldıklarını bildirmişlerdir (69). İlaç alım nedenleri incelendiğinde 41 olgunun 34’ü (% 82,9) ilacı kaza sonucu aldığı 7 (%17,1) olgunun ise ilacı intihar amaçlı aldığı, intihar amaçlı ilaç alanların cinsiyeti incelendiğinde % 85,7 sinin kız olduğu , %14,3’ünün erkek olduğu görüldü. Yaş grupları ile ilaç alım nedenleri irdelendiğinde 0–5 yaş 32 olgunun (17 erkek,15 kız) tamamının ilacı kaza sonucu aldığı, 5–10 yaş arasındaki 5 olgunun 2’si (2 kız) ilacı kaza sonucu aldığı,3 olgunun (3 kız) ise intihar amaçlı aldığı, 10–15 yaş arası 4 olgunun (3 kız,1 erkek) tamamının ilacı intihar amaçlı aldığı

gözlendi. Dikkatsizlik ve bilinçsiz aile büyüklerinin ilaçları çocukların ulaşabileceği yerlerde bırakmaları veya kendilerine ait olmayan kutularda bulundurmaları ve çocukların yeterli izlenmemeleri zehirlenmelere neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle bölgemizde kız çocuklarının kendisini ifade edememesi, feodal yapının kız çocuklarının üzerindeki baskısı ve ergenlik dönemi sorunları nedeniyle kızların intihar eğilimde artış açıklanabilir.

İlacın nereden temin edildiği incelendiğinde %78'inin ilacı ebeveynler tarafından kullanıldığı ve ilacın evden temin edilerek alındığı, % 14,6'sının ise ilacı sokakta oynarken bulup içtiği, %7,4'ünün ise ilacı misafirlğe gittiklerde yerlerde aldıkları görüldü. Saptanan önemli bir nokta ise olguların hiç birinde ilaç alındığının tespit edilmesinden sonra ailelerin kusturma, süt verme gibi hiçbir geleneksel yöntemin uygulanmadığı görüldü. Hastaların %14,6'sı gibi yüksek bir oranın ilacın sokakta bularak içmesi, amitriptilin gibi çocuklar için tehlikeli bir ilacın gelişi güzel bir şekilde sokaklara ve çöpe atılması özellikle bölgemiz gibi çocukların yeterince izlenemediği yerlerde potansiyel bir tehlike olduğu ve bu tür ilaçların imha edilmesinde ulusal bir politika oluşturulması gerektiğini düşünmekteyiz. Bir diğer nokta ise ailenin bilinçli olması ve kendi evinde zehirlenme ile ilgili tedbirleri almasına rağmen olguların %7,4'ünün misafirlğe gittiklerde evlerde çocuklarının zehirlenmeye maruz kaldığı görülmüştür. Bu nedenle misafirlğe gidilen evlerde özellikle küçük çocukları olan ailelerin bu konuda dikkatli davranmaları ve gerekli tedbirleri almaları gerekmektedir.

İlacın alındığının tespit edilmesi ile bir sağlık kuruluşuna başvurusu arasında geçen süre minimum 10 dakika maksimum 720 dakika ortalama $131,92 \pm 149,06$ dakika idi. Olguların yaklaşık yarısı ilk bir saat içinde başvurmuş iken, %22 gibi bir oranda ise üç saatten sonra bir sağlık kuruluşuna başvurmuşlardır. Üç saatten daha uzun sürede sağlık kuruluşuna başvuranların Diyarbakır'daki hastanelerin geniş bir bölgeye hizmet etmeleri nedeniyle bu hastaların çoğunluğunun şehir dışından gelmeleri, yada ailenin olayı geç fark etmesinden, bazı ailelerin ise zehirlenme olayını bildikleri halde semptom olmadığı için herhangi bir sağlık kuruluşuna geç başvurduğu düşünüldü. Olguların hiç biri direkt hastanemize başvurmamış olup bizden önce mutlaka bir sağlık kuruluşuna başvurmuşlardır. Burada yapılan müdahaleler incelendiğinde ise 5 olguda mide lavajı yapılmadığı, 4 olguya mide

lavajı yapıldığı halde aktif kömür verilmediği ve toplam 9 olguya aktif kömür verilmediği görüldü. Zehirlenmelerden sonra mide lavajının tedavideki yeri tartışmalıdır. Eğer ilk bir saatte mide lavajı yapılabilirse etkili olabileceği, aksi takdirde bu işlemin yapılmaması gerektiği önerilmektedir. Ancak amitriptilin gibi mide boşalım süresini uzatan ilaçlarda ilk dört saatte mide lavajı ile ilacın uzaklaştırılması sağlanabilir (3). Oysa başka bir sağlık kuruluşuna sevk etmeden önce kolaylıkla yapılabilecek bir mide lavajı ile amitriptilin zehirlenmesine bağlı mortalite ve morbidite azaltılabilir. Bu konuda zehir danışma merkezinden yardım alınabilir (10). İlk başvuru olan sağlık merkezinde bir olguya kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmış ve bir olgu ise solunumu yüzeyelleşmesi üzerine entübe edilmiştir. Kardiyopulmoner resüsitasyon yapılan olgu hastanemize naklinden sonra yoğun bakımda takip edilmiş ve hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Bu nedenle zehirlenme olgularında sağlık personelinin zehirlenme ve temel yaşam desteği konusunda eğitiminin önemi görülmektedir.

Amitriptilin zehirlenmesinde yarım saat sonra semptomlar başlar ve ciddi komplikasyonlar ilk altı saatte ortaya çıkabilir. En sık beyin ve kalp etkilenir (3,74). Amitriptilin zehirlenmesinde, santral sinir sistemi etkilenmesi, kalp etkilenmesinden daha sık görülür. Mental durumda bozulma, konvülsiyon, laterji, konfüzyon, koma, antikolinerjik etkiler, midriasis, iyileşme döneminde ajitasyon, deliryum ve genellikle görsel halüsinasyonlar olabilir. Bu etkiler ilk altı saatte ortaya çıkabilir ve 48 saat kadar kalıcı olabilir (74). Koppel ve arkadaşları 103 amitriptilin alan erişkin hasta (grup 1) ve 81 amitriptilin ve klordiazepoksid alan erişkin (grup 2) hastayı incelemiştir. Grup 1’de alınan amitriptilin miktarı grup 2 ile karşılaştırıldığında fazlaymış (13mg/kg, 7,7 mg/kg). Her iki grupta da en çok görülen semptomlar bilinç bozuklukları, antikolinerjik semptomlar, bilinç değişiklikleri, konvülsiyonlar, aritmi ve hipotansiyondur. Hastaların 63’ünde solunum desteğine ihtiyaç duyulan solunum yetmezliği gelişti. Grup 1’de 2, grup 2’de 1 hasta hayatını kaybetmiştir (75). Zhu ve arkadaşları amitriptilin alan 20 erişkin hasta rapor etmiştir. Temel bulgular değişik derecelerde koma, pupil dilatasyonu, taşikardi ve üriner retansiyondur. Hipertansiyon, hipotermi ve konvülsiyon atakları bazı hastalarda görülmüştür. Hastaların yarısında EKG değişiklikleri görülmüştür (76). Hulten ve arkadaşlarının 9 tane ağır amitriptilin alan hastada yaptığı bir çalışmada 8 hasta entübe edilmiş, 6

tanesi ventilasyon ihtiyacı duymuş, 2 hastada ventriküler aritmi gelişmiş 3 hastada konvülzyon olmuş ve 2 tanesinde hipotansiyon saptanmıştır. Bütün komplikasyonlar alım sonrası ilk 4 saat içinde meydana gelmiştir. Amitriptilin toksikokinetiğinin çalışıldığı benzer çalışmalarda kişiler arasında amitriptilin ve metabolitlerinin konsantrasyonunun geniş bir range'i olduğundan sadece trisiklik antidepresan konsantrasyonu baz alınarak prognozun belirlenmesinin mümkün olmadığı bildirilmiştir (77). Ayrıca konvülzyon ataklarının ve kardiyak komplikasyonların major ölüm nedeni olduğu not edilmiştir (76). TSA'ların aşırı doz alımı yaşamı tehdit eden kardiyak patolojilere yol açabilir ancak sinüs taşikardisi trisiklik ve diğer antidepresanlarla zehirlenmede ensık görülen tipik EKG değişikliğidir (80–81). Caravati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 106 hastadan 652inde(%61) majör toksisite bildirilmiştir (80). Farklı çalışmalarda ciddi antidepresan zehirlenmelerinde konvülzyon oran %4–24 olarak bildirilmiştir (81). TSA alan hastalarda yüksek oranda entübasyon ihtiyacı rapor edilmiştir (79). Öner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %90 olguda ensefalopati, % 10 olgu ise asemptomatik (10), Uzunosmanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise olguların %85,4'ünde nörolojik semptomlar mevcut iken , %15,4'ü ise hiçbir semptomu yoktu (69). Bizim çalışmamızda büyük oranda uykuya meyil, şuur bulanıklığı, atipik hareketler gibi nörolojik semptomlar olguların %70,7'sinde mevcut iken, olguların %19,5 'inde hiçbir semptom yoktu. Bizim çalışmamızda % 34,1 olguda aritmi, %19,5 olguda konvülzyon, %17,1 olguda metabolik asidoz, %17,1 olguda hiponatremi, %14,6 olguda solunum arresti, %12,2 olguda ise hipotansiyon görüldü. Aritmiler incelendiğinde 7 olguda sinüs taşikardisi, 3 olguda QRS genişlemesi, 2 olguda supraventriküler taşikardi, 1 olguda ventriküler taşikardi, 1 olguda ventriküler fibrilasyon görüldü. Sonuçlarımız Çaksen ve arkadaşları (67), Öner ve arkadaşları (10) ile karşılaştırıldığında konvülzyon ve solunum yetmezliği daha fazla görülmüş, diğer bulgular benzer şekilde bulunmuştur. Hastanemizin referans hastane olması, geniş bir bölgeye hitap etmesi nedeniyle klinik olarak genel durumu kötü hastaların ya da yüksek doz almış olan hastaların hastanemize sevk edilmiş olmaları nedeniyle daha yüksek oranda konvülzyon ve solunum yetmezliğinin görüldüğünü düşünmekteyiz. Sodyum bikarbonat tedavisi bradikardileri, multifokal prematür ventriküler ektopiyi, ventriküler taşikardiyi, iletim bozukluklarını, değişik derecede

kalp bloklarını ve hipotansiyonu başarıyla döndürebilir. İnvitro tartışmalar göstermiştir ki kan pH'sı ve ekstra selüler sodyum konsantrasyonunun kardiyotoksiste üzerinde sodyum bikarbonatın yararlı etkilerine katkıda bulunmaktadır. Artan pH proteine bağlı olmayan amitriptilin düzeyini azaltır(40). Olgularımızın %34,1'inde aritmi görülmesine rağmen sadece 2 olguda ciddi aritmilerin gözlenmesi uyguladığımız intravenöz sodyum bikarbonat tedavisinin etkili olduğunu düşünmekteyiz

TSA aşırı alımında tedavi; gastrik lavaj, aktif kömür, antikonvülzanlar, hipotansiyon için vazopressör ve disritmiler için sodyum bikarbonatı içermektedir (82,83). Bilinen bir antidotu olmadığından trisiklik zehirlenmesinin tedavisi semptomatik olarak yapılır. Gastrik lavaj ilacın kalan kısmını çıkarmak için tek yöntemdir ve çeşitli nedenlerle kullanılabilir. Zorlu diürez, periton dializi ve hemodializ trisiklik ilaç ve metabolitlerinin miktarında az değişiklik yapar ve değeri azdır.

Multidoz aktif kömür (MDAC) verilmesinin etkinliği tartışmalıdır (14). MDCA teorik olarak gastrointestinal kanalda ilaç bağlandığı prensibinden hareketle kullanılmaktadır (84). Kömür gradientine karşı kanın gastrointestinal dializi bazı ilaçlarda MDAC uygulaması ile başarılı olabilir ancak bu büyük dağılım hacmi olan ve %15'ten az enterohepatik eliminasyona uğrayan amitriptilin için sınırlı oranda faydalıdır (85). Absorbsiyonu devam eden hastalarda multipl doz aktif kömür veya barsak irrigasyonu ile gastrointestinal dekontaminasyon yapılması düşünülmelidir. Yeterli tekrarlayan sodyum bikarbonat bolus uygulaması önemlidir (86).Bizim serimizde ilk başvurduğu sağlık merkezinde mide lavajı yapılmayan 4 hastaya mide lavajı yapıldı, 7 hastaya aktif kömür verildi. Aldığı doz miktarı bilinmeyen ve yüksek doz aldığı tespit edilen hastalara seri aktif kömür uygulandı ve intravenöz bikarbonat verilerek idrar alkalizasyonu sağlandı. 6 olgu solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatör uygulandı. Genç ve arkadaşları (73) yaptığı çalışmada 2 hasta (4,9) aritmi neden ile kaybedilmiş, Uzunosmanoğlu ve Arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 olgu (%0,8) kaybedilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece bir olgu çocuk acil kliniğimize başvurduğu anda solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilmişti, konvülziyon, hipotansiyon, metabolik asidoz mevcut olup hasta ventriküler fibrilasyon nedeniyle kaybedilmiştir.

Amitriptilin reçetesiz olarak kolayca satın alınabilen bir antidepresandır. Türkiye’de satılan preparatları yeni kuşak antidepresanlara göre son derece ucuz olduğundan fazlaca tercih edilmektedir. İlacın koruyucu kapağı da olmadığından kolaylıkla yüksek doz ilaç çocuklarca alınabilir. Güvenli kapak uygulamaları çocukluk çağı zehirlenmelerinin önlenmesinde en etkili yöntemdir (87). Amitriptilin zehirlenmesi bir çok çalışmada görüldüğü gibi sıklığı giderek artmakta, bazı çalışmalarda ise çocukluk çağında en sık zehirlenme nedeni olarak karşımıza çıkmakta ve yoğun bakım tedavisi gerektirdiği, mortalite ile sonuçlanabildiği görülmüştür (10,53,62,88). Diğer bir neden ise kullanım endikasyonlarının fazla olması nedeniyle birçok branştaki hekimler ve pratisyen hekimler tarafından reçete edilebilmektedir.

Güvenli kapak uygulamasının hayata geçmesi için mutlaka Sağlık Bakanlığı nezdinde girişimlerde bulunulmalı, sadece uzman hekimler tarafından reçete edilmesi sağlanılmalı, yeşil reçete kapsamına alınmalı, reçete edilen ailelere ilacın çocuklar için tehlikeli olduğu mutlaka uzak tutulması gerektiği konusunda uyarılmalı ve bizim çalışmamızda birçok olgunun ilacı sokakta bulup içmesi nedeniyle bu tip ilaçların imha edilmesi konusunda bir politika oluşturulmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

- 1) Olguların büyük çoğunluğu 0–5 yaş arasındadır. Ailelerin dikkatsiz davranmaları, ilaçların çocukların kolaylıkla ulaşabilecekleri yerlere bırakmaları veya ailenin ilacın toksik potansiyelinin farkında olmadığını bize düşündürmektedir.
- 2) 10 yaş üzeri kızlarda intihar amaçlı amitriptilin zehirlenmesi oranı yüksektir. Özellikle bölgemizde kız çocuklarının kendisini ifade edememesi, feodal yapının kız çocuklarının üzerindeki baskısı ve ergenlik dönemi sorunları nedeniyle kızların intihar eğilimde artış açıklanabilir.
- 3) Olguların %14,6'sı ilacı sokakta bularak içmiştir. Amitriptilin gibi çocuklar için tehlikeli bir ilacın gelişi güzel bir şekilde sokaklara ve çöpe atılması özellikle bölgemiz gibi çocukların yeterince izlenemediği yerlerde potansiyel bir tehlike olduğu ve bu tür ilaçların imha edilmesinde ulusal bir politika oluşturulması gerektiğini düşünmekteyiz.
- 4) Olguların %7,3'ünde çocuklar misafirliğe gittiklerde evlerde zehirlenmeye maruz kalmıştır. Bu nedenle misafirliğe gidilen evlerde özellikle küçük çocukları olan ailelerin bu konuda dikkatli davranmaları ve gerekli tedbirleri alması gerekmektedir.
- 5) %22 olgu üç saatten daha uzun sürede sağlık kuruluşuna başvurmuştur. Diyarbakır'daki hastanelerin geniş bir bölgeye hizmet etmeleri nedeniyle bu hastaların çoğunluğunun şehir dışından gelmeleri, yada ailenin olayı geç fark etmesinden, bazı ailelerin ise zehirlenme olayını bildikleri halde semptom olmadığı için herhangi bir sağlık kuruluşuna geç başvurduğu düşünüldü.
- 6) İlk başvuru yapılan sağlık merkezinde %12,2 olguya mide lavajı yapılmamış, %22 olguya aktif kömür verilmemiştir. Amitriptilin gibi mide boşalım süresini uzatan ilaçlarda ilk dört saatte mide lavajı ile ilacın uzaklaştırılması sağlanabilir, başka bir sağlık kuruluşuna sevk etmeden önce yapılabilecek bir mide lavajı ile amitriptilin zehirlenmesine bağlı mortalite ve morbidite azaltılabilir. Bu konuda zehir danışma merkezinden yardım alınabilir.
- 7) Diğer çalışmalara oranla solunum yetmezliği ve konvülsiyon daha yüksek oranda görülmüştür. Hastanemizin referans olması nedeniyle yüksek doz ilaç alan hastaların hastanemize sevk edilmeleri nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Amaç: Amitriptilin etkin, ucuz ve reçetesiz olarak kolaylıkla satın alınabilen trisiklik antidepresan ilaç olması nedeniyle Türkiye’de oldukça fazla kullanılmaktadır. Çocukluk yaş grubu zehirlenmelerinde gerek kaza sonucu gerekse intihar amaçlı amitriptilin zehirlenmeleri; son yapılan yapılan çalışmalarda sayısının gün geçtikçe arttığı görülmektedir. Bu çalışmada hastanemiz çocuk acil servisine başvuran ve yatırılarak takip edilen amitriptilin zehirlenmesi olgularının klinik epidemiyolojik ve prognostik özellikleri geriye dönük gözden geçirerek gün geçtikçe artan bu sağlık sorununu gündeme getirerek çözüm önerilerine dikkat çekmektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Büyük Çocuk, Süt Çocuğu Servisine ve yoğun bakım ünitesine 01/01/2006 ile 01/06/2007 tarihleri arasında Amitriptilin zehirlenmesi nedeniyle yatırılan 41 olgu demografik özellikleri, ilaç alım nedeni, ilacı kullanan kişi, hastaneye geliş süresi, başvurduğu ilk sağlık merkezi, ilk şikayeti, başvurduğu sağlık merkezinde yapılan tedavi, Glaskow Koma Skalaları, klinikte yattığı süre ve tedavi, klinik bulgular, hastanın yatış süresi ve prognoz retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 41 hastanın %56,2’i kız, %43,9’u erkek, yaş ortalaması 4.34 ± 3.19 (minimum 1 yaş maksimum 14 yaş) idi. Olguların % 88’i şehir merkezinden %22’si kırsal kesimden başvurmuş olup, %82,9’si kaza ile %17,1’i intihar amaçlı ilaç almışlardı. Olguların %78’i ebeveynlerin kullandıkları ilaçları almış olduğu, %14,6’sı ilacı sokakta bularak aldığı, %7,4 ‘ü misafirlikte aldıkları tespit edildi. Hastaneye başvuru süresi minimum 10 maksimum 720 dakika ortalama $131,92 \pm 149,06$, aldıkları dozu bilinen 31 hastada ortalama dozu 5.20 ± 4.19 mg/kg idi. İlk başvurduğu sağlık merkezinde %12,2 olguya mide lavajı yapılmadığı %22 olguya aktif kömür verilmediği tespit edildi. Olguların Glaskow Koma Skalaları ortalama 11.66 ± 3.90 ve en sık ilk görülen şikayet %51,3 ile uykuya meyil idi. Olguların %34.1 ‘inde aritmi, %19.5’inde konvülsiyon, %17.1’inde metabolik asidoz, %17.1’inde hiponatremi, %14.6’sında solunum arresti, %12.2’sinde hipotansiyon görüldü, en sık görülen aritmi ise %50 oranında sinüs taşikardisi idi. Klinikte hastaların %8.9’unu mide lavajı yapıldı, %17.1’ine aktif kömür , %46.9’una seri aktif kömür verildi. %53.7’sine idrar alkalizasyonu uygulandı. Hastaların

%14,6'sının mekanik ventilatör gereksinimi oldu. %66.1 hasta yoğun bakımda takip edilmiş olup, yoğun bakımda ortalama yatış süresi 2.26 ± 1.27 serviste ortalama yatış süresi 1.85 ± 0.79 gün idi. 1 hasta aritmi ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Olguların büyük çoğunluğu 0–5 yaş arasındadır. 10 yaş üzeri kızlarda intihar amaçlı amitriptilin zehirlenmesi oranı yüksektir. Diğer çalışmalara oranla solunum yetmezliği ve konvülziyon daha yüksek oranda görülmüştür. Amitriptilin zehirlenmesi bir çok çalışmada görüldüğü gibi sıklığı giderek artmakta, bazı çalışmalarda ise çocukluk çağında en sık zehirlenme nedeni olarak karşımıza çıkmakta ve yoğun bakım tedavisi gerektirdiği, mortalite ile sonuçlanabildiği görülmüştür. Güvenli kapak uygulamasının hayata geçmesi için mutlaka sağlık bakanlığı nezlinde girişimlerde bulunulmalı, sadece uzman hekimler tarafından reçete edilmesi sağlanılmalı, yeşil reçete kapsamına alınmalı, reçete edilen ailelere ilacın çocuklar için tehlikeli olduğu konusunda mutlak uzak tutulması gerekliliği anlatılmalıdır.

ABSTRACT

Objective: Amitriptyline is used quite much in Turkey because it is effective, inexpensive and it is tricyclic antidepressant that can be taken without a prescription. Amitriptyline intoxication rates within recent years show an increase in childhood intoxication, either by accidentally or by suicide attempt. In this study, clinical, epidemiological and prognostic characteristics of the patients attempt to the pediatric emergency room and hospitalized amitriptyline intoxication circumstances are examined retrospectively and, underlines the treatment offers.

Materials and Methods: In this study, the patients attempted to Dicle University Medical School Pediatric Health and Disease Late Childhood, Nursing Childhood Room and Intensive Care Unit between 01.01.2006 and 01.06.2007 with amitriptyline diagnosis are investigated and 41 phenomenon, demographic specialities, reasons of taking drugs, length of the hospitalization time, the medical unit first applied by the patient, first complaining of the patient, first intervention done by the first medical unit applied by the patient, Glasgow Koma Scales, duration of hospitalization and treatment, clinical symptoms and prognosis are retrospectively checked.

Results: %56.1 of the 41 patients were female, %43.9 male, age range is 4.34 ± 3.19 (min 1 year, max 14 year). %88 from downtown area and %22 from country side. The reasons of using amitriptyline: %82.9 were accidentally %17.1 were suicide attempt. %78 of the patients took the drugs which their parents use, %14.6 took the drug after they found it on the street, %7.3 took the drug in a visit. The entrance period to the hospital took min 10min, max 720 min and mean is 131.92 ± 149.06 , known doses at 31 patients were 5.20 ± 4.19 mg/kg. %12,2 of those were did not get gastric lavage, %22 of those did not get active coal when they were under therapy of first medical clinic applied by the patients. The Glasgow Koma Scales of the intoxication cases were approximately 11.66 ± 3.90 and the most common complaint was %51,3 the complaint of shelving to sleep. %34,1 of the intoxication cases had arrhythmia, %19,5 of those had convulsion, %17,1 had metabolic acidosis, %17,1 had hyponatremia, %14,6 had aspiration arrest, %12,2 had hypotension. The most common arrhythmia was the sinus tachycardia with the percentage of %50. In clinic %8,9 got gastric lavage, %17,2 got active coal, %46,9 got series of active coal. The

urine alkalization was performed to %53,7 of intoxication cases. %14.6 of the patients needed mechanical ventilation. %66.1 of the patients were had intensive care, the intensive care duration was approximately 2.26 ± 1.27 days, hospitalization period was 1.85 ± 0.79 days. A patient has died with a reason of arrhythmia and shortness of breath.

Conclusion: Most of the cases are between 0-5 years old. The rate of amitriptyline overdose to suicide is high among girls bigger than 10 years old. It has seen that rate of respiratory insufficiency and seizure is higher than other studies. The amitriptyline toxication frequency have been increasing as it shown in many reports, and in some cases it appears as the most common toxication in childhood, the intensive care is needed and there can be a critical consequence such as mortality. The “child safe” lids are needed and Ministry of Health must take care of this issue. Only the specialists must prescript, it must be given under green prescription. The families that uses these drugs must be instructed and be warned about harms of these drugs on kids.

8. KAYNAKLAR

- 1) Dökmeci İ. Trisiklik antidepresanlar. Toksikoloji. 3. baskı. Dökmeci İ, ed. Çapa, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 414-415.
- 2) Bolster M, Curan J, Busuttil A. A five year review of fatal self-ingested overdoses involving amitriptyline in Edinburgh 1983-87. Hum Exp Toxicol 1994;13:29-31.
- 3) Cimilli C. Sık görülen aşırı doz alımları: Antidepresan ilaçlarla zehirlenmeler. T Klin Farmakoloji 2003; 1: 82-7.
- 4) Kavak U. Trisiklik antidepresanlarla zehirlenme. Katkı Pediatri Dergisi 2001;496-513.
- 5) Yılmaz HL, Özcan K, Yıldızdaş D, İncecik F, Erbey F. Günümüzde en sık karşılaşılan zehirlenme etki: Amitriptilin 39. Türk Pediatri Kongresi 17-22 Haziran 2003 Kongre Kitapçığı, 450.
- 6) Interpretive toxicology: drug abuse and drug deaths. In: DiMaio VJ, DiMaio D, eds. Forensic Pathology. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2001;507-545.
- 7) Burks JS, Walker JE, Rumack BH, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: reversal of Coma, choreoathetosis, and myoclonus by physostigmine. JAMA 1974;230:1405-1407.
- 8) Ergür TA, Sütçü İ, Tanzer F. Zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. T Klin Pediatri 1999; 8:9 - 14.
- 9) Çıtak A, Soysal DD, Yıldırım A, Karaböcüoğlu M, Üçsel R, Uzel N. Çocukluk çağı zehirlenmelerinde tehlikeli değişim. Çocuk Dergisi 2002; 2:116-120.
- 10) Öner N, Vatansever Ü, Turan Ç, Okutan Ö, et al. Çocuklarda sık görülen Zehirlenmelerden biri: Amitriptilin Zehirlenmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004; 13: 123-128.
- 11) Uzel N: Zehirlenmeler. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri: İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2002; 1529-1555.
- 12) Halstead BW. Poisonous and Venomous Marine Animals of the World. Rev ed Princeton, NJ, Darwin Science Press, 1978; 40-41.
- 13) Tunca M, Yunçok Y. Zehirlenmeler. In: İçlin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar S, eds. Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitapevi 1996; 96-101.

- 14)** Başak M, Gözüaydın M, Günay A, Danacı M: Akut ilaç zehirlenmelerinde Hastaya Yaklaşım Prensipleri ve Tedavide Temel İlkeler. TKlin Tıp Bilimleri 1997;17;386–395.
- 15)** Lovejoy FH. Childhood poisoning. In Rudolph AM, Hofmfman JIE (eds). Pediatatrics. Los Altos, Lange Med, Eighteenth Edition, California 1987;712–758.
- 16)** Bilge Y, Serdaroğlu A. Son sekiz yılda Ankara Hastanesi Çocuk Kliniğine gelen zehirlenme olguların değerlendirilmesi. Sağlık Dergisi 1984;58:55–63.
- 17)** Beyazova U, Üstel L, Üstel İ. Çocukluk çağında zehirlenmeler. Güneş Kitapevi, Ankara 1988;66.
- 18)** Sarıkayalar F. Zehilenmeler. Katkı Pediatri Dergisi 2001;22:377–395.
- 19)** Arısoy N, Aji DY: Zehirlenmeler. Onat T. (ed). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul, Eksen Yayınevi,1996. 1037–1055.
- 20)** Ayhan İH. Akut zehirlenmelerde tedavi prensipleri. Türkiye Klinikleri 1982; 1:67–74.
- 21)** Sarıkayalar F. Çocukluk Çağında Zehirlenme. Katkı Pediatri Dergisi 1990;11:201–214.
- 22)** Öz H. Zehirlenmelerde Temel Tedavi İlkeleri: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Hekimlik Sempozyumu. İstanbul 1997. 167–173.
- 23)** Aji DY. Çocukluk Çağında Zehirlenmeler ve Mantar Zehirlenmesi. Pediatrik Aciller Sempozyumu İstanbul 2001, 69–78.
- 24)** Vatansever Ü: I. Ulusal Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Kongresi 11–14 Mayıs Edirne 2004; 51–55.
- 25)** Rumack BH. Ipecac use in the home (commentory). Pediatrics 1985; 75: 1148.
- 26)** American Acedemy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Center and Clinical Toxicologist. Ipeca Syrup J Toxicol Clin Toxicol 1997;35:699–709.
- 27)** Bond GR Home Syrup of Ipeca Use Does Not Reduce Emergency Department Use or Improve Outcome. Pediatrics 2003;112. 1061–1064.
- 28)** Litovitz TL Klein-Schwartz W Rodgers GC et al. 2001 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxice Exposur Surveillance System. Am J Emerg Med 2002;20:391–452.

- 29)** Browne G.J, Choong R.K.C, Gaudrrey P.L, Wilkins B.H: Zehirlenmeler. Çocuk Acil Bakım İlke ve Uygulamaları. Yüce Yayınevi İstanbul. 200;99–140.
- 30)** American Acedemy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Center and Clinical Toxicologist. Gastric Lavage. J Toxicol Clin Toxicol 1997;35:711–719.
- 31)** Jeffrey R, Tucker MD. Indications, tecniques of, complications, and efficacy of gastric lavage in the treatment of the poisoned child. Current Opinion in Pediatrics 2000;12:163- 165.
- 32)** Liebelt EL, De Angelis CD. Envolving poisoning trends and treatment in pediatric poisoning. JAMA 1999;282:1113–1115.
- 33)** Eti S, Dağıstanlı S. Akut zehirlenmelerin tedavisinde aktif kömür. Sendrom 1994;5:46.
- 34)** American Acedemy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Center and Clinical Toxicologist. Whole Bowel İrrigation. J Toxicol Clin Toxicol 1997;35:753–762.
- 35)** Gaudreult P, Lovejoy FH. Acute poisoning. In: Dickermen JD, Lucey JF (eds) Smith's The Critically III Child. Third edition, W.B Saunders Company, Philadelphia 1985;78.
- 36)** Kurtoğlu S. Zehirlenmeler Teşhis ve Tedavi. Erciyes Üniversitesi Yayınları No:30, 1992;1–64.
- 37)** Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünde Tıbbi Farmakoloji, cilt 2, Antidepresanlar; Feryal Matbaacılık, Ankara, 1995; 1887–1896.
- 38)** Grdeau G, Jottle R, Barish R. A rewiew: The electrocardiographic manifestasyon of cylic antidepressant therapy and overdose. J Em Med 1990; 8: 597–605
- 39)** Ellenhorn MJ. Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Antidepressant agents. 1997; 37: 615–623
- 40)** Ellenhorn MJ. Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Antidepressant agents. 1997; 38: 624–636
- 41)** Leys D, Pasquier F, Lamblin MD et al. Acute polyradiculo-neuropathy after amitriptiline overdose. Br Med J 1982; 294:608.

- 42) Marley J. Acute polyradiculoneuropathy after amitriptyline overdose. *Br Med J* 1987;294:1616.
- 43) Donovan JW, Britt A. Incidence and risk factors of rhabdomyolysis in anticholinergic toxicity. In *Proceedings, International Congress of European Association Poison Centres and Clinical Toxicologists*, Birmingham, UK, May 1993.
- 44) Rosenbaum TG, Kou M. Are one or two dangerous? Tricyclic antidepressant exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2005;28:169–174.
- 45) Editorial Staff: antidepressant, Tricyclic (Management/Treatment Protocol). In: Klasco RK (Ed): *POISINDEX® System*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (vol 12, expires 9/2005).
- 46) Newton EH, Shih RD, Hofmann RS. Cyclic antidepressant overdose: A review current management strategies. *Am J Emerg Med* 1994;12:376–379
- 47) Sweetman SC. *Martindale The Complete Drug Reference*. Anti-depressant. 33 ed. Pharmaceutical press;2002. 271–275.
- 48) Pentel PR, Wanankul W, Scarlett W, Keyler DE. Nitric oxide contributes to desipramine induced hypotension in rats. *Hum Exp Toxicol* 1996;15:320–328.
- 49) Tuncok Y, Kalkan S, Murat N, Arkan F, Guven H, Aygoren O, Kurt S. The effects of L-NAME on Amitriptyline-induced hypotension in rats. *J Toxicol* 2002;40:121–127
- 50) Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S, Guven H, Tuncok Y. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:945–954
- 51) Kalkan S, Hocaoglu N, Akgun A, Gidener S, Tuncok Y. Effects of adenosine receptor Antagonists on amitriptyline-induced vasodilation in rat isolated aorta. *J Toxicol Clin Toxicol* 2007 Jun-Aug 45: 600–604.
- 52) Yavuz S, Aydın S. Zehirlenme olgularının profili. *Toksikoloji Dergisi* 2003; 1: 47–52.
- 53) Kekeç Z, Yavuz Y, Kurtoğlu S, Sözüer M. A two year evaluation of pediatric poisoning cases presenting to our pediatric emergency department. *Acil Tıp Dergisi* 2002;2: 33–35

- 54)** Rodgers GC, Matyunmas NJ. Poisonings: Drugs, chemicals, and plants. in: Behrman RE, Kleigmen RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th ed. W.B. Saunders, Philadelphia 2004; 2362–2374.
- 55)** Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, Flanagan A, Wruk KM, 2004 Annual report of the American Association of poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2005;589–666.
- 56)** Ellenhorn MJ. Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Antidepressant agents. 1997. 3–17.
- 57)** Meulenbelt J. The acutely ill child first approach in acute intoxication. XXII International Congress of Pediatrics (Abstracts), Amsterdam 9–14 August 1998; 73.
- 58)** Hıncal F, Hıncal AA, Müftü Y, Sarıkayalar F, Özer Y, Çevik N, Kınık E. Epidemiological aspects of childhood poisoning in Ankara. Human Toxicol 1987;6 :147-152.
- 59)** Uzel N: Zehirlenmeler. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri: İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 1990. 1575–1600.
- 60)** Sayıl I, Oral A, Güney S, Ayhan N, Ayhan Ö, Devrimcil H. Hastenemizde izlenen zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. Klinik Bilimler Pediatriye Yönelişler. Elazığ, 1995;1 : 48-51.
- 61)** Günel R. Çocukluk Çağı Zehirlenme Olgularının Analizi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi. 1999.
- 62)** Ağın H, Çalkuvar Ş, Balım H, Çelik T, Bak M. Çocuklarda Trisiklik Antidepresan İntoksikasyonu, Çocuk Dergisi 2004; 4: 46–50.
- 63)** Hulten BA, Health A. Clinical aspects of tricyclic antidepressant poisoning. Acta Med Scand 1983; 213:275–278.
- 64)** Henry JA. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drugs in overdose. Drug Saf 1997;16: 374–390.
- 65)** Retterstol N. Death due to overdose of antidepressant: experiences from Norway. Acta Psychiatr Scand Suppl 1993;371: 28–32.
- 66)** Henry JA, Antao CA. Suicide and fetal antidepressant poisoning. Eur J Med 1992;458–465.

- 67) Çaksen H, Akbayram S, Odabaş D, Özbek H, Erol M, Akgün C, Tuncer O, Yılmaz C. Acute amitriptyline intoxication: an analysis of 44 children. *Human Experimental Toxicology* 2006;25:107–110.
- 68) Özdoğan H. Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Dicle Üniversitesi 2003.
- 69) Uzunosmanoğlu E, Mutlu B, Dağdemir A., Özkaya O, Bek K., Açıkgöz Y. 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine Başvuran Amitriptilin Zehirlenmesi Olgularının Değerlendirilmesi 50. Milli Pediatri Kongresi Bildiriler PP-070.
- 70) Uçar B, Öktem A, Mocan H. Karadeniz Bölgesinde Çocuk Zehirlenme Olgularının Retrospektif İncelenmesi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 1993;36:363–371.
- 71) Akbay-Öntürk Y, Uçar B, Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Çocuk Sağ ve Hast Dergisi* 2003; 46:103–113.
- 72) Bates N, Edwards Roper J, Volons G. *Pediatric Toxicology*. London: Macmillan Reference Ltd, 1997.
- 73) Genç G, Genç G, Saraç A, Ertan Ü, Yüksel S. Yüksek M, Çocukluk çağı zehirlenmelerinde artan tehlike: Amitirtilinin. *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12:41–43.
- 74) Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Realtive mortality from overdose of antidepressant. *BMJ*. 1995; 310:221–224.
- 75) Koppel C, Wiegrefte A, Tenczer J. Clinical course, therapy, outcome and analytical data In amitriptyline and combined amitriptyline/chlordiazepoxide overdose. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11: 458–465.
- 76) Zhu Y, Zhang X. Analysis of 20 cases of amitriptyline poisoning. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi* 1992; 25: 13–15, 60.
- 77) Hulten BA, Healt A, Knudsen K, Nyberg G, Starmark JE, Martensson E. Severe Amitriptyline overdose: relationship between toxicokinetics and toxicodynamics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 36: 316–317.
- 78) Mills KC: Tricyclic antidepressants: In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency medicine a comprehensive study guide*. McGraw Hill, 2004.
- 79) Fasoli RA, Glauser FL. Cardiac arrhythmias and ECG abnormalities in tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1981; 18:155–163.

- 80)** Caravati EM, Bossart PJ. Dermographic and electrodiografic factor associated with severe trycyclic antidepressant toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29: 31-43.
- 81)** Foulke GE. Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1995;13: 123–126.
- 82)** Benowitz NL. Tricyclic-antidepressants. In: Olson KR, de. Poisoning and Drug Overdose. Appleton and Lange, Stanford, CT, 1999: 310–312.
- 83)** Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutic*, 10 th Edn. McGraw-Hill, New York, 2001:447–520.
- 84)** American Acedemy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Center and Clinical Toxicologist. Position Statement and pratice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 731–751.
- 85)** Mangogeu AS. Tricyclic antidepressant. *Crit Care Quarterly* 1982;4:3–51
- 86)** O'Connor N, Grene S, Dargan P, Wyncoll D, Jones A. Prolonged Clinical Effects in Modified-Release Amitriptyline Poisoning. *Clinical Toxicology* 2006;44:77–80.
- 87)** Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children General management. *Arch Dis Child* 2002; 87:392–396.
- 88)** Aydınoğlu H, Aygün D, Günger S, Turgut M, Doğan Y. Fırat Üniversitesinde izlenen 176 çocuk zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2000;35:245–247.