

TSAD Zehirlenmesi

Doç. Dr. Fırat BEKTAŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Acil Tıp Anabilim Dalı

Olgu

- 18 yaşında erkek
- Depresyon nedeniyle Laroxyl kullanıyor
Huzursuzluk ve tutarsız davranışlar nedeniyle
acil servise getiriliyor

Olgu

- Fizik Muayene
 - Genel durum: Ajite
 - Vital Bulgular KB:138/78, Nb:122, Ateş: 38.5
 - Pupilleri dilate
 - Deri: Kırmızı, Sıcak ve Kuru

Soru – 1: Bu toksidromun tanısı?

Antikolinergik Toksikite

Soru – 2: Antikolinerjik Toksisitenin klinik özellikleri nelerdir?

- Palyaço gibi çılgın
- Kemik gibi kuru
- Yarasa gibi kör
- Pancar gibi kırmızı
- Tavşan gibi sıcak



Soru – 3: Antikolinerjik toksisiteye neden olan sebepler nelerdir?

- Jimsonweed (Datura stramonium)
- Atropin
- Antihistaminiker
- Fenotiyazinler
- Amantadin
- Trisiklik Antidepresan ilaçlar



Antidepressan İlaçlar

- 1. jenerasyon antidepressanlar (TSAD, MAO inhibitörleri)
 - Düşük tedavi indeksi ve tehlikeli yan etkiler
 - Aşırı alımlarda ciddi toksisite
- 2. jenerasyon antidepressanlar (atipik antidepressanlar, SSRI, SNRI)
 - Daha spesifik etki mekanizması
 - Yüksek tedavi indeksi ve daha az yan etki
 - Aşırı alımlarda daha güvenilirlik

Epidemiyoloji

- 102,000 aşırı alım; 11,000 TSAD alımı
- İlaç ilişkili ölümlerde antidepresanlar 3. sırada
- Vakaların yarısında başka ilaç alımı da var; toksisite sıklığı ve riski artıyor
- En sık ajanlar; amitriptilin (%55), nortriptilin (%9), doksapin (%8), imipramin (%5), desipramin (%5)

Olgu

- Hasta hikayesi derinleştirildiğinde
 - Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle 3 gün önce klaritromisin kullanmaya başladığı
 - Yaygın vücut ağrılı nedeniyle diklofenak ve parasetamol başlandığı
 - Mide şikayetlerini önlemek için lansaprazol verildiği öğreniliyor

Soru – 4: Tedavi dozlarında toksisite bulguları ortaya çıkabilir mi?

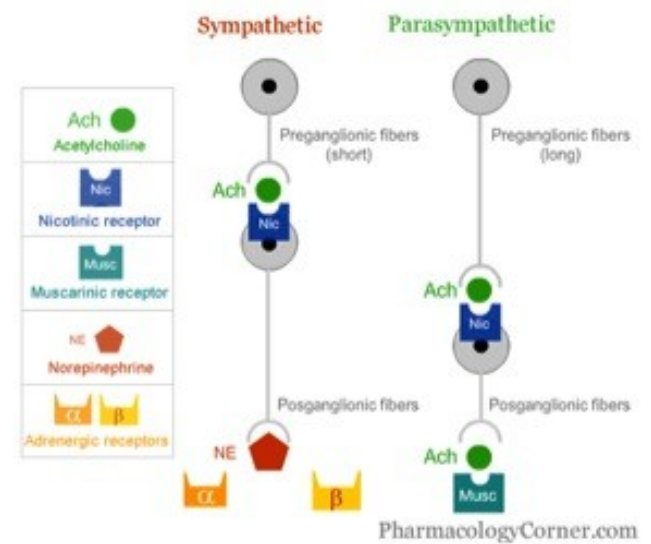
1. Yüksek dozda ilaç başlamak
2. Benzer farmakolojik etkiye sahip ilaçların birlikte kullanılması
3. Genetik düşük ilaç metabolizması
4. Aditif toksisite
5. Toksikiteye eğilim yaratan KVS ya da SSS hastalıkları
6. SSRI'larla kombinasyon sonrası gelişen SS
7. **Hepatik metabolizmayı inhibe eden ilaç kullanımı (Sit P 450)**

Patofizyoloji

Farmakolojik etki	Klinik	Tedavi
Postsinaptik histamin reseptör antagonizması	Sedasyon	Destek tedavi
Postsinaptik muskarinik reseptör antagonizması	Sedasyon, koma, ajitasyon, konfüzyon, halüsinasyon, ataksi, nöbet, midriazis, müköz membran kuruluğu, kuru deri, deride kızarıklık, taşikardi, hafif HT, hipertermi, ileus, idrar retansiyonu, tremor	Destek tedavi (fizostigmine kontraindike)
Postsinaptik adrenerjik reseptör antagonizması	Sedasyon, miozis, ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi	IV sıvı Norepinefrine
Norepinefrin geri alım inhibisyonu	Ajitasyon, midriazis, diaforez, taşikardi, erken hipertansiyon	Destek tedavi
Serotonin geri alım inhibisyonu	Sedasyon, midriazis, myoklonus, hiperefleksi,	Destek tedavi Serotonin sendromu için siproheptadin
Voltaj bağımlı Na kanal inhibisyonu	İleti bozukluğu, geniş QRS kompleksi, diğer ileti bozukluğu, bozukluk kardiyak kontraktilete, geniş kompleks taşikardi, Brugada paterni, ventrikül ektopi, hipotansiyon	Na bikarbonat, hiperventilasyon, hipertonic saline, IV sıvı, norepinefrine, hipertonic saline
Voltaj bağımlı rectifier potasyum kanal inhibisyonu	QT uzaması, ventriküler ektopi, torsades de pointes	Mg sulfate Kardiyak overdrive pacing

Antimuskarinik Etkiler

- Santral ve periferik muskarinik reseptörlerde ACH inhibisyonundan
- Gerçek bir antikolinergik etkinlik değildir
 - Nikotinik reseptörlerde ACH antagonizması yapmazlar



Antimuskarinik Etkiler

- Santral etkiler
 - Ajitasyon, deliryum, konfüzyon, amnezi, halüsinasyon, konuşma bozukluğu, ataksi, sedasyon ve koma
- Periferik etkiler
 - Midriyazis, görme bozukluğu, taşikardi, hipertermi, hipertansiyon, oral ve bronşial sekresyonlarda azalma, kuru deri, artmış kas tonusu, tremor

Adrenerjik Reseptör İnhibisyonu

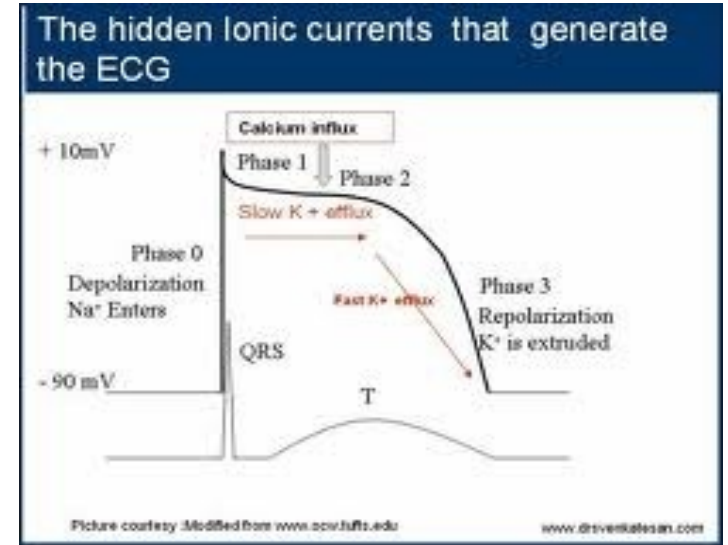
- Daha çok alfa-1 reseptörleri etkilerler
 - Sedasyon, ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi,
 - Pupiller konstrüksiyon
 - Antimuskarinik etkiyi maskeleyebilir
 - Pupiller normoizokorik, konstrükte ya da dilate olabilir

Amine Geri Alım İnhibisyonu

- NE ve potent SSRI yaparlar.
- NE geri alımı inhibisyon
 - Kardiyak disritmilere neden olur
- SSRI
 - Myoklonus ve hiperrefleksiye neden olurlar
 - SS: Serotonerjik etkinliği yüksek olanlarda daha sık görülür (amitriptiline, klomipramine)

Sodyum Kanal Blokajı

- Tek başına mortaliteden sorumlu en önemli toksik mekanizma
- Aksiyon potansiyelinin faz 0' daki Na girişini bloke eder
- **Bu durum yüksek kalp hızında, hiponatremide ve asidozda daha belirginleşir**
- Na girişinin bozulması intraselüler Ca girişini de bozduğundan kontraktilite de azalır



Potasyum Kanal Blokajı

- Repolarizasyon esnasında K kanal blokajı yaparak K hücre dışına çıkışını bozarlar
- QT intervalinde uzama görülür. Düşük kalp hızlarında bu etki daha belirgindir
- QT'deki uzama torsades de pointes gelişmesine neden olabilir
 - TCA toksikasyonunda sık görülmez
 - Taşikardi hastayı torsades de pointesden korur

Soru – 5: TSAD zehirlenmesi tanısı nasıl konur?

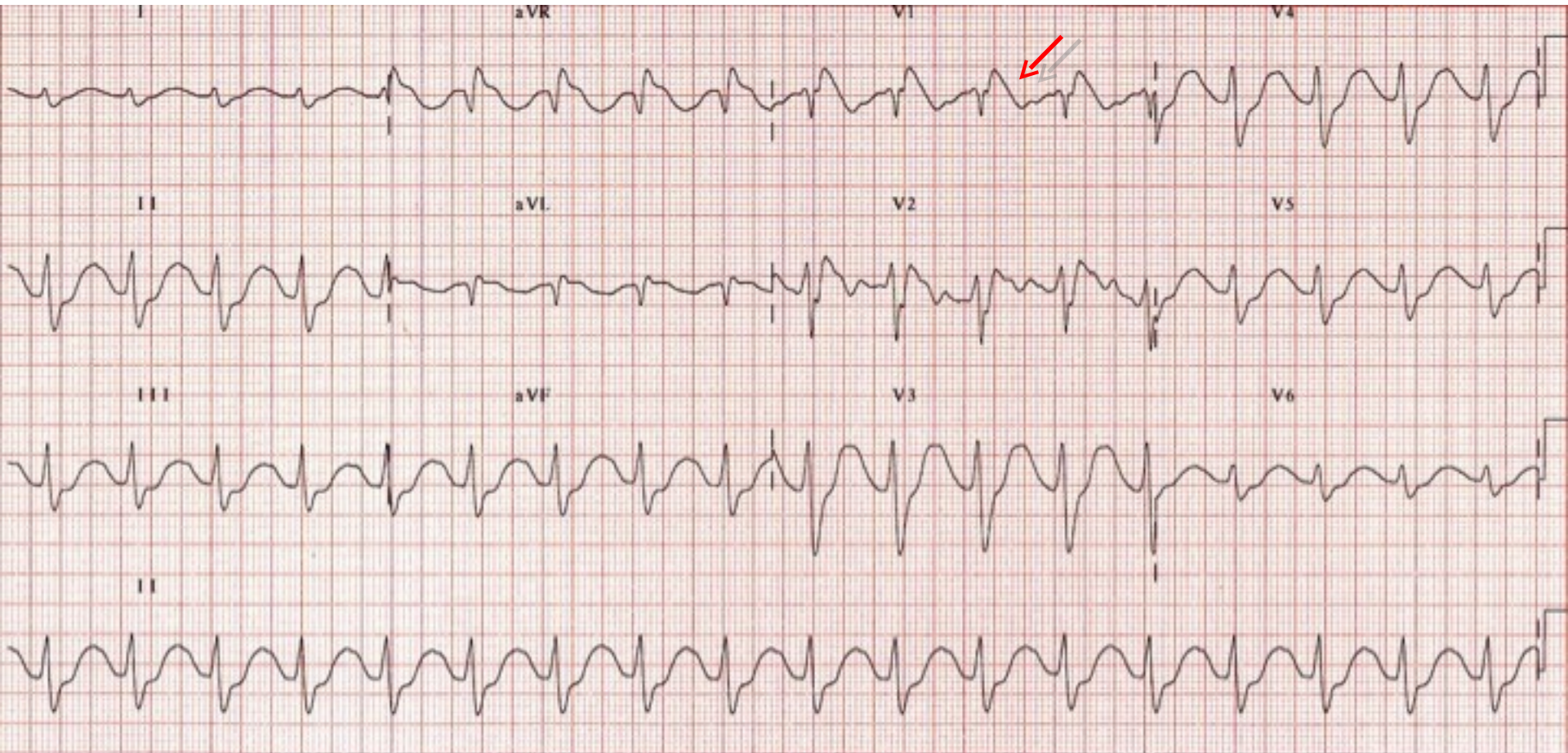
- İdrar toksikolojik paneli
- Tanıda 3 kriter kullanılır
 - Klinik semptomatoloji
 - Pozitif idrar TCA sonucu
 - Karakteristik EKG bulguları

Soru – 6: TSAD Zehirlenmelerindeki tipik EKG bulguları nelerdir?

- Sinüs taşikardisi
- Sağ aks deviasyonu
 - Terminal R dalgası $> 3\text{mm}$ (AVR)
 - $R/S > 0.7$
 - D1 – Derin S
- İnterventriküler ileti gecikmesi – $QRS > 100\text{ ms}$
- PR mesafesini uzaması
- QT intervalinin uzaması



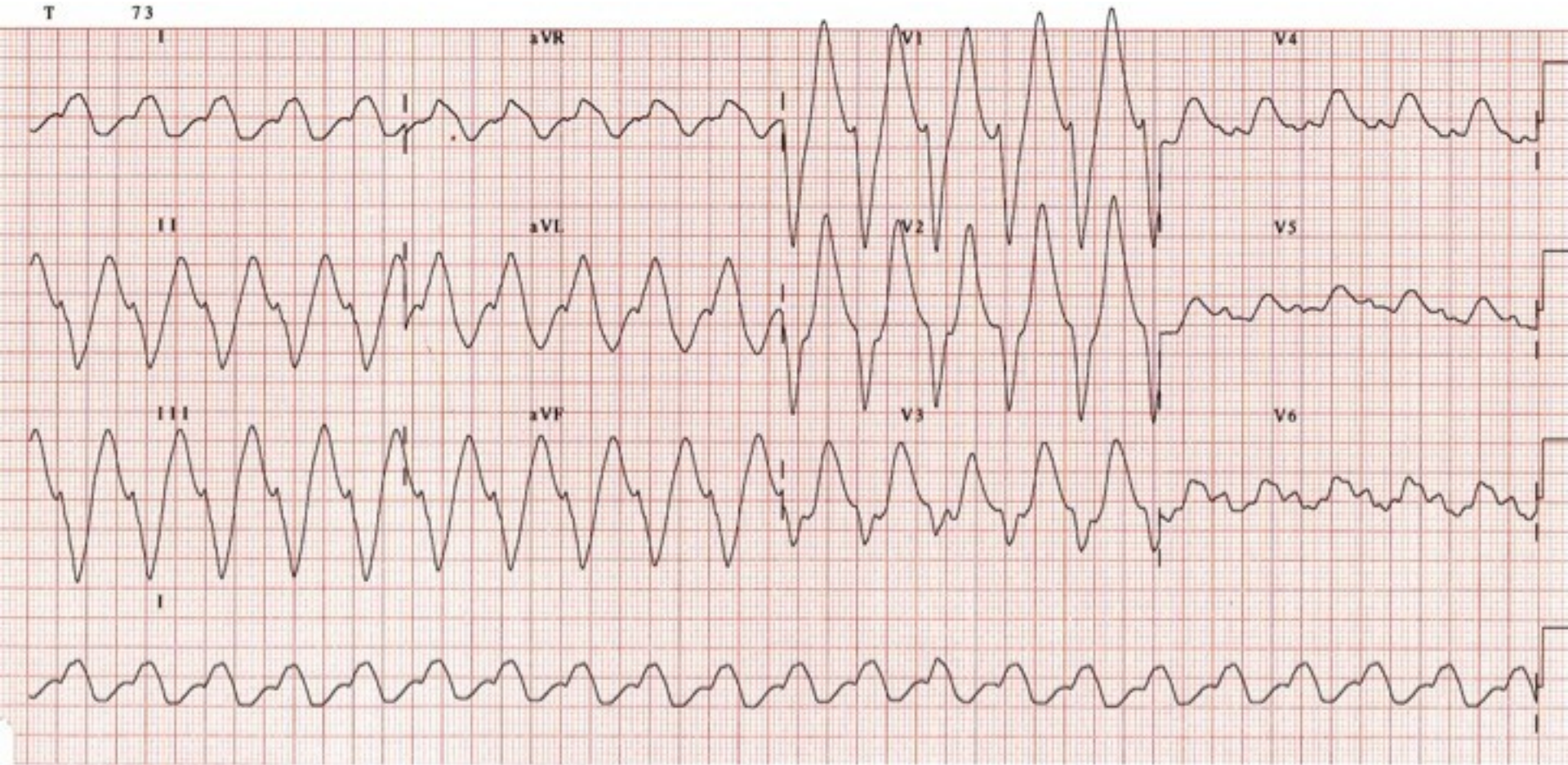
Olgu



Olgu

- Hastanın Laboratuvar Değerleri
 - TKS: normal
 - BK:
 - Glukoz:125
 - BUN:35, Cr: 1.1
 - Na: 146, K:3.1, Cl:102
 - PT, PTT, INR: Normal sınırlarda
 - KCFT: Normal sınırlarda

Olgu – Başvurudan 2 saat sonra



Soru – 7: Bu genel tedavi yönetimi nasıl olmalıdır?

- Hasta güvenlik çemberine alınmalı
- Bilinç ve hemodinamik durum izlemi yapılmalı
- Kardiyak monitörizasyon, seri EKG takibi yapılmalı
- TKS, elektrolitler, glikoz düzeyleri, AKG
- Eş zamanlı ilaç alımı açısından serum asetaminofen düzeyi Nazogastrik ve idrar sondaları takılmalı
- Asemptomatik olanlar bile ilk 6 saat boyunca yakın takip edilmeli

Soru – 8: Bu hastada GIS dekontaminasyonu yapalım mı?

- GI dekontaminasyon
 - 1 gr/kg tek doz aktif kömür verilmeli
 - İpeka şurubu kontrendike

Soru – 9: Bu hastaya NaHCO_3 tedavisi verelim mi?

- **NaHCO_3** endikasyonları
 - Sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon
 - Kardiyak ileti bozuklukları (QRS uzaması, Sağ aks sapması, brugada paterni)
 - Ventriküler disritmiler

NaHCO₃ tedavisi

- 1-2 mEq/kg boluslar verilmeli
 - Hasta düzelene ya da pH:7,5-7,55 oluncaya kadar
- Hastaya infüzyon başlanabilir
 - % 5 dextroz içine 150 mEq NaHCO₃, 2-3 mL/kg/saat
- Serum pH'sı, Na düzeyi ve klinik duruma göre infüzyon ayarlanmalı
- Hipopotasemi beklenen bulgu; replasman gerekebilir

Mental durum deęişiklięi

- TSAD alımı sonrası hızlıca koma gelişir ve kardiyak toksisite ile nöbetin habercisidir
- TSAD ile beraber benzodiazepin alan hastalarda flumazenil kontrendike,
 - Jeneralize nöbetleri tetikleyebilir
- Aspirasyon riski artmıştır
- Koma öncesi ajitasyon sık gözlenir
 - Hastaya telkin yapılmalı, çevresel uyaranlar azaltılmalıdır, benzodiazepinler kullanılabilir
- Bu hastalara fizostigmin verilmemelidir

Nöbet

- Çoğunlukla ilk 3 saate görülen, jeneralize, kısa süreli nöbetler
- Fokal nöbet atipik olup nörolojik olarak araştırmalıdır
- Benzodiazepinler kullanılmalıdır
- Benzodiazepinlere refrakter olgularda fenobarbital kullanılabilir

Hipotansiyon

- IV sıvı 10 ml/kg boluslar uygulanabilir
- Sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon durumunda NaHCO_3 tedavisi başlanmalıdır
- Hala tansiyonlar düzülmezse vazopressör tedavi başlanabilir
- Norepinefrin tercih edilmelidir
 - 1-30 mikrogram/dk tansiyona göre titre edilebilir

Kardiyak ileti bozuklukları ve disritmiler

- NaHCO_3 ' a refrakter toksisite durumunda hipertonic salin ile birlikte uygulanabilir
- Ventriküler disritmilerde NaHCO_3 'a refrakter durumlarda **lidokain** verilmeli
 - Fazla verilmesi durumunda nöbet gelişebilir
- Dirençli VT'de **fenitoin** denenebilir
- DİĞER ANTIARİTMİKLER KONTRENDİKE

Kardiyak ileti bozuklukları ve disritmiler

- Unstabil SVT'lerde kardiyoversiyon
- Torsades de pointes
 - 2 gr IV Mg sülfat
 - Altta yatan elektrolit bozukluğu gibi düzeltilebilecek nedenlere bakılmalı

IV lipid emülsiyonu: lipid sink

- Sadece hayvan çalışmaları ve bir gayri resmi insan vakası bildirilmiş
- **Hayati tehdit eden, tüm tedavilere refrakter kardiyotoksisite durumlarında kullanılması düşünülebilir**
- 100 cc % 20 lipid emülsiyonu 1dakika süresince IV bolus sonrası 400 mL IV 20 dakikada infüzyon

Hemoperfüzyon

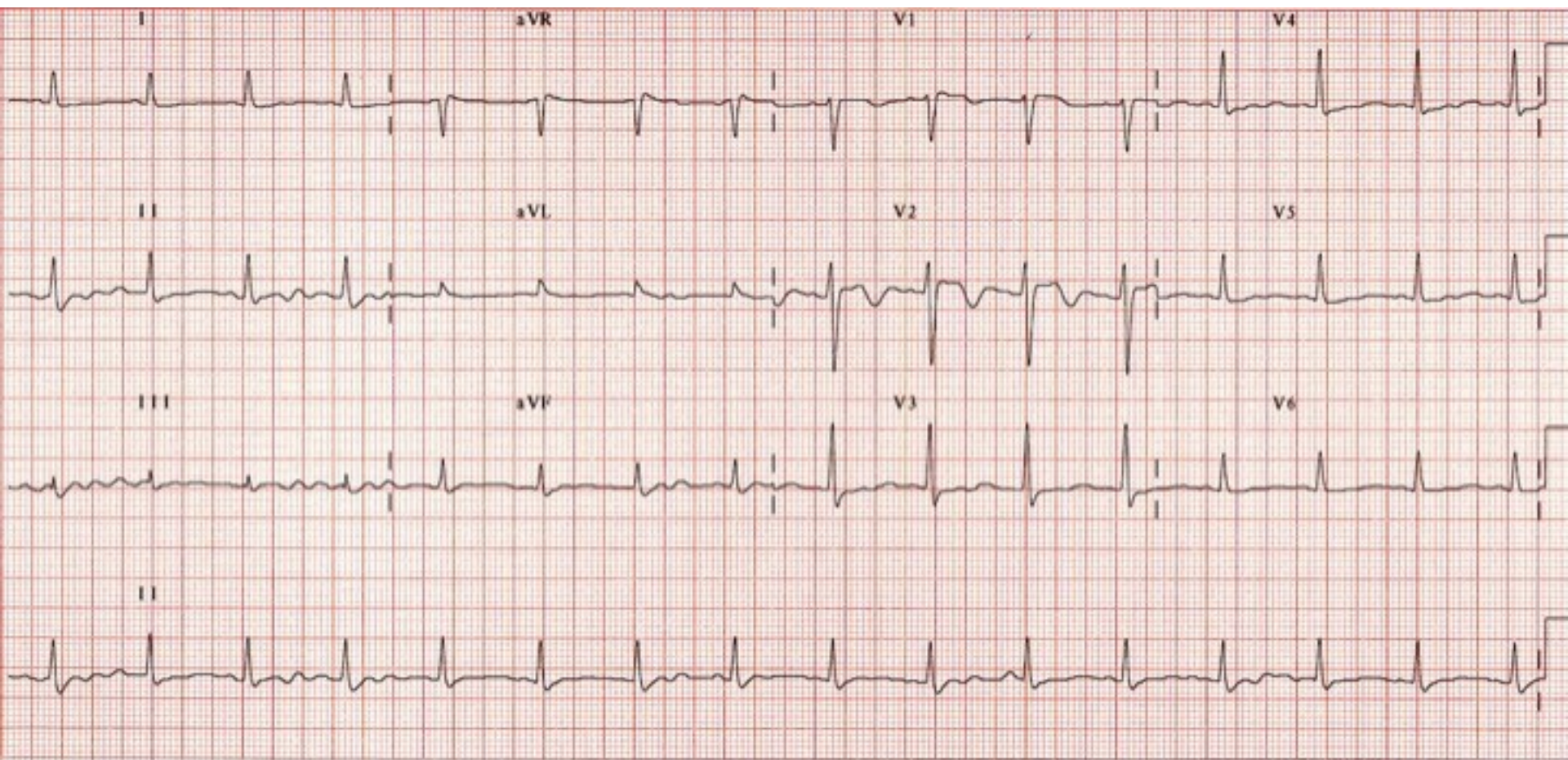
- Hemodiyalizin yararı gösterilmemiş
 - Ilacın yüksek volüm dağılımı nedeniyle
- Hemoperfüzyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olgu sunumları mevcut
- İnsan çalışması yok
- Özellikle hipotansif ve tedaviye yanıt vermyen kardiyak disritmili olgularda

Soru – 10: TSAD zehirlenmelerindeki yatış ve taburculuk endikasyonları nelerdir?

- Acil serviste 6 saatlik gözlem boyunca asemptomatik seyreden hastalar TSAD toksisitesi açısından taburcu edilebilirler
- Tüm semptomatik hastalar hastaneye yatırılıp monitörize olarak izlenmelidir
- Orta-ciddi düzeyde toksisite saptananlar yoğun bakıma yatırılmalıdır
- Yatış sonrası 24 saat boyunca asemptomatik seyreden hastalar taburcu edilebilir

Olgu

- Hasta yoğun bakıma yatırılıyor
- Bilinç bozukluğu ve dirençli nöbetleri olduğu için entübe ediliyor
- Sürekli paralizan ajan infüzyonu uygulanıyor
- Sıvı tedavisi
- NaHCO₃ başlanıyor
- Tedavinin 6. günü Ekstübe ediliyor
- 2 gün sonrada şifa aile taburcu ediliyor



Kaynaklar

1. Mills KC. Chapter 171. Cyclic Antidepressants. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. ***Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide***. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
2. Liebelt EL. Chapter 73. Cyclic Antidepressants. In: Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank LR, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, eds. ***Goldfrank's Toxicologic Emergencies***. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.