

# TEK DOZDA ÖLÜMCÜL İLAÇ ZEHİRLENMELERİ

Çocukluk çağı zehirlenmeleri sıklığı giderek artan önemli bir acil servis başvuru nedenidir. Özellikle önlenabilir ölüm ve hastalık nedeni olması bu yaş grubunda önemini daha da artırmaktadır. Zehirlenmeler genellikle 3 yaş altındaki çocuklarda kaza sonucu gelişirken ergenlik yaş grubunda ise daha çok öz kıyım amaçlı ilaç alımına bağlı meydana gelmektedir.

Potansiyel olarak ölümcül seyirli ilaç zehirlenmeleri arasında en sık analjezikler (%12,7), soğuk algınlığı ve öksürük preparatları (%6,3), antidepresanlar (%4,2), antipsikotikler ve sedasyon etkili hipnotikler (%4,2) yer alır.

İlk 5 yasta ilaçlarla olan zehirlenmelerin nedeni genellikle verilen ilacın doz aşımı, yanlış ilacın reçete edilmesi, aile bireylerinin kullandığı ilaçların yanlışlıkla alınması ya da hazır olmayan preparatların uygun olmayan dozlarda hazırlanmasına bağlıdır. Fakat çocukluk çağında özellikle 3 yaş ya da 10 kg altındaki çocuklarda düşük dozlarda bile (tek tablet, tek kapsül, tek kasıkta) potansiyel olarak ölümcül seyirli olabilen tıbbi preparatlar da mevcuttur.

Bu bölümde çocukluk çağında düşük dozlarda bile potansiyel olarak ölümcül olabilen ve bu yaş grubunda sık zehirlenmeye neden olan bazı ilaçlardan bahsedilecektir.

## 1.TRİSİKLIK ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

### 1.1 Klinik

TSA zehirlenmelerine bağlı yan etkiler genellikle ilk 6 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Ölümcül komplikasyonlar sıklıkla santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler yan etkilerine bağlıdır. Bu yan etkiler ise sıklıkla 10-20 mg/kg TSA dozunun alınması sonrasında görülmektedir. TSA zehirlenmeleri sonucunda hızlı sodyum kanallarının baskılanmasına bağlı geniş QRS'li ritim bozukluğu, taşikardi, hipotansiyon, ventriküler aritmi ve göğüs ağrısı meydana gelir. SSS'nde ise bilinç değişikliği, dopamin ve noradrenalin geri alım inhibisyonuna bağlı konvülsiyon (amoksapin, bupropion, venlafaksin) ve otonomik bulgulara neden olur.

Bu klinik bulgulara ek olarak “Antikolinerjik toksidrom” belirtileri (motilitede azalma, midriyazis, yüzde kızarma, muköz membranlarda kuruma, taşikardi, hipertermi, deliryum, hallusinasyon, konvülsiyon, koma) gelişebilir.

### Tedavi

İlk yapılması gereken havayolunun güven altına alınması ve destekleyici tedavi yaklaşımlarıdır. Klinik bulgu gelişmeyen ve EKG'de patolojik bulgu saptanmayan hastalar 6 saatlik gözlem süresi sonrasında taburcu edilebilirler. Hastaların özellikle de birinci kuşak siklik antidepresanlarla zehirlenme olgularında izlemde yakın EKG takibi önemlidir.. Bu olgularda genellikle hipotansiyon, koma ve entübasyon gereksinimi gibi ciddi klinik bulgular görülmektedir. QRS > 0,1 sn olan olguların üçte birinde konvülsiyon görülen bir bulgu iken % 14'ünde de ventriküler ritim bozukluğu görülmektedir.

Ventriküler ritim bozukluğu ise  $QRS > 0,16$  sn olduğu durumlarda % 50 sıklıkla meydana gelmektedir.

Sodyum bikarbonatla alkalinizasyon tedavisi ilacın ölümcül bir komplikasyonu olan kalp üzerine etkilerini özellikle de ventriküler aritmi tehlikesini azaltmaktadır. TSA zehirlenmelerinde asidoz klinik bulguları artırıcı bir özelliğe sahiptir.  $QRS > 0,1$  sn olan olgularda 1-2 mEq/kg dozunda sodyum bikarbonatla alkalinizasyon tedavisinin yapılması önerilmektedir. Bu tedavi sırasında kan pH'sının 7,45'in altında ve 7,55'in üzerinde olmamasına dikkat edilmelidir. Tedavi sırasında hastalar hipokalemi açısından da yakından izlenmelidir. Ritim bozukluğu gelişen hastalarda kinidin ve prokainamid gibi sodyum kanalları üzerinden etkili grup 1A ve 1C gibi antiaritmiklerin kullanılması kontrendikedir. İnatçı aritmilerde lidokain kullanılmalıdır. Hipotansif seyirli olgularda dopamin veya norepinefrin tercih edilmelidir. Dopamin kullanımı sırasında bu olgularda ventriküler aritmi açısından da dikkatli olunmalıdır. Konvülsiyonlu hastalarda benzodiyazepinler ilk tercih olmalıdır. Konvülsiyon tedavisinde hayvan çalışmalarında da gösterildiğinden fenitoin tedavisi ritim bozukluklarına da neden olabileceğinden kullanılmamalıdır.

## 2.KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Fenilalkinamil (Verapamil), benzotiyapirin (Diltiazem) ve dihidropiridinler (nifedipin) olmak üzere 3 grupta toplanmaktadırlar

### 2.1 Klinik

Klinik bulgular genellikle alımdan 1-5 saat sonra meydana gelmektedir. Geç salınlı preparatlarda bu süre daha da uzun olabilmektedir. Hızlı salınlı preparatlarda yarılanma ömrü 3 saat iken geç salınlı olanlarda bu süre 14 saattir. Genellikle ciddi yan etkiler KVS üzerinde meydana gelmektedir. En sık görülen klinik bulgular hipotansiyon ve bradikardidir. Refleks taşikardi ise vasküler düz kaslara etkisi daha fazla olan nifedipin gibi dihidropiridin türevi KKB' i ile zehirlenmelerde görülmektedir. Diğer kardiyak yan etkiler arasında 2. Veya 3. derece AV bloklar, kardiyojenik sok ve kalp durması da yer almaktadır.

Literatürde 283 KKB' leri ile zehirlenen olgunun incelendiği bir çalışmada 16 olguda klinik bulgu gelişirken bunların sadece 5'inde bu durum tek doz KKB alımı sonrasında gelişmişti. Bu olgulardan ikisi 5 mg amlodipin sonrası hipotansiyon gelişen 2 yaşındaki çocuklardı. Diğerleri ise geç salınlı nifedipinden 60 mg alan 20 aylık ve 30 mg alan 16 aylık bir çocuk hasta idi.

### 2.2 Tedavi

Öncelikle hemodinaminin kontrolü gerektiği için hastalar monitörize edilmeli ve yakın takibine alınmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olanlarda kısa etkili olanlarda en az 6-8 saat ve geç salınlı olanlarda ise 24 saat monitörizasyona devam edilmelidir. Bu olgularda aktif kömür uygulaması alımdan sonraki ilk 1 saat içinde önerilmektedir. Uzun salınlı KKB ile olan zehirlenmelerde ise ağızdan polietilenglikol ile tüm barsak yıkanması önerilmektedir.

Hipotansiyon ve bradikardi varlığında atropin ve sıvı yüklemesi yapılmalıdır. Hipotansiyon varlığında 20 ml/kg/dozlardan serum fizyolojik uygulanmalıdır.

Dirençli hipotansiyon varlığında dopamin, dobutamin, norepinefrin ve epinefrin gibi inotropik ajanlar tedaviye eklenmelidir. Dirençli sok varlığında insülin/dekstrozu uygulaması ve glukagon tedavisi verilebilir (Tablo 1).

### **3.KLONİDİN VE İMİDAZOLİNLER**

Klonidinin 1-2 tableti toksik etki gösterirken imidazolinlerin ise 2,5-5 ml'lik dozlarda alımı toksiktir.

#### *3.1 Klinik*

Klinik bulgular arasında bilinç değişikliği, koma, miyozis, bradikardi, hipotansiyon, solunum baskılanması ve hipotoni gibi opyat toksidromu belirtileri vardır.Klinik belirtiler alımdan 30-90 dk içinde ortaya çıkmakta ve 1-3 gün devam etmektedir.

#### *3.2 Tedavi*

İmidazolin zehirlenmelerinde belirti ve bulgulara yönelik destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İlk yapılması gereken havayolunun güvence altına alınmasıdır. Hastalar bradikardi ve atriyoventriküler blok gelişme tehlikesi açısından monitörize edilmelidir. Belirti veren hastalarda nalokson tedavisi uygulanabilir (Tablo 1).

Bradikardi varlığında atropin tedavisi uygulanmalıdır. Sıvı tedavisine yanıt alınamayan hipotansiyon varlığında da dopamin tedavisi önerilmektedir. Belirti vermeyen hastalar ise en az 6 saat izlenmelidir.

### **4.SALİSİLATLAR**

Farklı ilaç preparatları şeklinde piyasada bulunmaktadır. Bunlardan en bilineni aspirin içinde bulunan asetilsalisilik asittir.

En düşük olası toksik dozu 150 mg/kg'dır.Tedavi edici serum salisilat düzeyi 15-30 mg/dl iken potansiyel ölümcül klinik durum 100 mg/dl üzerindeki düzeylerde meydana gelmektedir. Yarılanma süresi 2-4 saattir ve bu süre yüksek dozda zehirlenme olgularında 15-29 saate kadar uzayabilir.

#### *4.1 Klinik*

Salisilat zehirlenmelerinde “Salisilizm” olarak da ifade edilen kusma, bulantı, terleme, kulak çınlaması ve özgül olmayan nörolojik bulgular (ajitasyon, deliryum, halüsinasyon, letarji) meydana gelmektedir. Solunum merkezine olan doğrudan etkisi nedeniyle de hiperventilasyon ve solunumsal alkalozu neden olmaktadır. Ciddi zehirlenme olgularında hipertermi, nonkardiyojenik akciğer ödemi, koma, beyin ödemi ve ölüm gelişir.

#### *4.2 Tedavi*

Salisilat zehirlenmelerinde ölümcül komplikasyonlar sıklıkla ilk 6 saat içinde meydana gelmektedir. >30mg/dl serum salisilat düzeylerinde klinik düzelme oluncaya kadar 2 saatte bir serum düzeyi kontrol edilmelidir. Tekrarlayan aktif kömür uygulaması ve enterik kaplı ilaç zehirlenmelerinde ise tüm barsak yıkaması önerilen dekontaminasyon işlemleridir. İdrar alkalinizasyonu ve hemodiyaliz uygulamaları diğer tedavi yöntemleridir.

## **5.SÜLFONİLÜRELER**

Sülfonilüreler pankreas  $\beta$  hücre membranlarında ATP bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek etkili olan oral bir hipoglisemik ajandır. İnsülinin periferik dokulardaki etkisini de artırıcı etkisi bulunmaktadır. Sülfonilüreler birinci jenerasyon (Klorpropamid, Tolazamid, Asetoheksamid, Tolbutamid), ikinci jenerasyon (Glipizid, Gliburid) ve üçüncü jenerasyon (Glimepirid) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Tedavi edici dozlarda hipoglisemi yapıcı etkisi en az olan üçüncü jenerasyon sülfonilürelerdir. Hipoglisemi tehlikesi en fazla olanlar ise ikinci jenerasyon sülfonilüre grubundan Gliburid ve Glipizid'dir.

### *5.1 Klinik Bulgular*

En sık hipoglisemiye bağlı gelişen letarji, konfüzyon, başağrsı, irritabilite, ve konvülsiyon bulgularına neden olur. Hipoglisemiye bağlı olarak nörolojik sekel ve ölüm diğer bulgulardır.

### *5.2 Tedavi*

Tedavide hipoglisemin erken tespit ve tedavisi en önemli durumdur. İlk 1 saat içinde olan başvurularda aktif kömür uygulanmalıdır. Uzun salınlı preparatlarla olan zehirlenmelerde ilk 1 saat içinde tüm barsak yıkaması yapılmalıdır. Bu hastalar başlangıçta hipoglisemiye neden olmasalar bile ilk 24 saat hipoglisemi açısından saatlik izlenmelidir.

## **6. OPYATLAR VE OPYOIDLER**

Opyatlar bağımlılık etkisi olan analjezik ilaçlardır. Sıklıkla parasetamol preparatları ile birlikte olan ilaçlar şeklinde piyasada bulunurlar.

### *6.1 Klinik Bulgular*

Klasik zehirlenme üçlüsü solunum baskılanması-koma- miyozis bulgularıdır. En erken ilk 1 saat içinde klinik bulgular ortaya çıkar. Etki süresi alımdan sonra 3- 6 saat devam eder. Sıklıkla ölüm bu hastalarda solunum baskılanmasına bağlı hipoksi, akciğer ödemi, aspirasyon pnömonisine bağlı gelişmektedir.

### *6.2 Tedavi*

Gözlem süresi en az 6 saat olmalıdır. Morfin ve oksikodon gibi geç salınlı opyatlarla zehirlenmelerde bu süre daha da uzun olmalıdır. Geç salınlı preparatlarla olan zehirlenmelerde polietilenglikolle tüm barsak yıkaması yapılabilir. Klinik bulguların varlığında yarışmalı antagonisti olan nalokson tedavide kullanılmalıdır.

## **7.KAMFUR**

Bitkisel kaynaklı aromatik özellikte keskin tadı ve kokusu olan bir terpen ketonudur. Sıklıkla soğuk algınlığına karşı kullanılan ve analjezik/antiinflamatuvar/antipüritik/antitusif özellikte olan bazı topikal ve ağızdan kullanımlı ilaçların (Ben-Gay, Vick's, VapoRub, Absorbine, Tiger Balm vs.) içinde bulunur. Kamfur, metilsalisilatlar gibi diğer toksik ilaçlarla birlikte hazırlanan preparatların içinde olması bu maddelerle olan zehirlenmelerde dikkat edilmesi gereken bir diğer noktadır.

### *7.1 Klinik*

Topikal hiperemi ve tüm vücutta ısı artısına neden olur. Etkisi 5-90 dk içinde ortaya çıkar. İlk belirtileri huzursuzluk, ağız çevresinde ve boğazda yanma, bulantı, kusma ve taşikardidir. Nörolojik bulgular arasında irritabilite, miyoklonik kasılmalar, konfüzyon, apne, konvülsiyon ve koma gelişir. Tanıda şüphe varlığında kamfura ait ağır kokunun duyulması tanı koymada yardımcıdır.

### *7.2 Tedavi*

Tedavi havayolu güvenliğinin sağlanması, dolasım desteği ve konvülsiyonların kontrolü gibi genel yaklaşım ilkelerini içerir. İlk 1 saat içinde aktif kömür uygulaması önerilir.

## **8.ANTİMALARYAL İLAÇLAR**

Antimalaryal ilaçlar kinidin halkası içermekte ve Grup Ia antiaritmik ilaçlara benzer olarak Na/K kanallarını inhibe ederek uzamış QT, uzamış QRS, negatif inotropik ve Torsades de Pointes'e neden olur. Solunum baskılanması yapıcı etkisinin düzeneği belli değildir. SSS etkileri daha çok neden olduğu beyin hipoksisine ve perfüzyon yetersizliğine bağlıdır.

### *8.1 Klinik*

Alımından sonra ilk 30-60 dk içinde klinik bulgular ortaya çıkar. En yüksek plazma düzeyi yaklaşık 3 saat devam eder ve sıklıkla ölümcül komplikasyonlar (apne, konvülsiyon, kardiyopulmoner arrest) bu süre içine meydana gelir.

### *8.2 Tedavi*

Tedavideki öncelikler havayolunun güvence altına alınması, sıvı yüklemesi ve hastanın monitörizasyonudur. Hastalar özellikle neden olduğu antimalaryal ilaçların ve NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin neden olduğu K<sup>+</sup> şiftinden dolayı hipopotasemi yönüyle yakından takip edilmelidir.

## **9.ANTİPSİKOTİKLER**

Bu ilaçlarda özellikle antipsikotik etkili tiyoridazin ve klorpromazin en sık ölümcül zehirlenmeye neden olan ilaçlardır.

### *9.1 Klinik*

Kinidin benzeri etki göstererek uzamış QT, AV blok, Torsades de Pointes ve taşikardiye neden olur.  $\alpha$ -1 adrenerjik etki ile olgularda ciddi hipotansiyon gelişir.

### *9.2 Tedavi*

Tedavideki öncelikler havayolunun güvence altına alınması, sıvı yüklemesi ve hasta monitörizasyonudur. İlk 1 saat içinde aktif kömür verilmelidir.

## **10.BETA BLOKERLER**

Bu ilaçlara bağlı zehirlenmelerde esas tehlike hipoglisemi ile bunun neden olduğu konvülsiyon ve koma durumudur. Tedavi dozlarında bile ortaya çıkabilen hipoglisemi sırasında bu olgularda hipoglisemiye bağlı klinik bulgular (soğuk terleme, bas dönmesi, baygınlık hissi vs) belirgin olmayabilir. Lipofilik karakterdeki  $\beta$ -blokerler (propranolol) TSA'lar gibi  $\text{Na}^+$  kanallarını inhibe ederek geniş QRS'li ritim bozukluklarına ve konvülsiyonlara neden olmaktadır. Tip 3 antiaritmik aktiviteye sahip diğer bir  $\beta$ -bloker olan sotalol ise uzun QT ve Torsades de Pointes'e neden olur. Geç salınlı preparatlarda mutlaka olgular en az 24 saat gözlenmelidir.

## **11.ANTİARİTMİKLER**

Grup 1A antiaritmik grubundan kinidin ve prokainamid ile Grup 1C sınıfından Flekanid sıklıkla düşük dozlarda ölümcül seyirli olabilen antiaritmiklerdir.

### *11.1 Klinik*

Kusma ve bulantı başlangıç bulgularıdır. Dolasım sistemi yan etkileri arasında AV blok, taşikardi, bradikardi, hipotansiyon ve değişik aritmi şekilleri yer alır. Santral sinir sistemi etkilerine bağlı olarak ajitasyon, solunum baskılanması ve koma bulguları gelişir.

### *11.2 Tedavi*

Tedavideki öncelikler havayolunun güvence altına alınması, sıvı yüklemesi ve hasta monitörizasyonudur.

## **12. TEOFİLİN**

Metilksantin grubu ilaçlardan biridir. Prematüre apnesi ve astım tedavisinde sıklıkla kullanılır. Terapötik düzeyi dar olduğundan tedavisi sırasında plazma düzeyi ile takip gerektirir.

### *12.1 Klinik*

Zehirlenmeler akut, süregelen ve tedavi dozunda olmak üzere 3 grupta incelenmektedir. Toksikite şiddeti klinik ve laboratuvar bulgularına göre toplam 4 farklı derecelendirme ile değerlendirilir. Ölüm sıklıkla konvülsiyonlara ve ventriküler ritim bozukluklarına bağlı gelişir.

### *12.2 Tedavi*

Teofilin kanda 1-2 saat içinde zirve yapar. İlk 1 saat içinde alımlarda aktif kömür önerilir. Geç salınımlı preparatlarla olan zehirlenmelerde ise polietilen glikolle tüm barsak yıkaması önerilmektedir.