

Trisiklik Antidepresan Zehirlenmelerinin Yönetimi

Ülkemizde ve Dünya'da çocuklarda en sık görülen zehirlenme nedenidir. Yeni çıkan antidepresan ilaçlar nedeniyle depresyon tedavisinde kullanımı azalmış olmasına karşın, erişkin hastalara bakan hekimlerin muayene ve tedavisini yaptığı kadın hastaların büyük çoğunluğuna bu ilaçlar yazılmaktadır. Böylece neredeyse her evde bir trisiklik antidepresan (TSA) ilaç bulunmaktadır. Bunların içinde çok ucuz olması nedeniyle en çok amitriptilin kullanılmaktadır. Kolay açılan bir ambalajda olması, şeker görünümünde ve şekerli bir kaplaması olması nedeniyle çocuklar için hem kolay ulaşılan hem de cazip bir materyal haline gelmektedir.

Trisiklik Antidepresan İlaçlar:

- Amitriptilin
- Amoksapin
- Desipramin
- Doksepin
- Dothiepin
- İmipramin
- Klopramin
- Lofebramin
- Maprotilin
- Nortriptilin
- Protriptilin
- Trimipramin

Kullanıldığı Durumlar:

- Depresyon
- Enürezis
- Baş ağrısı
- Süreğen ağrılar
- Nöropatiler
- Nadiren antihistaminik olarak
- Dikkat bozukluğu
- Hiperaktivite bozuklukları
- Panik ve fobik bozukluklar
- Yeme bozuklukları

Farmakoloji ve Toksikokinetik

Terapötik indeksi çok düşüktür, bu nedenle bir tek draje bile süt çocuğu ve yürüme çağındaki çocukta şiddetli zehirlenme nedeni olabilir.

TSA'lar ince barsaktan kolayca emilirler, antikolinerjik etkileri nedeniyle mide boşalması gecikir, barsak motilitesi yavaşlar, enterohepatik resirkülasyona uğrarlar. Bu durum ilacın gecikmiş emilimine, sonuçta bulgu ve belirtilerin uzamasına ve/veya döngüsel olarak tekrarlamasına neden olabilir.

TSA ve metabolitleri %98'e varan oranda serum proteinlerine bağlanıyor olmasına karşın yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan doku/plazma konsantrasyon oranları yüksektir, dolayısıyla vücutta dağılım hacimleri geniştir ve yarılanma ömürleri uzundur. Karaciğerde sitokrom P450 oksidatif enzimleri ilacın metabolize olmasında rol alırlar. Değişime uğramadan böbrekten atılan ilaç oranı sadece %3'tür.

Toksik Doz

10-20 mg/kg alınması orta dereceden şiddetliye kadar değişen bir zehirlenmeye neden olur. 35-50 mg/kg alınan doz ise ölümlü sonuçlanabilir.

Yarılanma Ömrü

Amitriptilin	9-25 sa (Ortalama 15 sa)
Klopramin	22-84 sa
Desipramin	14,3-24,7 sa (Ortalama 17,1 sa)
Dotiepin	14-24 sa
Doksepin	17±6 sa
İmipramin	13 ± 3 sa
Nortriptilin	Tedavi edici etkisi için 18,2-35 sa. gerekir

Zehirlenmenin Etki Mekanizması

Birincil olarak merkezi sinir sistemi ve kalp-damar sistemi üzerine etki etmektedir

- 1- Antikolinergik etki: Muskarinik asetil kolin reseptörlerin periferik ve santral antagonisti
- 2- Periferik alfa-1 adrenerjik blokaj
- 3- Sodyum kanal blokajı (Kinidin benzeri etki): Tip Ia antiaritmikler gibi kalp kasılmasında zayıflama, hipotansiyon, iletim defektleri ve ventriküler aritmiler meydana gelebilir.
- 4- Santral presinaptik terminallerde norepinefrin, dopamin ve serotoninin geri alınmasını (re-uptake) engeller.
- 5- Antihistaminik etki: Bazı TSA'lar (doksepin gibi) daha yeni H₁ antagonist ajanlardan daha etkindir ve sedasyon ve koma gelişimine katkı sağlarlar.

Bulgu ve Belirtiler

Yaşam Bulguları

Erken dönemde antikolinergik etki ve norepinefrin geri alınımının engellenmesi nedeniyle taşikardi ortaya çıkar. Geç dönemde ise katekolaminlerin tükenmesine bağlı olarak bradikardi gelişebilir. Önce hafif hipertansiyon, sonrasında şiddetli zehirlenmelerde hipotansiyon gelişebilir. Solunum baskılanması dozaşımından hemen sonra ortaya çıkabilir. Hem hipertermi hem de hipotermi geliştiği bildirilmiştir.

Baş-Göz-Kulak-Burun-Boğaz

Midriyazis (ışığa tepki mevcut), gözde uyum yeteneğinin kaybına bağlı bulanık görme, nistagmus, antikolinergik etkiye bağlı ağızda kuruluk, koma geliştikten sonra miyozis saptanabilir.

Kalp-Damar Sistemi

Sinüs taşikardisi en sık saptanan antikolinergik etkidir. Şiddetli zehirlenmesi olan hastalarda iletim bozuklukları (*PR aralığında uzama, geniş QRS, uzun cQT, frontal planda QRS kompleksinin terminal 40 ms aksının sağa deviyasyonu, AV blok*), supraventriküler taşikardi, ventriküler disritmiler (*ventriküler taşikardi, torsades de pointes, ventriküler fibrilasyon gibi*) ve hipotansiyon gelişebilir.

Şiddetli kardiyotoksik etki genellikle ilk 6 saat içinde gelişir, ancak EKG'deki etkisi 48 saat ya da daha uzun devam edebilir.

Solunum Sistemi

Solunum baskılanması hızlıca gelişebilir. Aspirasyon pnömonisi, atelektazi, pnömoni ve ARDS ortaya çıkabilir.

Merkezi Sinir Sistemi

Letarji, ataksi, halüsinasyonlar, disoryantasyon, deliryum, ajitasyon, konfüzyon; şiddetli zehirlenmelerde koma, havaleler, miyoklonus, tremor, kas seğirmeleri ortaya çıkabilir. QRS süresi 0,10 sn üzerindeki olgularda havale görülme olasılığı artmaktadır. Nöbetler kontrol edilemezse beyin hasarı, hipertermi, metabolik asidoz, rabdomiyolizis, miyoglobininüri ve sonuçta akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Akut polinöropati, akut organik beyin sendromu, ekstrapiramidal bulgular, tardif diskinezi, deliryum ve malign nöroleptik sendrom geliştiği de bildirilmiştir.

Sindirim Sistemi

Antikolinergik etkiye bağlı olarak mide-barsak motilitesi yavaşlar, mide boşalması gecikir. Barsak iskemisi, ileus bulguları, özefageal spazm ve nadiren pankreatit gelişebilir.

Karaciğer enzimleri artabilir.

Boşaltım sistemi

Antikolinergik etkiye bağlı olarak idrar retansiyonu ve glob vesikale görülebilir. Rabdomiyolizise ikincil olarak böbrek yetmezliği gelişebilir.

Hematolojik Sistem

Trombositopeni ve hafif yaygın pıhtılaşma bozukluğu nadiren bildirilmiştir.

Cilt

Ciltte kızarıklık, pembeleşme, kuruluk, kaşıntılı-eritematöz ve/veya veziküler döküntü bildirilmiştir.

Kas-İskelet Sistemi

Uzamış koma ve havalelere ikincil rabdomiyolizis gelişebilir.

Asit-Baz Dengesi

Hipotansiyon ve havalelere ikincil olarak metabolik asidoz gelişebilir.

Laboratuvar

Tam kan sayımı, BUN, kreatinin, elektrolitler, kan şekeri, kan gazı, eğer uzamış koma ve/veya havaleler varsa CPK, idrarda miyoglobin istenmelidir.

Serum TSA düzeyi tespitinin tanıyı doğrulamak dışında bir yararı yoktur. Çünkü zehirlenmenin şiddeti ve gidişatı hakkında bilgi verici bir değer taşımamaktadır.

EKG bulguları hem tanı koymada hem de hastalığın şiddeti ve gidişatı hakkında bilgi vericidir. Sinüs taşikardisi sıklıkla saptanmaktadır. Ekstremitte derivasyonlarında QRS dalga kompleksinin 0,1 sn veya daha uzun olması TSA zehirlenmesine, bu durum aynı zamanda havale görülme olasılığının artmış olduğuna, QRS süresi 0,16 sn veya daha uzun ise ventriküler disritmilerin görülme olasılığının artmış olduğuna, benzer şekilde aVR'de R dalgasının 3 mm veya daha yüksek olması ise havale ve disritmi olasılığının artmış olduğuna işaret etmektedir.

Eğer öykü kesin değilse ve/veya beraberinde başka ilaçların da alındığından kuşkulaniyorsa toksikolojik tarama yapılabilir.

Ayırıcı Tanı (Diğer dozaşımı durumlarından)

Koma nedeni olan ilaçlar

- Alkol
- Alkol geri çekilme tepkisi
- Antikolinergik ilaçlar
- Lityum
- Fensiklidin
- Opiyatlar
- Fenotiazinler
- Sedatif-Hipnotik ajanlar
- Salisilatlar

Kardiyotoksik ilaçlar

- Tip Ia antiaritmik ilaçlar
- Digoksin zehirlenmesi
- Sempatomimetikler
- Antikolinergikler

Nöbet nedeni olan ilaçlar

- Alkol geri çekilme tepkisi
- Antikolinergikler
- Fenotiazinler
- İzoniazid
- Kamfur
- Lindan
- Lityum
- Sempatomimetikler
- Toksik alkoller

Tedavi

Hastanın erken dönemlerindeki normal bulgularına ve iyi görünümüne aldanmamak tedavi yaklaşımında çok önemlidir. Çünkü hızla solunum baskılanması, bilinç baskılanması, havaleler ve disritmiler gelişebilir. Bu nedenle yakın monitorizasyon ve klinik izlem özenle sürdürülmelidir. Damar yolu açılmalıdır. Bilinç-solunum baskılanması belirginleşir, havaleler gelişirse havayolu açıklığını sürdürmede kuşku olduğunda zaman kaybetmeksizin endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır. Sonuçta hasta yönetiminde öncelikle agresif havayolu yönetimi, havale kontrolü, kardiyovasküler işlevler için destek, disritmi ve QRS genişliği için serum alkalinizasyonu yöntemlerine odaklanılmalıdır.

Hastane öncesinde ve hastanede kusturma önerilmemektedir.

Mide yıkaması fazla miktarda (15-30 mg/kg) alınmış ve aldıktan sonraki 1-3 saat içinde başvurmuşsa çocuklarda 24-32 F ve ergenlerde ise 36-42 F NG sonda ile yapılmalıdır.

Süt çocuğunda 1 gr/kg, daha büyük çocuklarda 25-50 gr aktif kömür katartik kullanmaksızın verilmelidir. Antikolinergik etki nedeniyle ve enterohepatik resirkülasyon nedeniyle çoğul doz aktif kömür uygulaması yararlı olabilir, ancak kanıtlanamamıştır. İlk dozdan 4 saat sonra öncekinin yarı dozunda verilmelidir.

Hastada hipotansiyon gelişmişse öncelikle 10-20 ml/kg serum fizyolojik damar yolundan verilmeli ve havayolu korunmasına dikkat edilerek Trandelenburg pozisyonuna getirilmelidir. Daha sonraki sıvı tedavisi gereksinimleri için santral kateter yerleştirip santral basınç monitorizasyonu yapılması sıvı yüklenmesinden kaçınmak için önemlidir. Eğer hipotansiyon sıvı tedavisine karşın halen devam ediyorsa vazopressörler kullanılmalıdır. Bunun için norepinefrin kullanımı en uygundur. Ancak ülkemizde bulunmaması nedeniyle dopamin 10 µg/kg/dk hızında ve gerektiğinde artırmak suretiyle verilebilir. Norepinefrin bulunabilirse 0,1-0,2 µg/kg/dk dozunda eklenebilir.

İletim bozuklukları ve disritmiler gelişmişse sodyum bikarbonat 1-2 mEq/kg uygulanması ilk yeğlenen ilaç olmalıdır. Disritmiler ve EKG bozuklukları düzelmediği takdirde gerektiğinde tekrarlanabilir, ancak arteriyel pH'nin 7,55'i geçmemesine önem verilmelidir. Sodyum bikarbonat uygulama yöntemi olarak aralıklı bolus önerilmektedir. Devamlı sodyum bikarbonat infüzyonu ise tartışmalıdır, bazı kaynaklar önermemekte bazı kaynaklarda ise önerilmektedir. Sodyum bikarbonata karşı diğer seçenekler hiperventilasyon, hipertonic salin kullanımı veya her ikisinin birlikte kullanımınıdır. Ancak her ikisinin birlikte kullanımı şiddetli alkalozu neden olabilir ve klinik durumu kötüleştirebilir. Bu tedaviler disritmilerin düzeltilmesinde yararlı olmadıysa diğer bir seçenek olarak lidokain 1 mg/kg bolus verilmeli ve ardından 15 dk.dan fazla gecikmeden 20-50 µg/kg/dk hızında infüzyona geçilmelidir. Tip Ia, Ic ve III antiaritmik ilaçlar sodyum kanal blokajını pekiştireceği ve QT aralığının uzamasına katkı sağlayacağı için TSA dozaşımı tedavisinde kontrendikedir. Fenitoin kullanımı bazı kaynaklarda önerilmekle birlikte ventriküler aritmileri ve iletim bozukluklarını artırma olasılığı nedeniyle kullanılmaması yeğlenmelidir. Torsade de pointes ventriküler taşikardisi varsa hemen veya "sodyum bikarbonat, lidokain ve kardiyoversiyona rağmen inatla devam eden ventriküler taşikardilerde" magnezyum sülfat 25-50 mg/kg (en çok 2 gr) dozunda kullanılabilir.

Sodyum bikarbonat uygulanan hastalarda yakın elektrolit (özellikle potasyum ve sodyum) ve kan gazı izlemleri yapılmalıdır. TSA'nın hipokalemiye de neden olabileceği ve hipokaleminin ise aritmi ve ileusu şiddetlendirebileceği için serum potasyum düzeyinin normal tutulmasına özen gösterilmelidir. Bununla birlikte potasyum fazlasının akut tübüler nekroz gelişmesine katkı sağlayabileceği unutulmamalıdır.

Havaleler genellikle kısa ve kendi kendini sınırlayıcı tarzda olmasına rağmen nadiren tedaviye dirençli nöbetlere neden olabilir. Ayrıca havalelere bağlı hipertermi, rabdomyolizis, hipoksi ve asidoz tabloları ortaya çıkabilir. Tedavide ilk yeğlenen ilaç benzodiyazindir. Fenobarbital kullanılabilir. Fenitoin de kullanılabilir ancak aritmi yapma riski nedeniyle tartışmalıdır.

Antidot olarak önceden önerilen fizostigmin kullanımı artık önerilmemektedir. Ayrıca flumazenil kullanımı da TSA dozaşımında kontrendikedir.

Diürez, hemodiyaliz, hemoperfüzyon önerilmemektedir. Ancak her türlü tedaviye dirençli bazı olgu bildirimlerinde hemodiyaliz/hemoperfüzyonun yararlı olduğu ileri sürülmüştür.

Hastaneye Yatırma Koşulları

1. İlk 6 saat içinde dozaşımı bulgusu gelişmişse
2. Bilinç değişikliği oluşmuşsa
3. Hipotansiyon
4. Solunum baskılanması
5. Herhangi bir EKG bulgusu gelişmişse
6. Disritmi veya iletim bozukluğu bulguları varsa
7. Havale
8. İlaç alımından 6 saat sonra halen kalp hızı yaş normallerinin üzerinde devam ediyorsa
9. Birlikte başka ilaçlar almışsa

Acilden Eve Gönderme veya Taburcu Etme Koşulları

Acilden

Acilde 6 saatlik gözlem süresince havale, geniş QRS, hipotansiyon, disritmi (geçici hafif sinüs taşikardisi dışında) gelişmemişse gastrointestinal dekontaminasyon ve gerekli ise psikiyatrik danışma gerçekleştirildikten sonra eve önerilerle gönderilebilir.

Yataklı Servisten

Tüm klinik bulgular düzeldikten ve EKG bulguları en az 24 saat normal seyrettikten sonra taburcu edilebilir.