

Acil Serviste Trisiklik Antidepresan Zehirlenmeleri: Kritik Hastalar

Tricyclic antidepressant poisoning on emergency department: critical patients

Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med 2007;7(2):86-95

Pınar ÜNVERİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Trisiklik antidepresan (TSA) ilaçlar esas olarak majör depresyon tedavisinde kullanılırlar. Acil servislerde TSA zehirlenmeleri sık görülen ve yaşamı tehdit eden zehirlenmelerdir. TSA toksisitesinin kliniği hafif antimuskarinik bulgulardan ağır kardiyotoksisteye kadar değişebilir. En ağır toksisite kardiyovasküler, periferik sinir sistemi ve santral sinir sistemi üzerinedir. TSA zehirlenmesinde sodyum bikarbonat tedavi endikasyonları, 100 ms'den uzun QRS süresi, sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon, aVr'de 3 mm'den daha fazla terminal sağ aks sapması, ventriküler aritmiler, kardiyak arrest, asidoz ve nöbettir. Bu hastaların tedavisinde hipertonic salin, glukagon, adenozin antagonistleri ve TSA antikolarının kullanılması da yararlıdır.

Anahtar sözcükler: Trisiklik antidepresan zehirlenmesi; kardiyotoksiste; nöbet; hipotansiyon; gastrik lavaj; aktif kömür; sodyum bikarbonat tedavisi; TSA-antikoları.

SUMMARY

Tricyclic antidepressant's (TCA) are used primarily for the treatment of major depression. TCA overdose is a life threatening situation which is commonly seen in the emergency department. The clinical presentation of TCA toxicity varies tremendously from mild antimuscarinic symptoms to severe cardiotoxicity. The most common toxicity occurs in cardiovascular, the peripheral nervous system and the central nervous system. Indications for sodium bicarbonate therapy include QRS complex widening greater than 100 ms, hypotension refractory to fluid hydration, terminal right axis deviation aVr of greater than 3 mm, ventricular dysrhythmias, cardiac arrest, acidosis and seizure. Administration of hypertonic saline, glucagone, adenosine antagonists and TCA-antibodies has also been of benefit in this patient's treatment.

Key words: Tricyclic antidepressant poisoning; cardiotoxicity; seizure; hypotension; gastric lavage; activated charcoal; sodium bicarbonate therapy; TCA-antibodies.

İletişim (Correspondence)

Dr. Pınar ÜNVERİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı,
35340 Balçova, İzmir, Turkey
Tel: +90 - 232 - 412 27 05
Faks (Fax): +90 - 232 - 412 27 00
e-posta (e-mail): pinar.unverir@deu.edu.tr

I - Giriş

Antidepresan ilaçlar majör depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hastalığı, panik, fobi ve anksiyete hastalıkları, yeme bozuklukları, kronik ağrı sendromları, periferik nöropatiler, nokturnal enürezis, migren profilaksisi, ve bazı seçilmiş ilaç yoksunluğu tedavilerinde kullanılırlar.^[1-3] Antidepresan ilaçlar başlıca dört gruptur: Trisiklik antidepresanlar (TSA), heterosiklik antidepresanlar (HSA), serotonin geri alım inhibitörleri (*selective serotonin reuptake inhibitors*; SSRI) ve monoamin oksidaz inhibitörleridir (MAOI). Antidepresan ilaçlar içinde, TSA ilaç grubu ile oluşan zehirlenmelere daha fazla oranda rastlanır.^[4-9] TSA zehirlenmelerinde en fazla karşımıza çıkan ilaç amitriptilindir (%40-%58).^[2,10] Diğer sık görülen ilaç zehirlenmeleri, imipramin, doksepin, nortriptilin, desipramin, amoksapin, maprotilin, klomipramin, protriptilin, siklobenzaprin, trimipramin, dosulepin (dothiepin) ve opipramoldur. Bu ilaçlar %11 oranında majör toksisite yapmakta, %0.6 oranında ölüme neden olmaktadır.^[10] Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliğinin (*American Association of Poison Control Centers; AAPCC*) 2005 raporuna göre erişkin zehirlenmeleri içinde antidepresan zehirlenmeleri %8.1 oranı ile dördüncü sıradadır.^[11] Ölümüne neden olan zehirlenmelerde ise analjezikler ve sedatif-hipnotik ilaçların ardından üçüncü sıradadır. Bu ilaçlar diğer antidepresan ilaçlara göre çok daha toksiktir. Kardiyovasküler toksisite aşırı doz alıma bağlı ölümün en önemli nedenidir.^[2,10] Acil servislere intihar girişimi sonucu TSA zehirlenmeleri sık görülen ve yaşamı tehdit edici bulguları olan zehirlenmeler olduğundan bu ilaçlar ile zehirlenen hastaların hızla tanınması ve tedavisinin düzenlenmesi oldukça önemlidir.

II - Patofizyoloji ve Farmakokinetik Özellikler

TSA ilaçların en büyük toksisiteyi kardiyovasküler, otonom sinir sistemi ve santral sinir sistemi (SSS) üzerinedir.^[2,3,10] TSA'lar 3 aromatik halkadan oluşan kimyasal yapıya sahiptirler. Bunlar, 7 üyeli santral halka, dışta 2 benzen halkası ve santral halkaya bağlanmış aminopropil bölge zinciridir. TSA ilaçlar genellikle santral aromatik halka veya aminopropil bölge zincirindeki minör yapısal farklılıklara göre isim alırlar. Terapotik etkileri norepinefrin ve serotonin gibi aminlerin geri alım inhibisyonu ve postsinaptik serotonin (5-HT₂) reseptör antagonizması yolu ile olur.

Antihistaminik etki: TSA'lar periferik ve santral postsinaptik histamin reseptörlerinin potent inhibitörüdürler. Bu etkinin sonucunda SSS sedasyonu ve koma meydana gelir.

Antimuskarinik etki: TSA ilaçlar santral ve periferik muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin kompetitif inhibitörüdür.^[2]

Bu etki sıklıkla antikolinergik olarak adlandırılrsa da antimuskarinik olarak adlandırılması daha doğrudur. Çünkü bu ilaçlar nikotinik reseptörlerdeki asetilkolini antagonist etmezler. Santral antimuskarinik bulgular, ajitasyon, deliryum, konfüzyon, amnezi, halüsinasyon, konuşma bozukluğu, ataksi, sedasyon ve komadır. Periferik antimuskarinik bulgular ise, dilate pupiller, görme bozukluğu, taşikardi, hipertemi, hipertansiyon, azalmış oral ve bronşiyal sekresyonlar, kuru deri, ileus, idrar retansiyonu, artmış muskuler tonus ve tremordur. Antimuskarinik bulgular genellikle TSA ile birlikte antipsikotik, antihistaminik, antiparkinson, antispazmodik ve bazı kas gevşeticiler gibi kombine ilaç zehirlenmelerinde görülür. Fizostigmin bilindiği üzere asetilkolinesteraz aktivitesi inhibitörü olup antimuskarinik bulguların potansiyel olarak geri çeviren bir ilaçtır. Antimuskarinik bulgular TSA zehirlenmesinde sık görülmesine rağmen, bu bulgular TSA zehirlenmesine bağlı ölümlerden direkt sorumlu değildir. Antimuskarinik bulgular destek tedavisi dışında özel bir tedavi gerektirmedikinden ayrıca nöbet gibi ciddi yan etkileri bulduğundan fizostigminin acil serviste TSA zehirlenmelerinde yeri yoktur.^[2,12]

Alfa-adrenerjik reseptörlerde inhibisyon: Diğer bir etki, santral ve periferik alfa-adrenerjik reseptör postsinaptik inhibisyonudur. Ancak bu ilaçlar beta-adrenerjik reseptörlerde inhibisyon yapmazlar. Bu inhibisyon sonucu, SSS sedasyonu, ortostatik hipotansiyon ve pupiller konstrüksiyon meydana gelir. Bu yüzden hastalarda konstrikte, dilate ve midpoint pupil görüntüsü oluşur. Ortostatik hipotansiyon sıklıkla refleks taşikardi ile ilişkilidir.

Amin uptake inhibisyonu: TSA'ların depresyon tedavisinde istenen sonucu veren etkisinin amin geri alım inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılır. TSA ilaçlar norepinefrin ve serotoninin potent inhibitörüdür. Nörotransmitter geri alım inhibisyonu nörotransmitter cevabın artmasına neden olur. Bu durum kardiyak aritmi gelişmesine katkı sağlar. Ayrıca serotonin geri alım inhibisyonu sonucu bazı hastalarda serotonin sendromu da görülebilir. Serotonin sendromu ilaç etkileşimleri sonucu, MAOI, SSRI veya TSA grubu ilaçların birlikte alındığı durumlarda ortaya çıkan bellek ve davranış bozuklukları, otonomik ve nöromusküler disfonksiyonlar ile karakterize ağır bir tablodur.

Sodyum (Na) kanal blokajı: Bu ilaçlara bağlı mortalitede en önemli faktör kardiyotoksisitedir. Yaşamı tehdit eden kardiyotoksisite voltaja bağlı Na kanallarından Na içeri alımının inhibisyonu ile meydana gelir. Bu ilaçlar *His-Purkinje* hücreleri ve ventriküler miyozitlerde faz 0 depolarizasyonunda yavaşlama yolu ile hızlı Na kanallarına bağlanıp inhibisyon oluşturur.^[2,10] Böylece kardiyak konduksiyonda yavaşlama,

bozulmuş kardiyak kontraktilite ve ventriküler aritmiler meydana gelir. Miyokardiyal dokuya Na girişinin bozulması kontraktiliteyi de bozar. Na kanal blokajı sonucu ortaya çıkan etkiler kalp hızında artma, hiponatremi ve asidoz durumlarında daha belirgin hale gelir. Bu etki, elektrokardiyografide (EKG) PR ve QRS sürelerinde uzama ile sağ aks sapması olarak karşımıza çıkar. Elektriksel iletimde lokal değişiklikler sonucu yeni *re-entry* yolların meydana gelmesi ile ventriküler aritmilere yatkınlık gelişebilir. Sonuçta ağır Na kanal blokajı sonucu miyokardiyal kontraktilitede depresyon, çeşitli kalp blokları, hipotansiyon, geniş QRS, kardiyak ektopi ve sağ aks sapması oluşur. Bu bulgular TSA aşırı doz alımına bağlı daha geç dönemde de ortaya çıkabilir. TSA ilaçlar ayrıca L-tipi voltaj sensitif kalsiyum kanallarında da blok oluşturarak negatif inotropik etkiler ve ileti bozukluğuna da neden olurlar.^[5] TSA ilaçlara bağlı gelişen taşikardi, muskarinik asetilkolin reseptörlerindeki blokaj ve amin geri alımının inhibisyonu sonucu, dirençli hipotansiyon ise alfa-adrenerjik reseptörlerin inhibisyonunun sonucudur.

Potasyum (K) kanal antagonizması: TSA ilaçların diğer bir etkisi miyokardiyal K kanallarında blok ve repolarizasyon boyunca K iyonlarının dışarı verilme inhibisyonudur. Bu etki sonucu EKG’de yavaşlamış kalp hızına neden olan QT süresinde uzama oluşur. Bazı hastalarda ağır QT uzamasına bağlı olarak torsades de pointes aritmisi de gelişebilir.

Gama-aminobutirik asit reseptör-A (GABA-A) reseptör antagonizması: TSA ilaçların diğer bir etkisi GABA-A antagonizmasıdır. TSA zehirlenmelerinde jeneralize nöbetler oldukça sıktır. Nöbetlerin oluşmasındaki esas mekanizmalar, hızlı nöronal Na kanallarında blokaj, GABA-A, H1-histamin ve muskarinik asetilkolin reseptörlerinde blokaj ve norepinefrin, serotonin ve dopamin geri alım inhibisyonudur. Benzodiazepin ve barbitüratlar potent GABA-A agonisti olduklarından TSA zehirlenmelerine bağlı nöbetin tedavisinde antikonvülzan olarak tercih edilirler. Propofol antikonvülzan aktivitesi olan kısa etkili intravenöz (İV) bir anestezi olup dirençli nöbeti olan hastalarda tavsiye edilmektedir.

TSA grubundaki ilaçlar benzer farmakokinetik özellikler gösterirler. Yüksek lipofiliktirler ve kan beyin bariyerini kolayca geçerler.^[2,3] Hemen bütünüyle hepatik oksidasyon ile elimine edilirler. Gastrointestinal sistemden hızlı ve tam olarak absorbe edilirler. Ancak zehirlenme durumlarında anti-muskarinik etkiye bağlı olarak azalmış gastrointestinal motilite ve absorpsiyon kinetiklerini değiştiren asidik gastrik salgılardaki iyonizasyona bağlı absorpsiyonları gecikebilir.^[1-3] Bu ilaçlar iki yol ile metabolize edilirler: Trisiklik nükleusunun transformasyonu ve alifatik alan zincirinde değişiklikler.

Karaciğerde demetilasyon, aromatik hidroksilasyon ve glukuronidasyona uğrarlar. Terapotik dozda pik plazma düzeyleri 2-6 saattir. Geniş ‘ilk geçiş’ hepatik metabolizmalarından dolayı biyoyararlanımları sadece %30-%70’dir. Klirensleri esas olarak hepatik sitokrom P450 (CYP) oksidatif enzimlerine bağlıdır.^[1,10,13-15] Bu ilaçların alfa1-asit glikoproteinlere bağlanmaları yüksektir. Distribüsyon volümleri de son derece geniştir (10-50 L/kg). Genellikle dokularda bulunan TSA düzeyi plazma düzeyinden 10-100 kat daha fazladır. Terapotik dozda ortalama eliminasyon yarı ömürleri yaklaşık 24 saattir (7-58 saat). Yaşlılarda eliminasyon yarı ömürleri daha uzundur. Aşırı doz alımlarda ise doymuş kinetiklerinden dolayı yarı ömürleri çok daha uzundur.

III - Toksikite

Bu ilaçların terapotik dozu 1-5 mg/kg/gün olup^[2] 10 mg/kg’-dan daha fazla aşırı doz alımlarda önemli klinik bulgular beklenir. Pedyatrik, geriyatrik ve kalp hastalığı bulunan hastalar ile kardiyotoksik ve SSS depresyonu yapan ilaç kullanarlarda TSA ilaçların toksisitesi çok daha fazladır. Desipramin en potent Na kanal blokajı yapan ve diğer TSA ilaçlara göre iki kat ölümcül zehirlenme oluşturan bir antidepresandır. TSA zehirlenmelerinde ölüm çoğunlukla ilk birkaç saat içinde ve 1 gr’ın üzerindeki maruziyetlerde olmaktadır. Uygun medikal tedavi ile 24 saati geçmiş süredeki ölümler ise daha nadirdir. Kantitatif plazma TSA düzeyi kronik ilaç tedavisinin takibinde oldukça yararlıdır ve kullanılmaktadır. Ancak akut zehirlenmelerde TSA ilaçların dokulara hızlı distribüsyonları nedeni ile kantitatif düzeyinin bakılmasının bir yararı yoktur. Bununla birlikte ilginç olarak ölen hastaların kanında TSA düzeyi postmortem ilaç redistribüsyonuna bağlı olarak daha yüksek olarak bulunabilir.^[2] Buna rağmen akut zehirlenmelerde toksisitenin ağırlık derecesi ile plazma TSA yüksekliği arasında her zaman korelasyon yoktur. Kan düzeyi değil hasta tedavi edilmelidir. Bu nedenle akut zehirlenmelerde plazma TSA düzeyi ölçülmesinin kullanımı sınırlıdır. Ayrıca bazı ilaçları kullanan hastalarda (karbamazepin, difenhidramin, fenotiazin gibi) yalancı pozitif sonuçlar da alınabilmektedir. İlaç düzey ölçümleri pahalı ve zaman alan çalışmalar olup akut zehirlenmelerde nadiren yardımcı olduklarından dolayı acil servislerde kullanılmaları tavsiye edilmemektedir.^[2,10]

IV - Hastane Öncesi Bakım

TSA zehirlenme şüphesi olan tüm hastaların hızlı bir şekilde hastaneye transportu sağlanmalıdır. Çünkü bu hastalarda ilaç maruziyetinden çok kısa bir süre içinde klinik kötüleşme ortaya çıkabilir. Eğer TSA zehirlenmesi olan ya da zehirlenme

şüphesi yüksek olan bir hastada aritmi görülürse sodyum bikarbonat (NaHCO₃) tedavisi seçkin tedavi olmalıdır.^[10] Bu hastalarda prokainamid, kinidin, beta-bloker ve kalsiyum kanal blokerlerinin kontrendike olduğu bilinmelidir.^[10] Eğer hastanın hipotansiyonu varsa NaHCO₃ ve İV sıvılar ile tedavi edilmelidir. Hipertonik salin tedavisi ile ilgili az çalışma olmakla birlikte kardiyotoksisiteyi geri çevirdiğinden dolayı ve muhtemelen yararlı olduğundan dolayı hipotansiyonu olan hastalarda NaHCO₃'a alternatif olarak kullanılabilir. Dirençli hipotansiyonu olan hastalara vazopresör ajanların başlanması da tavsiye edilmektedir. Birkaç olgu sunumunda tedaviye dirençli hipotansiyonu olan hastalarda glukagonun yararlı olduğuna dair bildiler de bulunmaktadır.

V - Klinik Özellikler

Tüm zehirlenmelerde olduğu gibi TSA zehirlenmeleri de genellikle genç hastalarda daha fazla oranda görülür.^[2] Antidepresan zehirlenmelerinde hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesinde Antidepresan Yüksek Doz Risk Değerlendirme Kriterleri (*Antidepressant Overdose Risk Assessment; ADORA*) kullanılmaktadır.^[16] Bu kriterler QRS süresinde uzama, aritmiler, bilinç değişikliği, nöbet, solunum depresyonu ve hipotansiyondur. Aşırı dozda ilaç alımını izleyen ilk altı saat içinde bu kriterlerin olmaması düşük risk, bir veya daha fazla kriterin olması yüksek risk olarak adlandırılır. Bu derecelendirme ciddi toksik etkiler gelişen hastaların tanımlanmasında %100 duyarlıdır. Bu nedenle ADORA kriterlerine göre yüksek riskli hastalara erken ve uygun endotrakeal entübasyon yapılması akılda tutulmalıdır. Antidepresan zehirlenmelerine bağlı entübasyon yapılan hastaların çoğunluğunda TSA zehirlenmesi bulunduğundan dolayı bu grup ilaçlar ile zehirlenen hastalara daha fazla özen gösterilmelidir.^[4-6]

TSA toksisitesinin kliniği hafif antimuskarinik bulgulardan ağır kardiyotoksisiteye kadar değişebilir. Zehirlenmeye ait bulgular genellikle iki saat, yaşamı tehdit edici etkiler ise genellikle altı saat içinde ortaya çıkar.^[10] Bu ilaçların oluşturduğu klinik etkiler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu ilaçlara bağlı zehirlenmesi olan hastalarda diğer ilaç zehirlenmelerine göre aspirasyon pnömonisi görülme ihtimali de çok daha yüksek-

tir. Hatta acil servise komatöz durumda başvuran TSA zehirlenmeli hastalarda yüksek oranda pulmoner aspirasyon vardır.^[2] İsbister ve arkadaşları tarafından akut zehirlenmelerde aspirasyon pnömonisi oluşma riskinde artışa neden olan durumlar; TSA zehirlenmesi olmak, yaşlı hasta grubunda olmak, Glasgow Koma Skalası (GKS) skorunun 15'in altında olması, spontan kusma olması, nöbet olması ve hastaneyeye geç başvurmak olarak tanımlanmıştır.^[17]

Fizik bakı: Fizik bakıda genellikle taşikardi, hipertermi, ajitasyon, SSS depresyonu, midriyazis, kuru muköz membranlar, azalmış ya da hiç alınamayan bağırsak sesleri beklenir.

GKS: Yapılan bir çalışmada GKS skoru 10 ve 10'un altında olan hastalar ilaç gruplarına göre (TSA, SSRI ve venlafaksin) karşılaştırılmış ve GKS skoru 10 ve 10'un altında olan hastaların diğer gruplara göre TSA zehirlenmesi olan grupta daha fazla oranda bulunduğu bildirilmiştir.^[18] Calkins ve arkadaşları ise TSA zehirlenmelerinde GKS skoru 8 olan hasta oranını %11 olarak bildirmişlerdir.^[19] Diğer zehirlenmelerde olduğu gibi TSA zehirlenmesi olan hastaların da ilk değerlendirmelerinde durumlarının ciddiyetini saptamada GKS skoru yaygın olarak kullanılır. Bilindiği üzere hastaların entübasyon ihtiyacına klinik, GKS skoru ve laboratuvar bulgularına göre karar verilir. TSA zehirlenmesi olan hastalarda koma genellikle aniden geliştiğinden, ilaç maruziyetten sonraki ilk saatlerde hastaların GKS skorlarının sık aralıklarla denetlenmesinde fayda vardır.

Koma: TSA zehirlenmelerinin en önemli komplikasyonlarından biri komadır. TSA ile zehirlenen hastalarda SSRI ile zehirlenen hastalara göre daha yüksek oranda koma ve entübasyon ihtiyacı görülmektedir.^[5,6,18] Entübasyon yapılma oranı benzer iki çalışmada %23 ve %68 olarak belirtilmiştir.^[20,21] TSA zehirlenmelerinde koma oranı ise çeşitli kaynaklarda %34, %61 ve %70 olarak bildirilmiştir.^[5,19-21] Anlaşılabacağı üzere koma çok ciddi ve oldukça yüksek oranda görülen bir komplikasyon olduğundan varlığının tanınması ve hemen tedavisinin başlanması son derece önemlidir.

Nöbet: TSA zehirlenmelerinde nöbet zehirlenmenin ciddiyetini gösteren bulgulardan biridir. Değişik çalışmalarda nöbet

Tablo 1. Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde klinik etkiler.

SSS etkileri	Sersemlik hali, konfüzyon, hiperrefleksi, konuşma bozukluğu, ataksi, ajitasyon, hipertermi, letarji, stupor, nöbet, koma, anoksik ensefalopati, nadiren miyoklonus ve/veya koreatetoz
Kardiyak etkileri	Erken dönemde hipertansiyon, ardından hipotansiyon, kardiyak ileti defektleri, aritmiler
Pulmoner etkileri	Hipoventilasyon, solunum depresyonu, aspirasyon, aspirasyon pnömonisi, erişkin respiratuvar distres sendromu
Antimuskarinik etkileri	Taşikardi, midriyazis, kuru deri, muköz membranlarda kuruluk, gastrik motilite azalması, azalmış bağırsak sesleri, ileus, idrar retansiyonu

oranı %3.5 ile %24 arasında bildirilmektedir.^[5,6,18,19,22,23] Eğer TSA zehirlenmesi olan bir hastaya çektiğimiz EKG’de QRS genişlemesi ya da aVR’de R dalgası ve R/S anormalliği gibi EKG değişiklikleri görüyorsak, bu hastanın nöbet geçirme riskinin oldukça yüksek olduğunu söyleyebiliriz.^[2,10,22] Bu yüzden hastaların EKG’lerinin nöbet riski açısından dikkatli değerlendirilmesi önerilir. Birçok nöbet maruziyetten sonraki ilk üç saat içinde olur.^[2] Bu hastalarda konvülsiyonların profilaktik tedavisinin yararı yoktur hatta önerilmemektedir.^[12] TSA zehirlenmelerine bağlı nöbet genellikle jeneralize ve kısa sürelidir. Ancak bu kural amoksapin ve maprotilin aşırı doz alımlarında istisnadır. Bu ajanlar status epileptikusa neden olabilmektedir. Amoksapin çoğunlukla QRS süresi uzaması ile uyuşmayan nöbete neden olmaktadır.

Aritmiler: Majör zehirlenme bulgularından bir diğeri aritmilerdir. Yapılan çalışmalarda TSA zehirlenmelerinde yaşamı tehdit eden aritmi oranı %2.3-%6 olarak bilinir.^[5,18,22] TSA zehirlenmelerinde EKG anormallikleri oldukça sık olup nöbet ve ventriküler aritmi riskini belirlemede yardımcıdır.^[10] Yaşamı tehdit eden aritmiler ve ölüm genellikle maruziyetten sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıkar.^[24] Hikaye ve fizik bakının çok önemli rolü olması ile birlikte, EKG değişikliklerinin takip edilmesi zehirlenmenin şiddetinin belirlenmesinde bize yol gösterir.^[25] Bu hastalarda en sık görülen EKG değişikliği sinüs taşikardisi olup diğer EKG bulguları Tablo 2’de gösterilmiştir.^[2-4,10,12,13,21,24,26,27] EKG değişiklikleri genellikle orta ve ağır zehirlenmelerde görülür ve genellikle ilk altı saatte gelişir.^[2,14] Fakat bu bulguların maruziyetten ilk altı saat içinde görülmemesi TSA toksisitesi olmadığını ekarte ettirmez.

QRS süresinde uzama TSA zehirlenmelerinde majör toksisite bulgularından biridir. Benzer çalışmalarda SSRI zehirlenmelerine göre TSA zehirlenmelerinde QRS süresi uzamasının daha fazla oranda görüldüğü ve bu oranın %19.5-%44 arasında bulunduğu belirtilmektedir.^[4-6,18,28] QRS süresinin 100 milisaniyeden (ms) daha fazla genişlemiş olması ve terminal 40 ms’de 120 dereceden daha fazla sağ aks sapması kardiyovasküler toksisitenin en iyi prediktörü olarak kabul edilmektedir.^[2,10,24] QRS süresinin 100 ms’den uzun olması durumunda nöbet, 160 ms’den uzun olması durumunda ise ventriküler aritmi riski vardır.^[10,29] aVr’de R dalgasının 3 milimetre (mm) veya daha fazla olması nöbet ve aritminin önceden tahmin edilmesinde anlamlı bir bulgudur.^[10] Bu bulgunun nöbet veya aritmi için sensitivitesi %81, spesifitesi ise %73’dür. Ayrıca aVr’de R/S oranının 0.7’den daha fazla olması majör komplikasyonlar ile ilişkilidir. QRS genişlemesi genellikle maruziyetten 12-18 saat içinde gelişse de, ortaya çıkması üç güne kadar uzayabilir. 100 ms’nin üzerindeki

Tablo 2. Trisiklik antidepressan zehirlenmelerinde EKG değişiklikleri.

Sinüs taşikardisi
PR, QRS ve QT süresinde uzama
Sağ aks sapması
Sağ dal bloğu
Çeşitli derecede (AV) bloklar
Akut miyokard infarktüsü ve Brugada sendromunu taklit eden değişiklikler
Supraventriküler taşikardi
Prematüre ventriküler atımlar
Ventriküler taşikardi
Ventriküler fibrilasyon
Nonspesifik ST-T değişiklikleri
Bradikardiler (nadiren)

QRS süresi genişlemesi veya 120 derecenin üzerindeki terminal sağ aks sapması NaHCO₃ tedavisi yapmayı ve hastaneye yatışı gerektirir. Ne yazık ki, toplumda Na kanal blokajı ilaçlara maruziyet olmadan %10 insanda 100 ms’den fazla uzamış QRS süresi ve terminal sağ aks sapması olabilmektedir. Bu yüzden bu EKG anormalliklerinin TSA toksisitesine özgün olduğu söylenemez. TSA tedavisi altındaki birçok hastada karşılaştırmak için önceki EKG’sine ulaşamadığından, saptanan herhangi bir EKG anormalliğine diğer EKG’ler bulunana kadar inanmak gerekir.

VI - Laboratuvar ve Radyoloji

TSA zehirlenmesi olan tüm hastalara EKG sağlanmalıdır. Klinik toksisite ve/veya karakteristik EKG anormalliği ile pozitif serum TSA ilaç düzeyi olan tüm hastalarda TSA toksisitesinden şüphelenilmelidir. Zehirlenen bazı hastalarda kantitatif TSA plazma düzeyi artmış olarak bulunabilir. Bununla birlikte toksisitenin ağırlık derecesi ile plazma ilaç düzeyi yükselmesi arasında her zaman korelasyon olmadığından acil servislerde rutin kullanılması önerilmemektedir. Aşırı doza bağlı ciddi komplikasyonların en iyi göstergesi serum TSA düzeyinin yüksek bulunması değil, QRS süresinin 100 ms’den daha uzun olmasıdır.^[30] TSA ilaçlar ile zehirlenen hastaların %47-%70’inde birden çok ilaç grubu ile zehirlenme görülebilir.^[2,5,6] Hastalarda başka ilaç alımları ile zehirlenmeyi ayırtmak için idrarda ilaç tarama testinden de yararlanmak gerekir. TSA toksisitesinin en önemli göstergelerinin; ilaç alım hikayesi, bilinç durumunda kötüleşme ve uzamış QRS süresi olduğu bilinmelidir.^[31]

Elektrolitler bilinç durumunda değişme, nöbet ve EKG değişikliğine neden olabilecek bir metabolik anormalliğin ve diğer ilaçların oluşturduğu anyon gaplı asidozun araştırılması için mutlaka istenmelidir. Ayrıca serum pH değeri ve asideminin takibi için arteriyel kan gazının görülmesi de gerek-

mektedir. Bununla birlikte arteriyel kan gazı ile venöz kan gazı ölçümlerinde pH parametresi bakımından önemli bir farklılık yoktur. Venöz kan gazı da güvenle kullanılabilir.^[32] Polonya'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada B-tipi natriüretik peptidlerin (BNP), TSA ilaçlar ile olan zehirlenmeler dâhil akut zehirlenmesi olan hastalarda yüksek bulunduğu ortaya konmuştur.^[33] Ayrıca BNP ölçümünün klinik toksikoloji pratiklerinde kardiyak etkilenmeyi göstermede bir marker olabileceği belirtilmiştir. Akciğer grafisi özellikle endotrakeal entübasyon yapılan ya da hipoksi, aspirasyon ya da erişkin respiratuvar distres sendromunun varlığı olan hastalarda istenmelidir.

VII - Değerlendirme ve Tedavi

İlk değerlendirmede amaç hastanın yaşamını tehdit eden sorunların saptanması ve destek tedavilerinin başlanmasıdır. Hastalarda öncelikle bilinç bulanıklığı, hemodinamik instabilite ve respiratuar yetmezlik değerlendirilmelidir. Ardından hastalardaki damar yolu açılıp hidrasyon başlanmalı, kardiyak monitorizasyon ve EKG'leri sağlanmalıdır. Antimuskarolik bulguları olan hastalarda idrar retansiyonunu önlemek için foley kateteri, bağırsak sesleri yoksa nazogastrik tüp takılmalıdır. Santral damar yolu açılması özellikle medikasyon ve sıvı durumunun kontrolü için yardımcı olabilir.^[10] Başlangıçta asemptomatik olan hastalar izlemede hızla kötüleşebilirler. O nedenle bu hastalar ilk birkaç saat çok yakın takip edilmelidir.

Bilinç bulanıklığı: TSA zehirlenmesi olup olmadığı henüz belirlenemeyen ve bilinç bulanıklığı olan hastalara SSS depresyonunun geriye dönüşümlü sebeplerini hemen tedavi etmek için İV dekstroz, tiamin, nalokson ve oksijen verilmelidir (Acil servis pratiğinde DONT olarak kısaltılır. Dekstroz, Oksijen, Nalokson ve Tiamin). Ayrıca bilinç bulanıklığı olan cevapsız hastalarda boyun ve kafa travmasının varlığı atlanabileceğinden ayrıntılı öykü alınmalı ve dışlanana kadar hastaya travma hastası gibi yaklaşılmalıdır. Özellikle TSA ve benzodiazepin zehirlenmesi gibi çoklu ilaç alımlarında bilinç bulanıklığını geri çevirmek için asla flumazenil kullanılmamalıdır. Flumazenil verilmesi çoklu ilaç zehirlenmelerinde jeneralize nöbet gelişimine neden olabilir.^[2] TSA zehirlenmelerde komanın aniden başladığı bilinmektedir. Koma başlangıcında hastalarda genellikle ajitasyon görülmektedir. Saptanan ajitasyon; çeşitli yatışma yöntemleri; çevresel stimülasyonların azaltılması ve benzodiazepinler ile kontrol altına alınabilir.

Gastrik lavaj - Aktif kömür: TSA zehirlenmeleri ile ilgili 1997 yılında yapılmış bir çalışmada hastalara %70 oranında gastrik lavaj ve %96 oranında aktif kömür uygulandığı belirtilmiştir.^[5] Günümüzde ise gastrik lavajın yararlılığı ile ilgili

net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı kaynaklar ilk 1.5-2 saat, hatta ilk 6 saat içinde yapılmasını önermekte, bazı kaynaklar ise gastrik lavajın yararının olmadığını tartışmaktadır. Dargan ve arkadaşları^[34] gastrik lavajın hipoksi ve taşikardi gelişmesine neden olduğunu ve konvülsiyon ve aritmi gibi ağır komplikasyon riski taşıdığını, rutin olarak önermediklerini belirtmektedir. Yapılan gönüllü insan çalışmalarında da ilk bir saatte aktif kömürün daha etkili olduğu belirtilmektedir. Ancak hastalara gastrik lavaj ve aktif kömürün birlikte verilmesinin sadece aktif kömür verilmesine göre daha yararlı olduğuna dair kanıtlar yoktur.^[2] Buna rağmen gastrik lavaj halen yaygın olarak kullanılan bir dekontaminasyon yöntemidir. Bilinci kapalı olan hastalarda lavajdan önce endotrakeal entübasyon yapılmasına dikkat edilmelidir. TSA zehirlenmesi olan tüm hastalara 1 gr/kg'dan aktif kömür verilmelidir. Asemptomatik hastalarda öykü güvenilir ve alım çok az miktarda ise gastrik lavaj yapmadan tek başına aktif kömür verilip hasta izleme alınabilir. Bazı otörler, TSA eliminasyonunu artırmak için tekrarlayan doz aktif kömür önermektedirler. Ancak bu konu ile ilgili de yine yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.^[34] Yapılan gönüllü insan çalışmaları ve vaka serilerinde tekrarlayan doz aktif kömür ile bu ilaçların yarı ömrünün kısaltılabileceği ileri sürülmüştür.^[3] Ancak intestinal motilite azalmasına bağlı impaksiyon, intestinal infarktüs ve perforasyon riski olduğundan rutin kullanılması önerilmez. Tekrarlayan doz aktif kömür özellikle TSA ilaçlara bağlı gelişen mani tablosunda ve modifiye salınımlı amitriptilin zehirlenmelerinde yararlı olabilir.^[35,36]

Endotrakeal entübasyon: TSA zehirlenmesine bağlı bilinç bulanıklığı, ajitasyon ya da koması olan tüm hastalara erken entübasyon yapılması gereklidir. Kritik görümlü hastalara entübasyonun gastrik lavaj ve aktif kömür uygulamalarından önce yapılması hastayı aspirasyon komplikasyonundan korur.^[10] Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde yapılan bir çalışmaya göre,^[37] antidepresan zehirlenmesi saptanan hastalar içinde, TSA özellikle amitriptilin zehirlenmesi olan, GKS skoru 8 ve altında olan, iki ya da daha fazla ADO-RA kriterine sahip olan, nöbet geçiren, anormal EKG bulguları olan ve iki ve daha fazla intihar girişim öyküsü olan hastalara daha fazla oranda entübasyon yapıldığı saptanmıştır. Bu nedenle mortalite ve morbiditenin önlenmesinde TSA zehirlenmesi olan kritik hastalara entübasyon yapılmasına daha fazla özen gösterilmelidir.

NaHCO₃ tedavisi: TSA zehirlenmesinde NaHCO₃ tedavi endikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir. NaHCO₃'ün iletici düzenlediği, kontraktiletiyi artırdığı ve ventriküler ektopileri baskıladığı bilinmektedir. Başlangıçta 1-2 mEq/kg bolus ve

Tablo 3. Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde sodyum bikarbonat tedavisi endikasyonları.

100 ms'den uzun QRS süresi
Asidoz (pH<7)
Sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon
Kardiyak arrest
aVr'de 3 mm'den daha fazla terminal sağ aks sapması
Ventriküler aritmiler
Nöbet

rilir. Bu doz hasta düzeline kadar ya da kan pH'sı 7.50-7.55 olana dek tekrarlanabilir. Alkalinizasyonun bu noktada zararlı olduğu görülmüş ve vazgeçilmiştir. Ardından hastanın NaHCO₃ ihtiyacı devam ediyorsa devamlı NaHCO₃ infüzyonu başlanmalıdır. Devamlı infüzyonda önerilen, 3 ampul NaHCO₃'ün (50 mEq/ 50 mL) 1000 cc %5 Dekstroz içine konulması ya da 2 ampul NaHCO₃'ün %5 Dekstrozlu normal salin içine konulmasının ardından 2-3 mL/kg/saat hızı ile verilmesidir. İnfüzyon hızı kan pH'sı, serum Na düzeyi ve tedaviye verilen klinik cevaba göre düzenlenebilir. Hipopotasemi, NaHCO₃ tedavisinin beklenen bir komplikasyonudur. Hipopotasemi varlığında serum düzeyi sık kontrol edilmeli ve İV K desteği verilmelidir.

Nöbet tedavisi: Bilindiği üzere TSA zehirlenmelerinde nöbet ciddi bir komplikasyondur. TSA zehirlenmesine bağlı nöbeti olan hastalarda konvülsiyonların proflaktik tedavisinin yararı yoktur hatta önerilmemektedir.^[12] Diazepam ve lorazepam gibi benzodiazepinler nöbeti durdurmak için ilk seçilecek ilaçlar olmalıdır. Ancak antikonvülzan ilaçlar damaryolundan İV hızlı verilirse hipotansiyon, kardiyak ve solunum arrestine neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Benzodiazepine dirençli nöbet tedavisinde barbitüratlar kullanılmalıdır. Fenobarbitalin başlangıç dozu İV 15 mg/kg'dır. Fenobarbital verilmesine rağmen hastada nöbet devam ederse ve kan basıncı normal ise ilaç dozu artırılabilir. Benzodiazepinlerin barbitürat ya da propofol ile kombine edilmesi endotrakeal entübasyon ve solunum desteği gerektirebilir. Fenitoin TSA zehirlenmesine bağlı nöbeti durdurmada etkisiz bir ajandır. NaHCO₃ tedavisi ve fizostigmin de TSA zehirlenmesine bağlı nöbeti durdurmaz. Yeterli doz benzodiazepin ve barbitürata rağmen nöbeti devam eden hastalara nöromusküler blokaj yapıcı ajanlar verilmelidir. Böylece nöbetin fiziksel atağı durdurulup metabolik asidoz, hipertermi, rabdomyoliz ve renal yetmezlik gibi sekonder etkiler önlenir. Musküler paralizisi verilen hastaların elektroensefalografik monitorizasyonlarının yapılması ve antikonvülzan tedavilerine devam edilmesi de unutulmamalıdır. Maprotilin ve amoksapin zehirlenmelerinde nöbet ve status epileptikus daha sık görüldüğünden

bu zehirlenmelerin daha agresif tedavi gerektirdiği de unutulmamalıdır.

Hipotansiyon tedavisi: Çeşitli çalışmalarda TSA zehirlenmesi olan hastalarda hipotansiyon oranı %14, %33 ve %34 olarak bildirilmektedir.^[5,19,38] TSA zehirlenmesi olan hastalarda hipotansiyon genellikle ağır toksisitesi olan hastalarda görülür. Başlangıçta hastalara 10 mL/kg'dan İV izotonik kristaloid sıvı verilmelidir. Hipotansiyon yeterli sıvı tedavisine yanıt vermezse, QRS süresi uzamasına bakılmaksızın NaHCO₃ ile tedavi etmeyi gerektirir.^[2,14,39,40] Sıvı ve NaHCO₃ tedavisine yanıtsız hipotansiyonda ise vazopresör ajanlar başlanmalıdır.^[2,3,10,40] Birçok çalışmada epinefrin, norepinefrin ve dopaminin yararlı oldukları bilirse de en etkili vazopresör ajan norepinefrindir (0.1 mg/kg/dk). Dopamin TSA zehirlenmesine bağlı hipotansiyonun tedavisinde daha az etkilidir. Birçok hastada dopaminin beta-adrenerjik ve dopaminerjik etkilerine ikincil meydana gelen vazodilatasyona bağlı olarak azalmış sistolik kan basıncı gelişebilir. Eğer kullanılacaksa en yüksek dozdan kullanılmalıdır (12-20 mg/kg/dk). Sıvı, NaHCO₃ ve vazopresör tedavilerine dirençli hipotansiyonu olan hastalara ayrıca pulmoner arter kateteri yerleştirilmelidir. Dirençli hipotansiyonu olan hastalarda dolaşım, kardiyopulmoner *by-pass*, yüksek hızı baskılayıcı *pacing* (*overdrive pacing*) ve intra aortik balon pompası ile desteklenebilir. Ancak bu tedavilerin etkinlikleri ile ilgili yeterince çalışma yoktur. Liebelt ve arkadaşları^[3] da hipotansiyona yaklaşımı benzer olarak önermişlerdir (izotonik salin, trendelenburg pozisyonu, hipoksi ve asidozun düzeltilmesi, NaHCO₃, norepinefrin ve ekstrakorporeal dolaşımdır [*extracorporeal mechanical circulation, ECMO*]). Bazı kaynaklarda dirençli hipotansiyonu ve QRS süresi uzaması olan hastalara %7.5'lük hipertonic salin solüsyonu verilmesinin hipotansiyon ve QRS süresinde uzamayı düzelttiği bildirilmekte ve kardiyotoksitesi olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmektedir.^[2,39,41]

Aritmilerin tedavisi: TSA zehirlenmesine bağlı sinüs taşikardisi, izole PR ya da QT uzaması ya da birinci derece atriyoventriküler (AV) bloğu olan asemptomatik hastalara spesifik bir ilaç tedavisi gerekmez. Birinci derece AV bloktan daha ileri bloklar infranodal ileti sistemindeki bozulmaya ikincil AV tam bloğa ilerleyebilirler. Aritmisi olan hastalarda hipoksi, elektrolit anormalliği, hipotansiyon ve asidozun düzeltilmesi unutulmamalıdır.^[40] Aritmilerin ve QRS süresi uzamasının tedavisi NaHCO₃ ile yapılmalıdır. NaHCO₃'e yanıt yoksa antiaritmik ajanların verilmesi düşünülmelidir. Lidokain kendisi de Na kanal blokajı yaptığından ventriküler aritmilerde ilk tercih değildir, sadece dirençli ventriküler aritmilerde tavsiye edilir. Bretilyum ise ventriküler aritmilerde kullanılabilecek üçüncü ilaçtır. Klas 1B grubu ilaçlardan biri

olan fenitoin de ileti defektini geri çevirip dirençli ventriküler taşikardi tedavisinde kullanılabilir.^[40] Her ne kadar kısıtlı kanıtlar bulunsun da magnezyum infüzyonu da kullanılabilir. Özellikle Torsade de pointes aritmisi 2 gr İV magnezyum sülfat ile tedavi edilebilir. Aritmi tedavisinde amiodaron kullanılması ile ilgili yeterince çalışma yoktur. Sadece Barrieto ve arkadaşları^[42] amitriptilin zehirlenmesi olan sıçanlarda prof-laktik amiodaron tedavisini araştırmışlar ancak etkili olmadığını ortaya koymuşlardır. Anstabil aritmisi olan hastalarda senkronize kardiyoversiyon da akılda tutulmalıdır. Yüksek dereceli bloklarda ise ventriküler pacing yararlıdır. *Overdrive pacing* aritmilerin tekrarlamasını önlemek için sıklıkla gereklidir. İsopterenol *overdrive pacing* yapılamadığı durumda *Torsade de pointes*'in tekrarlamasını önlemede bazen yararlı olabilir. TSA zehirlenmesine bağlı aritmilerin tedavisinde klas IA ve klas IC antiaritmik ajanlar Na kanal blokajı yaptıklarından, klas II ajanlar (beta-blokerler) ise hipotansiyon ve kardiyak arrest öncüsü olduklarından kullanılmamalıdır.^[2,40] Ayrıca kalsiyum kanal blokerleri ve klas III antiaritmik ajanlar da bu hastalarda kontrendikedir.

Hemoperfüzyon ve Hemodiyaliz: TSA ilaçların yüksek dağılım volümleri olduğundan ve dolaşıma geçtikten sonra hızlı bir şekilde proteinlere ve dokulara bağlandıklarından serumdaki serbest düzeyleri oldukça düşüktür. Bu nedenle TSA zehirlenmelerinde hemodiyaliz ve hemoperfüzyon etkili değildir.^[10,34] Ancak bazı araştırma ve olgu sunumlarında dirençli hipotansiyon, ağır kardiyotoksosite ve QRS süresi uzaması olan hastalarda hemoperfüzyon/hemodiyaliz tedavisinin yararlı olduğu bildirilmiştir.^[43,44] Uygulanan hastalarda nörolojik defisit olmaksızın tam iyileşme sağlandığı ileri sürülmektedir.^[44] Kılavuz kitaplarda bu tedaviler önerilmediğinden bu konu ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılabilir.

Diğer tedaviler: Bazı çalışmalarda glukagonun beta bloker ve kalsiyum kanal bloker zehirlenmelerinin yanı sıra TSA zehirlenmelerinde de etkili olduğu ileri sürülse de kanıt yalnızca olgu sunumları ile kısıtlıdır.^[40,45-47] Yakın zamanda sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise adenozin antagonistlerinin amitriptiline bağlı gelişen hipotansiyon, QRS uzaması ve sağkalım üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.^[48] Her ne kadar kılavuz kitaplarda henüz bahsedilmese de TSA-antikorlarının da (*tricyclic antidepressant antibody fragments, TCA-Fab*) bu zehirlenmelerde etkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır.^[49-52]

VIII - Konsültasyonlar

Zehirlenmenin kayıt altına alınması ve zehirlenme ile ilgili takip/televi önerilerinin alınması için tüm hastalara zehir da-

nışma merkezinden ya da medikal toksikolojistlerden konsültasyon istenmelidir. Anormal vital bulguları olan, bilinç değişikliği olan ve yoğun bakım ünitesine yatması gerektiği düşünülen tüm hastalar için yoğun bakım bölümü ya da anestezi bölümünden de konsültasyon istenmelidir.

IX - Hastaneye Yatış ve Taburculuk

TSA zehirlenmesi olan hastaların SSRI zehirlenmesi olan hastalara göre hastaneye yatış oranları ve hastane ile yoğun bakım ünitelerinde ortalama kalış süreleri daha uzundur.^[5-7,53] TSA zehirlenmesi olan hastalarda mortalite %2.6'dır.^[21] Bu nedenle semptomatik hastaların yatak başı monitörizasyon için hastaneye yatırılması gerekir.^[2] Orta ve ağır derece toksisite bulgusu olan hastalar ise (değişken mental durum, nöbet, hipotansiyon, metabolik asidoz ve kardiyak aritmiler gibi) yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır.^[2,10] Goldfrank^[3] tarafından TSA zehirlenmesi olan hastaların hastaneye yatış kriterleri ise, değişken mental durum, solunum depresyonu, kardiyak ileti defektleri, kardiyak aritmiler, nöbet ve sıvı tedavisine yanıtız hipotansiyondur. Eşlik eden ek hastalık ya da psikiyatrik nedenlere bağlı olarak da hastaneye yatışlar gerekebilir.

TSA zehirlenmesi olan hastaların %68'i takip ve tedavilerinin ardından acil servisten taburcu edilmektedir.^[6] Maruziyetten 6 saat sonra asemptomatik kalan hastalara yatış gerekmez. Klinik takipte 12-24 saat boyunca asemptomatik olan, antimuskarinik bulgularında gerileme saptanan, EKG bulguları baseline veya normale dönen, normal mental durum sağlanan hastaların taburcu edilmelerinde sakınca yoktur.^[2] Ayrıca ADORA kılavuzuna göre düşük risk grubunda olan hastalar da güvenle taburcu edilebilir. Bununla birlikte beraberinde mental durum değişikliği veya kan basıncı değişikliği bulunmayan izole persistan sinüs taşikardisi veya QTc uzaması olan hastaların taburcu edilmeleri ile ilgili kesin bir öneri yoktur. Ayrıca bu iki parametrenin tek başına bulunmasının klinik toksisite veya komplikasyonların öncüsü olmadığı bildirilmektedir.^[3] Hatta sinüs taşikardisinin bir haftadan daha uzun süre bile devam edebileceği bilinmelidir. Bununla birlikte, TSA zehirlenmelerinde nabız sayısının dakikada 120 atımdan daha fazla olmasının ve QTc aralığının 480 ms'nin üstünde olmasının majör toksisite olasılığını artırdığına dair çalışmalar vardır. Bu durumdaki hastalar için önerilen kardiyak monitorizasyon ve devamlı EKG takibi için 24 saat boyunca gözlem ünitelerinde takiptir. Kasıtlı ilaç alımlarında taburculuk öncesi psikiyatrik değerlendirmenin de unutulmaması önemlidir.

X - Sonuç

Acil servislere TSA zehirlenmeleri sık görülen ve yaşamı tehdit eden zehirlenmelerdir. Bu hastalarda mortaliteyi etkileyen en önemli iki faktör kardiyak ve nörolojik toksisitedir. Bu nedenle TSA zehirlenmesine ikincil gelişen koma, EKG anormallikleri, aritmiler, hipotansiyon ve nöbetin tedavisi acil servis hekimleri tarafından çok iyi bilmelidir. SSS sekeli ve nöbet gibi morbiditeler ile mortalitenin önlenmesi için bu hastalara gerekenden daha fazla özen gösterilmelidir.

Kaynaklar

- Potter WZ, Hollister LE. Antidepressant agents. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. A LANGE medical book. McGraw-Hill; 2004. p. 482-96.
- Mills KC. Tricyclic antidepressants. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency medicine a comprehensive study guide. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1025-33.
- Liebelt EL, Francis PD. Cyclic antidepressants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 847-64.
- Bosch TM, van der Werf TS, Uges DR, Ligtenberg JJ, Fijen JW, Tulleken JE, et al. Antidepressants self-poisoning and ICU admissions in a university hospital in The Netherlands. *Pharm World Sci* 2000;22:92-5.
- Phillips S, Brent J, Kulig K, Heiligenstein J, Birkett M. Fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. The Antidepressant Study Group. *J Emerg Med* 1997;15:439-45.
- Graudins A, Dowsett RP, Liddle C. The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. *Emerg Med (Fremantle)* 2002;14:440-6.
- Ramchandani P, Murray B, Hawton K, House A. Deliberate self poisoning with antidepressant drugs: a comparison of the relative hospital costs of cases of overdose of tricyclics with those of selective-serotonin re-uptake inhibitors. *J Affect Disord* 2000;60:97-100.
- Arranto CA, Mueller C, Hunziker PR, Marsch SC, Eriksson U. Adverse cardiac events in ICU patients with presumptive antidepressant overdose. *Swiss Med Wkly* 2003;133:479-83.
- Bateman DN, Chick J, Good AM, Kelly CA, Masterton G. Are selective serotonin re-uptake inhibitors associated with an increased risk of self-harm by antidepressant overdose? *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:221-4.
- Legome E. Toxicity antidepressant. Emergency medicine online textbook. Available at: <http://www.emedicine.com>. Accessed: Jan 5, 2006.
- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005;23:589-666.
- Bigwood B, Galler D, Amir N, Smith W. Brugada syndrome following tricyclic antidepressant overdose. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:266-70.
- Benowitz NL. Tricyclic antidepressants. In: Olson KR, editor. Poisoning and drug overdose. USA: Appleton and Lange; 1999. p. 310-12.
- POISINDEX® System: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 6/2004).
- Rudorfer MV, Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:373-409.
- Foulke GE. Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1995;13:123-6.
- Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. *Crit Care Med* 2004;32:88-93.
- Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM* 2003;96:369-74.
- Calkins T, Chan TC, Clark RF, Stepanski B, Vilke GM. Review of prehospital sodium bicarbonate use for cyclic antidepressant overdose. *Emerg Med J* 2003;20:483-6.
- Stern TA, O'Gara PT, Mulley AG, Singer DE, Thibault GE. Complications after overdose with tricyclic antidepressants. *Crit Care Med* 1985;13:672-4.
- Fasoli RA, Glauser FL. Cardiac arrhythmias and ECG abnormalities in tricyclic antidepressant overdose. *Clin Toxicol* 1981;18:155-63.
- Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Ann Emerg Med* 1995;26:195-201.
- Boehnert MT, Lovejoy FH. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med* 1985;313:474-9.
- Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev* 2005;24:205-14.
- Singh N, Singh HK, Khan IA. Serial electrocardiographic changes as a predictor of cardiovascular toxicity in acute tricyclic antidepressant overdose. *Am J Ther* 2002;9:75-9.
- Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, Laks MM. Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 1986;57:1154-9.
- Akhtar M, Goldschlager NF. Brugada electrocardiographic pattern due to tricyclic antidepressant overdose. *J Electrocardiol* 2006;39:336-9.
- Buckley NA, O'Connell DL, Whyte IM, Dawson AH. Interrater agreement in the measurement of QRS interval in tricyclic antidepressant overdose: implications for monitoring and research. *Ann Emerg Med* 1996;28:515-9.
- Power BM, Hackett LP, Dusci LJ, Ilett KF. Antidepressant toxicity and the need for identification and concentration monitoring in overdose. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:154-71.
- Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleve Clin J Med* 2000;67:704-6, 709-13, 717-9.
- Jammehdiabadi M, Tierney M. Impact of toxicology screens in the diagnosis of a suspected overdose: salicylates, tricyclic antidepressants, and benzodiazepines. *Vet Hum Toxicol* 1991;33:40-3.
- Eizadi-Mood N, Moein N, Saghaei M. Evaluation of relationship between arterial and venous blood gas values in the patients with tricyclic antidepressant poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:357-60.
- Pach D, Gawlikowski T, Targosz D, Groszek B, Wilimowska J. B-type natriuretic peptide plasma concentration in acutely poisoned patients. *Przegl Lek* 2005;62:465-7.
- Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody fragments. *Toxicol Rev* 2005;24:187-94.
- Jain V, Swartz CM. Charcoal enhancement of treatment for tricyclic-induced mania. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:197-9.
- O'Connor N, Greene S, Dargan P, Wyncoll D, Jones A. Prolonged clinical effects in modified-release amitriptyline poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:77-80.
- Unverir P, Atilla R, Karcioglu O, Topacoglu H, Demiral Y, Tuncok Y. A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:605-12.
- Shannon M, Merola J, Lovejoy FH. Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1988;6:439-42.
- McKinney PE, Rasmussen R. Reversal of severe tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity with intravenous hypertonic saline solution. *Ann Emerg Med* 2003;42:20-4.
- Bradberry SM, Thanacoody HK, Watt BE, Thomas SH, Vale JA. Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning: role of sodium bicarbonate. *Toxicol Rev* 2005;24:195-204.
- McCabe JL, Coughlin DJ, Menegazzi JJ, Fata J. Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. *Ann Emerg Med* 1998;32(3 Pt 1):329-33.
- Barrueto F, Chuang A, Cotter BW, Hoffman RS, Nelson LS. Amiodarone fails to improve survival in amitriptyline-poisoned mice. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:147-9.
- Frank RD, Kierdorf HP. Is there a role for hemoperfusion/hemodialysis as a treatment option in severe tricyclic antidepressant intoxication? *Int J Artif Organs* 2000;23:618-23.
- Dönmez O, Cetinkaya M, Canbek R. Hemoperfusion in a child with amitriptyline intoxication. *Pediatr Nephrol* 2005;20:105-7.
- Sener EK, Gabe S, Henry JA. Response to glucagon in imipramine overdose. *J*

- Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:51-3.
46. Sensky PR, Olczak SA. High-dose intravenous glucagon in severe tricyclic poisoning. *Postgrad Med J* 1999;75(888):611-2.
47. Teece S, Hogg K. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon in tricyclic overdose. *Emerg Med J* 2003;20:264-5.
48. 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;42:945-54.
49. Brunn GJ, Keyler DE, Pond SM, Pentel PR. Reversal of desipramine toxicity in rats using drug-specific antibody Fab' fragment: effects on hypotension and interaction with sodium bicarbonate. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:1392-9.
50. Pentel PR, Scarlett W, Ross CA, Landon J, Sidki A, Keyler DE. Reduction of desipramine cardiotoxicity and prolongation of survival in rats with the use of polyclonal drug-specific antibody Fab fragments. *Ann Emerg Med* 1995;26:334-41.
51. Dart RC, Sidki A, Sullivan JB, Egen NB, Garcia RA. Ovine desipramine antibody fragments reverse desipramine cardiovascular toxicity in the rat. *Ann Emerg Med* 1996;27:309-15.
52. Heard K, Dart RC, Bogdan G, O'Malley GF, Burkhart KK, Donovan JW, et al. A preliminary study of tricyclic antidepressant (TCA) ovine FAB for TCA toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:275-81.
53. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: Part II: specific poisonings. *Chest* 2003;123:897-922.