

Antidepresan İntoksikasyonları

***Doç Dr Özlem
GÜNEYSEL***

**Dr Lütfi Kırdar Kartal
EAH**

Türkiye’de satılan antidepresan ilaç çeşitleri*

- TCA 19 adet
- SSRI 29
- MAO İ 2
- Diğer 3

*2006

Türkiye’de antidepresan ilaçlarla intoksikasyonların epidemiyolojisi

- RSH ZDM *

1995-2004

Toplam başvuru 129.588

Antidepresan 17.624 (%13.6)

(Yalnızca TCA)

* Yakıştıran S, Özer N, Türkbey E, Geçim NO.

Neden antidepresan ?

- Depresyon
- Nevraljik ağrı
- Migren
- Enürezis
- Dikkat eks + hiperaktivite sendromu (!)
- OKB
- Panik / Fobik bz
- Anksiyete bz
- Yeme bz

“Aynı anda birden fazla antidepresan
reçetelenmesi yan etki insidansını azaltır
”

! ?

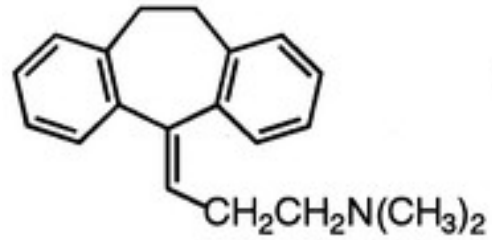
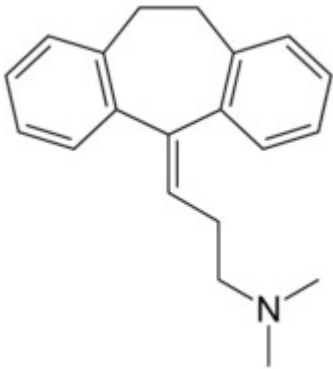
- 1950 sonları, İmipramin, hipnotik
- 1960 sonları, depresyon tedavisinde majör ilaç
“İmipramin”
- 1960-80 arası intoksikasyonlar farkedilmiş
1.KVS 2.SSS
- 1980-90 y.e. azaltan yeni kuşak ilaçlar

Son 10 yılda siklik antidepresan intoksikasyonlarında azalma saptanmış :

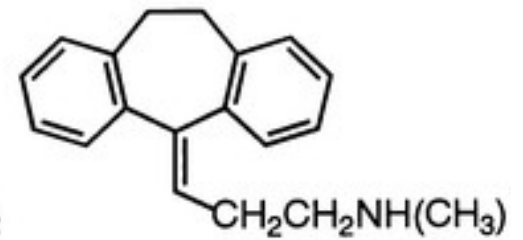
- Yeni antidepresan ilaçlar (y.e. İnsidansı düşük)
- Hastane öncesi agresif bakım kalitesinin artışı
- Destekleyici medikal bakımın gelişmesi

- AD ilaçlar, tüm dünyada ilaçla intiharların ilk sırasındadır
- ABD son 5 yılda 19 000 intoksikasyon 120 ölüm
- UK, 1992
46 başarılı intihar / 1 milyon reçete
- Son 5 yılda sAD toksisitesine maruz kalan çocuk sayısında artış gözlenmiş*
- Okul öncesi çocuklarda TCA'lar, en sık reçetelenen 2. psikotrop ilaç grubu
(1991-95 yıllarına göre % 200 artış !)

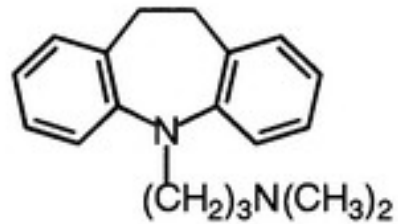
Kimyasal Yapı



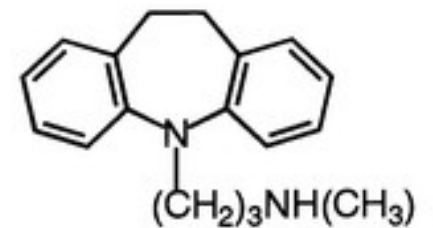
amitriptyline



nortriptyline



imipramine



desipramine

Farmakoloji

Santral presinaptik terminalde nörotransmitter geri alımını inhibe ederler :

- ✓ Na kanal blokajı
- ✓ K kanal blokajı
- ✓ Periferik $\alpha 1$ -adrenerjik res antagonisti
- ✓ Santral / periferik antikolinergik etki
- ✓ Santral sempatik refleks inh
- ✓ NE $\pm$ Serotonin geri alım inh
- ✓ Muskarinik Ach res kompetitif antagonisti

Table 171-2 Pharmacologic Profile of Cyclic Antidepressants

Pharmacologic Activity	Clinical Presentation
Antagonism of postsynaptic histamine receptors	Sedation
Antagonism of postsynaptic muscarinic receptors	Sedation, coma, agitation, confusion, hallucinations, ataxia, seizures, mydriasis, dry mucous membranes, dry skin, flushed skin, tachycardia, mild hypertension, hyperthermia, ileus, urinary retention, tremor
Antagonism of postsynaptic α -adrenergic Receptors	Sedation, miosis, orthostatic hypotension, reflex tachycardia
Inhibition of norepinephrine reuptake	Agitation, mydriasis, diaphoresis, tachycardia, early hypertension
Inhibition of serotonin reuptake	Sedation, mydriasis, myoclonus, hyperreflexia [see discussion of "Inhibition of Amine Reuptake" (below) and Chapter 172, Atypical Antidepressants, Serotonin Reuptake Inhibitors, and Serotonin Syndrome]
Inhibition of voltage-gated sodium channels	Impaired conduction, wide QRS complex, other conduction abnormalities; impaired cardiac contractility; wide-complex tachycardia, Brugada pattern, ventricular ectopy
	Hypotension
Inhibition of voltage-gated rectifier potassium Channels	Prolongation of QT interval, ventricular ectopy, torsades de pointes

Farmako/Toksikokinetik

- GI emilim sonrası 2-8 saat pik konsantrasyon
(Dozaşımından sonra motilite yavaşlar, emilim gecikir !)
- İlk geçiş eliminasyonu yüksek
- Lipofiliktirler
(Doku/serum oranı 10-100/1 organlara hızlı yayılım)
- Doz aşımından saatler sonra alınan dozun %2 azı
kanda saptanır

Farmako/Toksikokinetik

- Proteine bağlanır ve asit ortamda serbest ilaç miktarı artar (Toksosite derinleşir)
- KC Sit-p450 ile eliminasyon
(Genetik, ırk, yaş, enzim eks)
- Eliminasyon yarılanma ömrü 7-58 saat
(Toksosite enzimatik saturasyon nedeni ile uzar)
- % 15-30 enterohepatik sirkülasyona girer¹³

Klinik

➤ **KVS Toksisite**

- *Hipotansiyon*
- *İleti gecikmeleri*
- *Disritmiler*

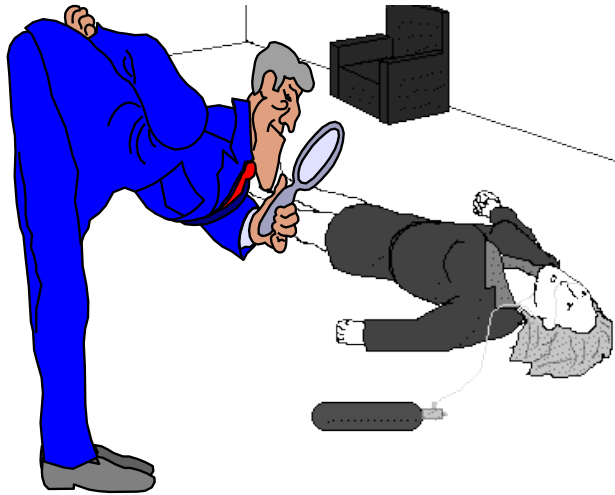
➤ **Antikolinerjik Toksisite**

- *Hipertermi*
- *Üriner retansiyon*
- *Paralitik ileus*

➤ **SSS Toksisitesi**

- *Bilinç değişiklikleri....Koma*
- *Miyoklonus*
- *Ajitasyon*

Tan



Tanısal Testler

EKG

- PR, QRS ve QT interval uzaması
- İntra-İnterventriküler blok/ ileti gecikmesi
- Sinüs taşikardisi (Vagolitik etki)
- VT VE (nadir)

EKG

- $QRS > 100 \text{ ms}$
- DI ve aVL'de derin S
- aVR'de yüksek R $> 3 \text{ mm}$
- aVR'de R/S oranı > 0.7

Tanısal Testler

- EKG

- İleti gecikmeleri sonucu aVR'de R dalga amplitüdü (**RaVR**) ve R/S oranı (**R/SaVR**), TSA intoksikasyonu olgularında kontrollere oranla belirgin olarak artar.

Tanısal Testler

- İlaç serum düzeyi (?)

- Alınma zamanı
- Kronik ilaç kullanımı
- Ek ilaç alımı
- Doku dağılımı
- N düzeyde toksisite !!

Toksikolojik testler özgün değildir.

Karbamazepin ve Ketiapin ile
“cross-reactivity” sonucu yanlış
pozitif bulgular olabilir.

Serum TCA düzeyi tedaviyi yönetmez !

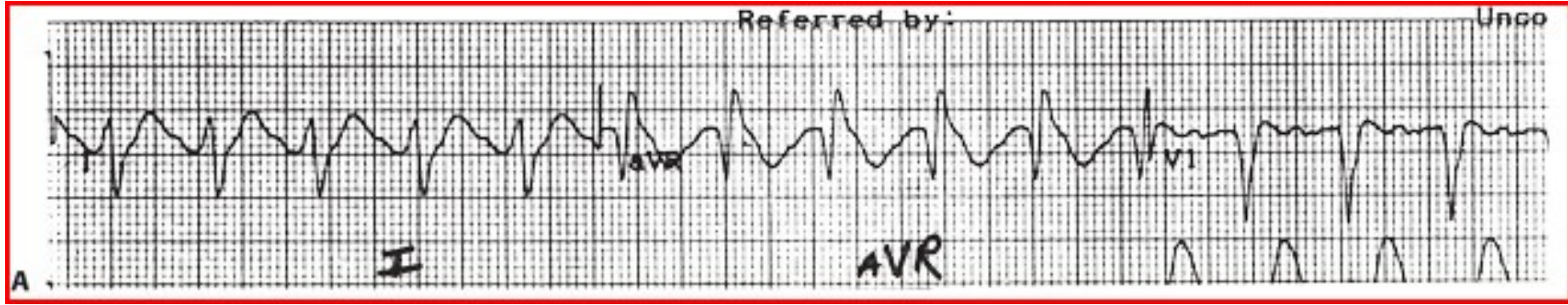
Tedavi

- Agresif destek
- Sodyum bikarbonat ($7,50 \leq \text{serum pH} \leq 7,55$)
- GI dekontaminasyon (12 saat !)
- Aktif kömür (Tekrarlanan dozlar !)
- Semptomlara yönelik tedaviler
 -  Antidisritmik tedavi (NaHCO_3)
 -  Hipotansiyonun düzeltilmesi
 -  Nöbet
 -  Eliminasyonun hızlandırılması (Aktif kömür ?)

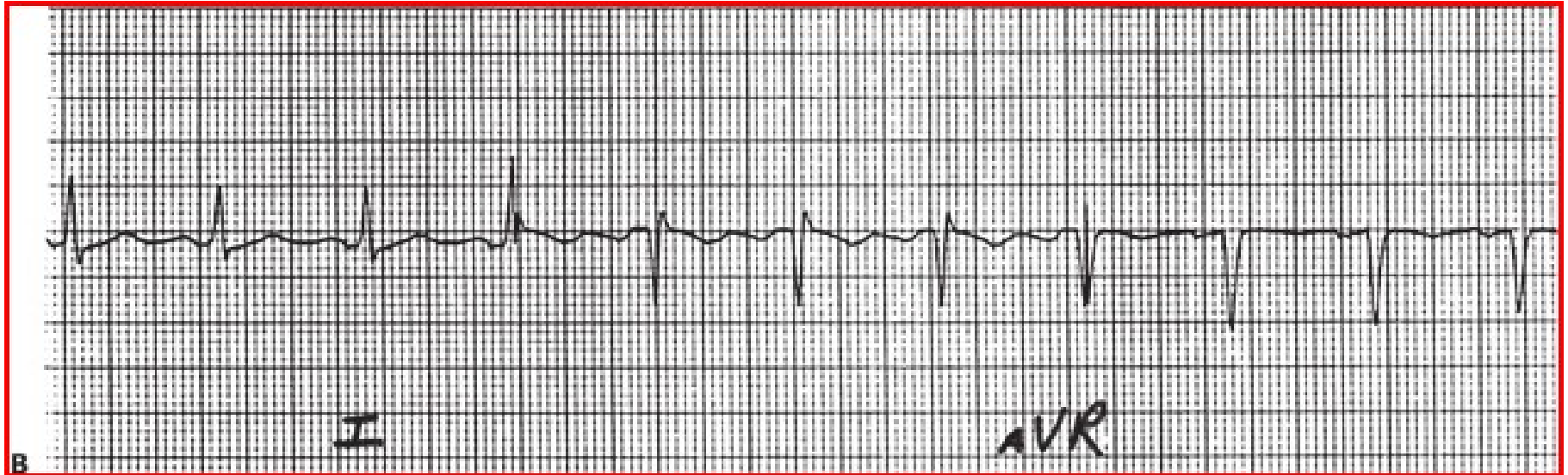
Tedavi – NaHCO₃

- QRS > 100 msn, aritmi, hipotansiyon
- Serum pH ve hücre dışı Na yükseltir
- Puşe / infüzyon
- pH 7,50-7,55

Başvuru



NaHCO₃ Tedavi Sonrası



Başvuru



NaHCO₃ Tedavi Sonrası



Tedavi – ***Vazopressörler***

- Sıvı ve NaHCO₃ tedavisine dirençli hipotansiyonda indikedir.
- TSA ilaçların adrenerjik antagonizmasına doğrudan etkili olacak alfa adrenerjik ilaçlar (norepinefrin) tercih edilmelidir
- NE 1 – 30 µg/kg/dk
- **Dopamin** (?) Dopaminerjik res

Tedavi – Antiaritmikler

- NaHCO_3 temel tedavidir

- Sınıf 1A ve 1C KONTRENDİKE !

Disopramid

Enkainid

Lorkainid

Kinidin

Flekainid

Propafenon

Prokainamid

Morisizin

- Sınıf 1B (*Lidokain* ve *Fenitoin ??*) kısmen güvenli !!?

Meksiletin

Tokainid

- Sınıf 2 (Beta-bloker)
- Sınıf 3 (K Kanal Blokerleri _Fazla bilgi yok !)
- Sınıf 4 (Ca Kanal Blokerleri)

Tedavi - Nöbet

- GABA_Aerjik tonus azalmasına bağlıdır
- BZD (yanıtsız ise Barbitürat veya Propofol)
- **Fenitoin** ve **Flumazenil** KONTRİNDİKE !
(Na kanal blokajı !)
- **Fizostigmin** ya da **NaHCO₃** nöbeti durdurmaz !

Tedavide Araştırmalar

- Trisiklik antidepresan antikor (?)

- Lipid emülsiyon (?)

20% lipid emulsion

100 mL IV bolus / 1 dk,

400 mL/ 20 dk IV

- Mg (+) !??

- ?



SSRI ve Yeni Kuşak Antidepresanlar

- 1980'lerin başları,
- Yan etkilerin daha az görülmesi,
- AAPCC – TESS – FDA
1985-1996 57 ölüm (6 sadece SSRI)

* American Association of Poison Control Centers

Toxic Exposure Surveillance System

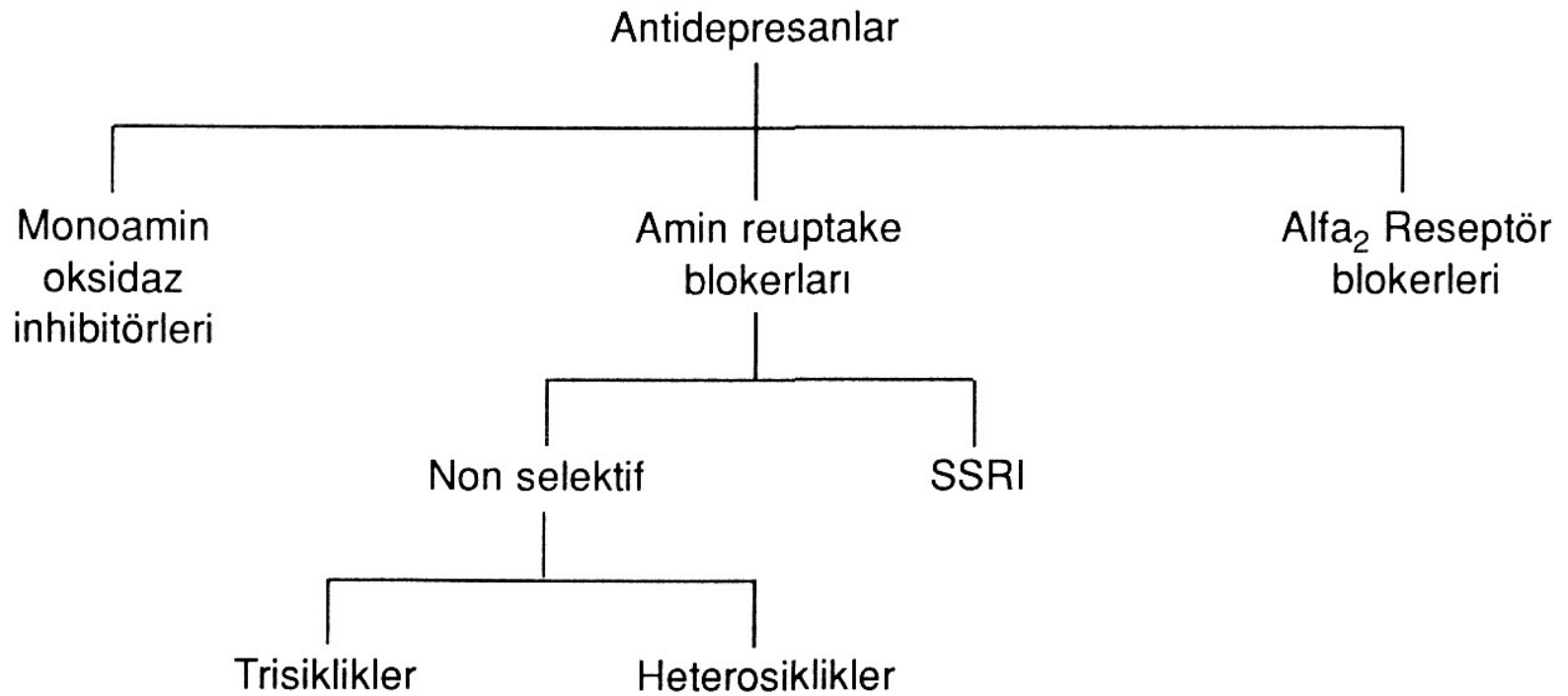
Food and Drug Administration

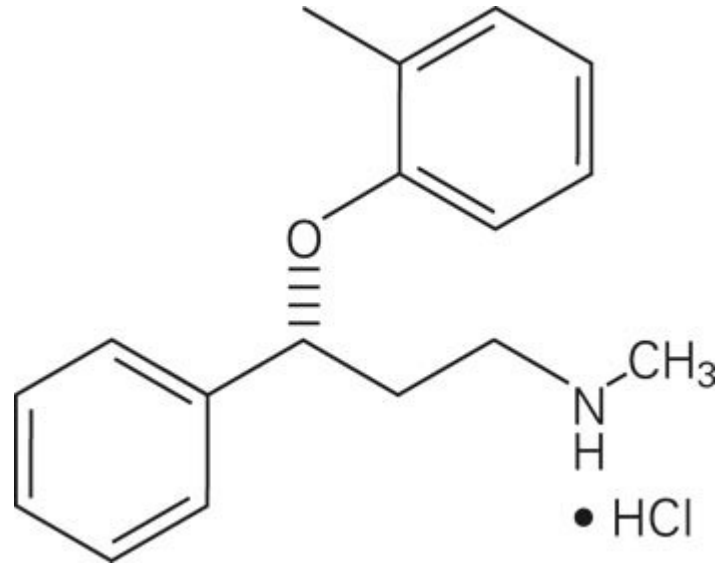
Kuşak Antidepresanlar

1. Kuşak: TSA ve MAO i

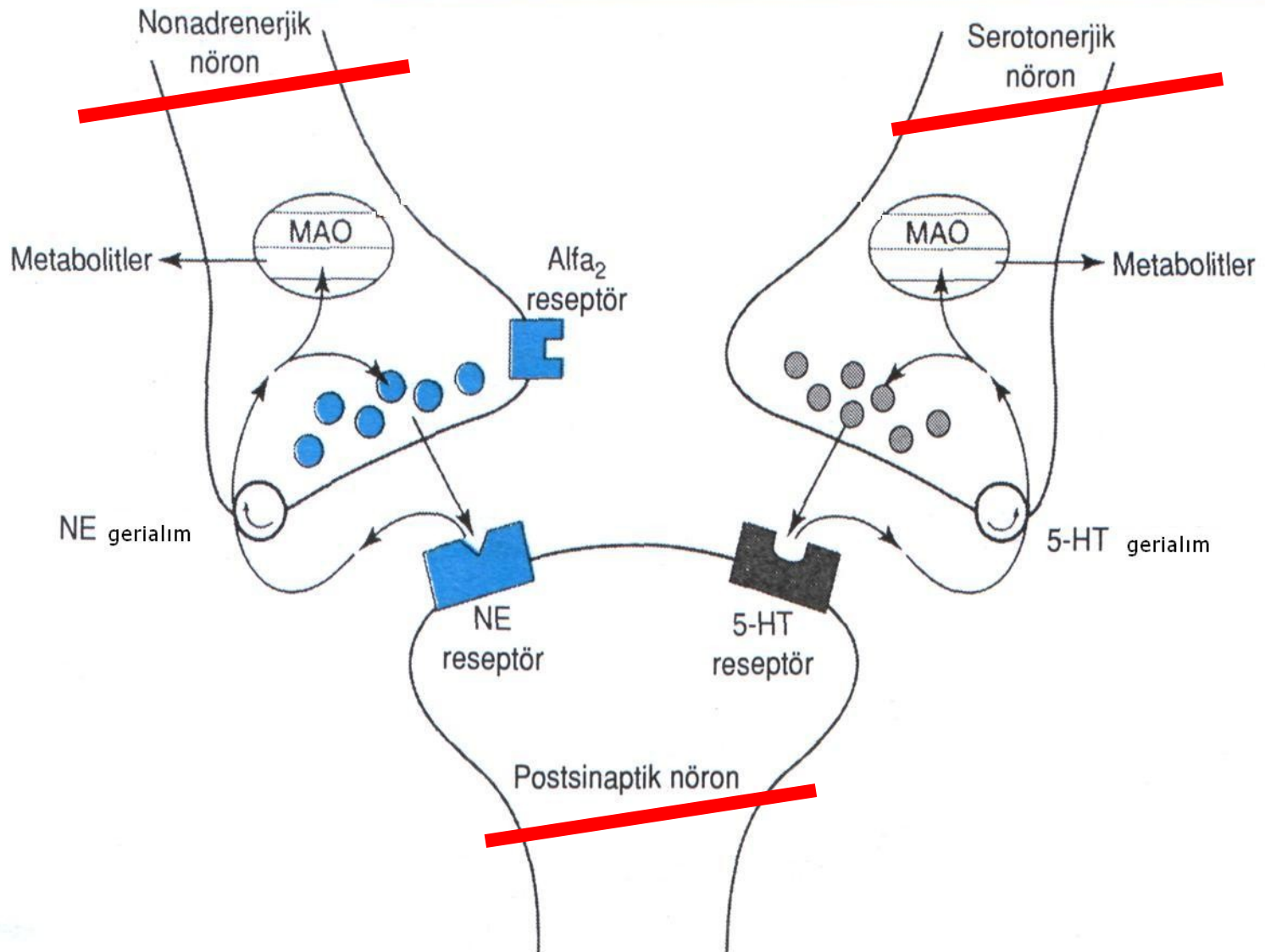
2. Kuşak : SSRI, SNRI

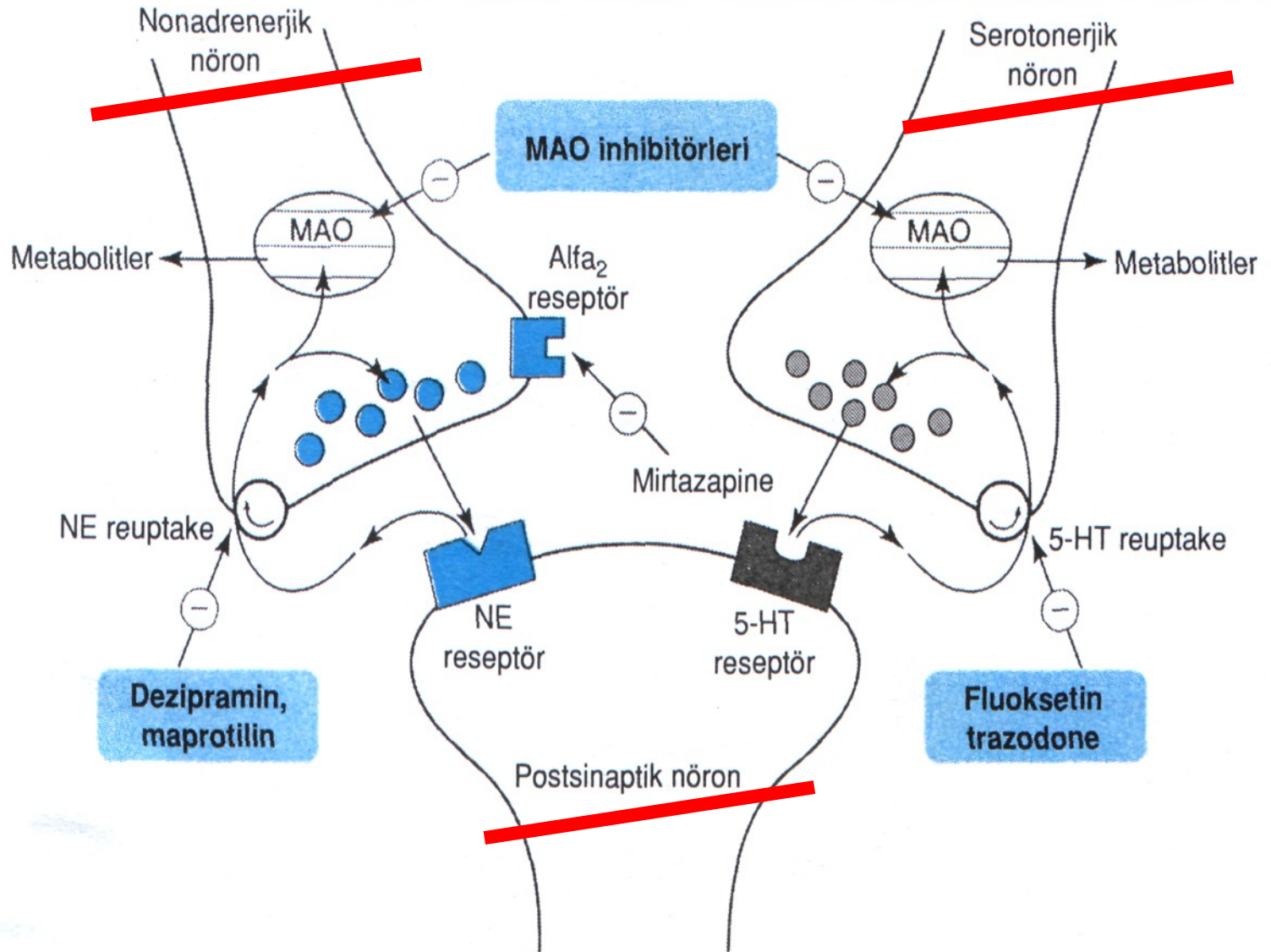
(atipik, heterosiklik ya da ikinci kuşak antidepresan)





Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü molekül yapısı (Fluoksetin)





Alkoller

Günlük yaşamımızdaki alkoller

- Etanol
- Metanol
- İzopropil alkol
- Etilen glikol

- Antifriz
- Kimyasal solvent
- Temizlik maddeleri
- Boya çıkarıcı
- Vernik
- Teksir makineleri
- Araba camı yıkama kolonya
- İspirto

UZEM

- TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ 2009
- 2008 yılında UZEM yapılan başvuru sayısı 77.988
- Tüm Endüstriyel Kimyasallar 3.041 (Alkoller : 246, [% 0.03])

	n	%
<i>Etanol</i>	83	1.93
<i>Metanol</i>	104	2.42
<i>Etilen glikol</i> <i>İzopropanol</i>	50	1.16
<i>Diğer</i>	9	0.21
Toplam	246	5.72

*Özcan N. Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 2009; 66 (3).

C

ENDÜSTRİYEL KİMYASALLAR

UZEM KOD	KOD AÇIKLAMASI	AJAN		GRUP	
		SAYI	%	SAYI	%
C001	ORGANİK KİMYASALLARDAN KAYNAKLANAN ZEHİRLENMELER			3.041	70,72
A	Petrol ürünleri	661	15,37		
B	Solventler				
	1 Toluen	5	0,12		
	2 Ksilen	15	0,35		
	3 Tiner	1.353	31,47		
	4 Diğer solventler	28	0,65		
C	Gazlar				
	1 Karbontetraklorür	2	0,05		
	2 Freon	7	0,16		
	3 Petrol gazları	123	2,86		
	4 CO (yanma gazı)	506	11,77		
	5 Göz yaşartıcı (Biber) gaz	37	0,86		
	6 Diğer gaz ve buhar zehirlenmeleri	50	1,16		
D	Alkoller				
	1 Etanol	83	1,93		
	2 Metanol	104	2,42		
	3 Etilen glükol ve İsopropil alkol	50	1,16		
	4 Diğer alkol zehirlenmeleri	9	0,21		
E	Diğer Organik Kimyasallar	8	0,19		

*Özcan N. Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 2009; 66 (3).

Fizyopatoloji

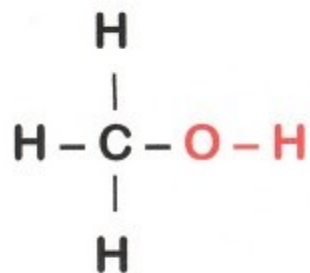
- Tüm alkoller oral alımdan sonra çok hızlı absorbe olurlar; (inhalasyon, dermal, enjeksiyon, vb)
- 30-90 dk içinde kanda en yüksek düzey;
- Kadınlar, *gastrik mukozal alkol dehidrogenaz* azlığı nedeniyle daha duyarlı

Alcohols	$R-O-H$
Methyl Alcohol	$\begin{array}{c} H \\ \\ H-C-O-H \\ \\ H \end{array}$
Ethyl Alcohol	$\begin{array}{c} H & H \\ & \\ H-C & -C-O-H \\ & \\ H & H \end{array}$
Propyl Alcohol	$\begin{array}{c} H & H & H \\ & & \\ H-C & -C & -C-O-H \\ & & \\ H & H & H \end{array}$
Isopropyl Alcohol	$\begin{array}{c} H & H & H \\ & & \\ H-C & -C & -C-H \\ & & \\ H & O & H \\ & & \\ & H & \end{array}$
Etilen glikol (1,2-etandiol)	$\begin{array}{c} H_2C-CH_2 \\ \quad \quad \\ OH \quad \quad OH \end{array}$

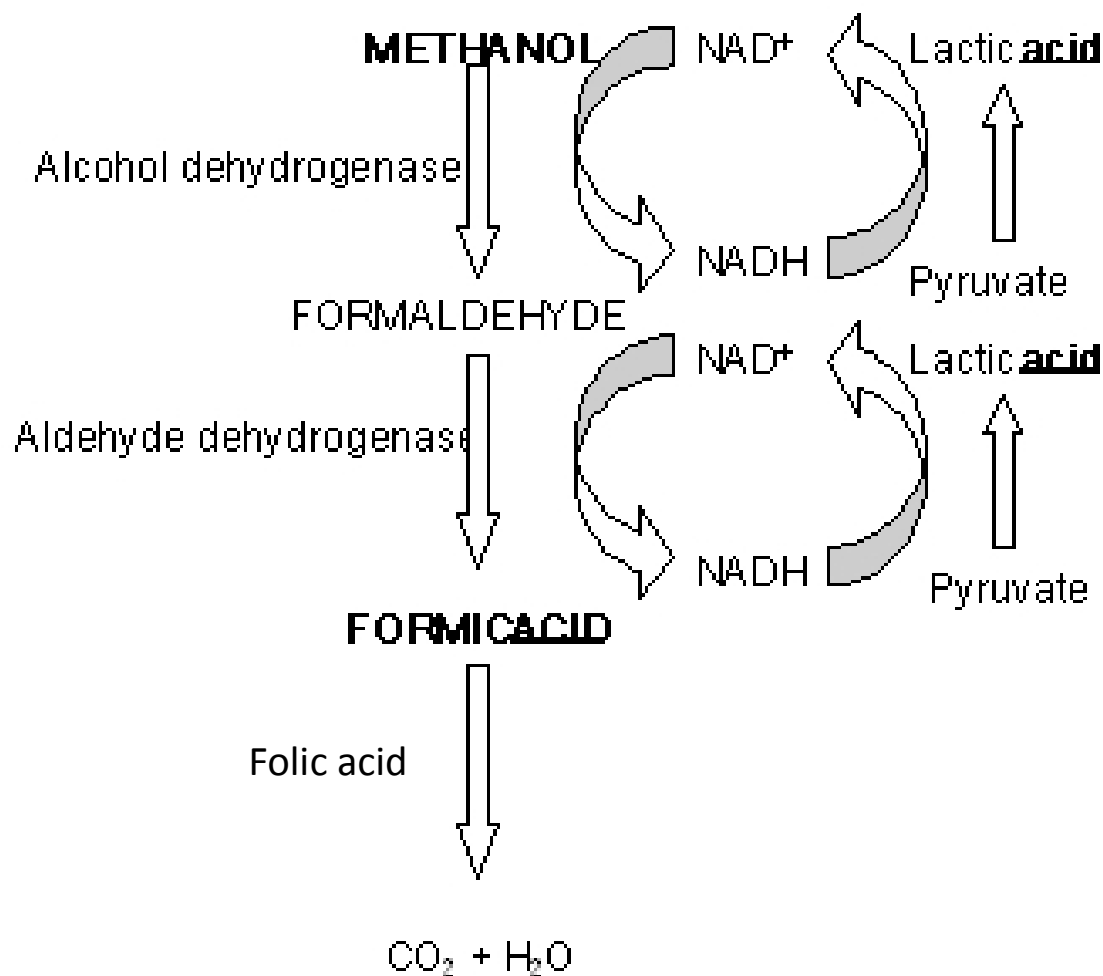
*Alkol
Dehidrogenaz*



TOKSİK OLAN METABOLİTLERDİR !



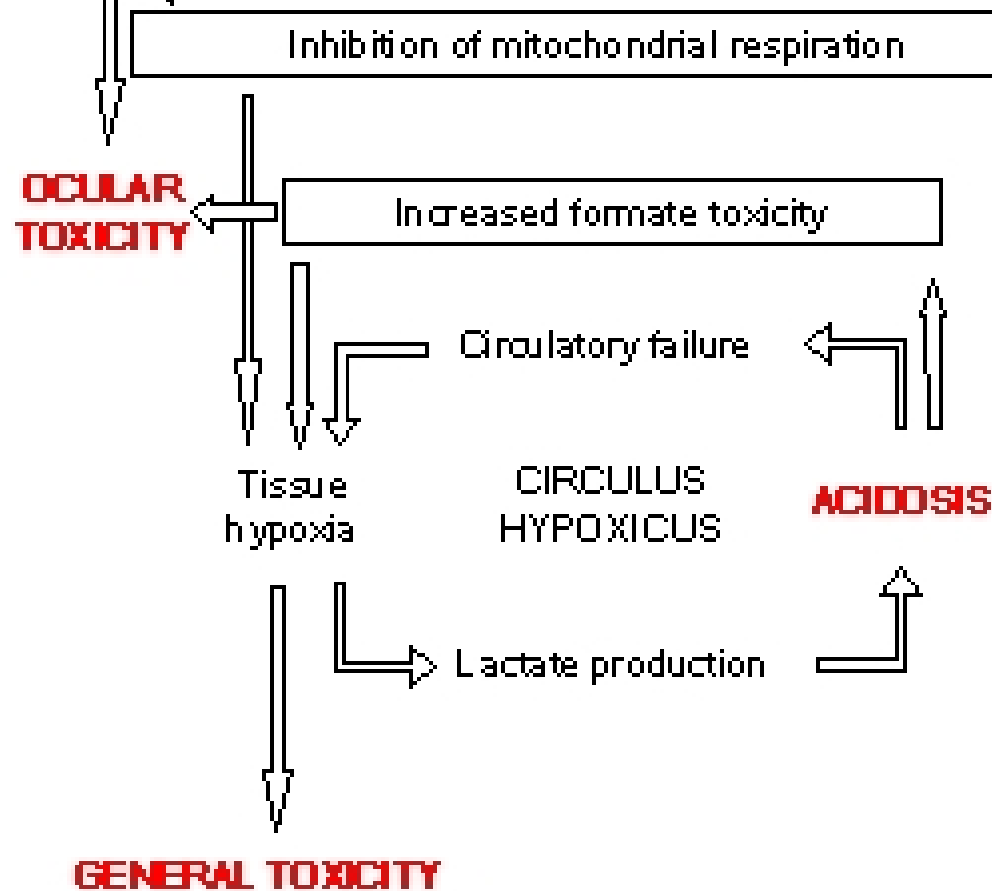
Fizyopatoloji



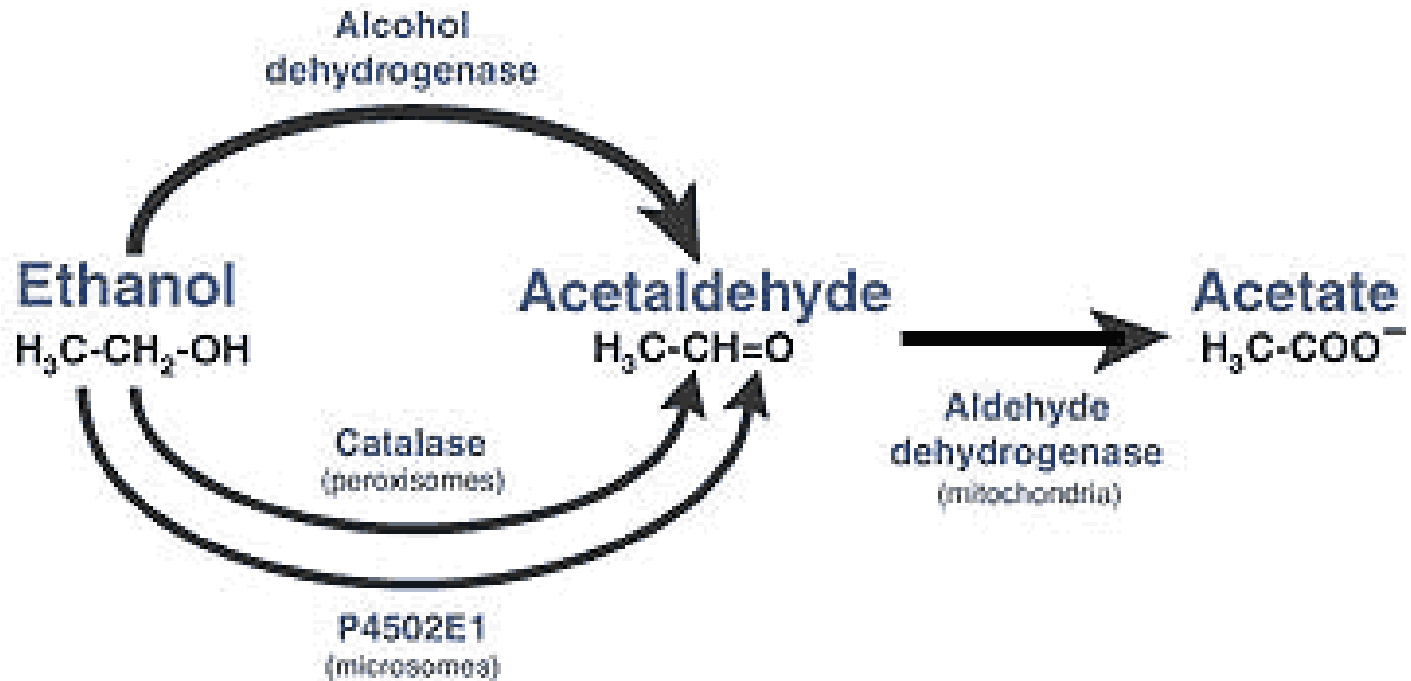
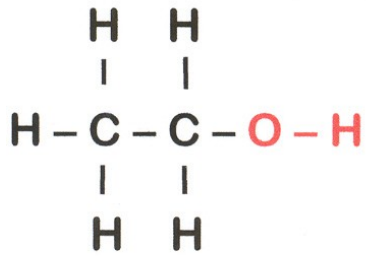
Early stage of poisoning



Late stage of poisoning

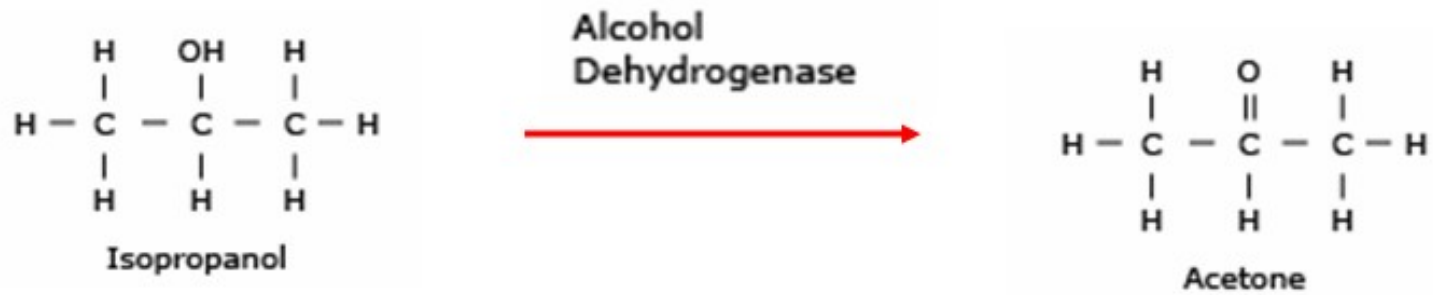


Fizyopatoloji



Başlıca **KC** olmak üzere, *beyin, pankreas* ve *midede* metabolize edilir.

Fizyopatoloji



Fizyopatoloji

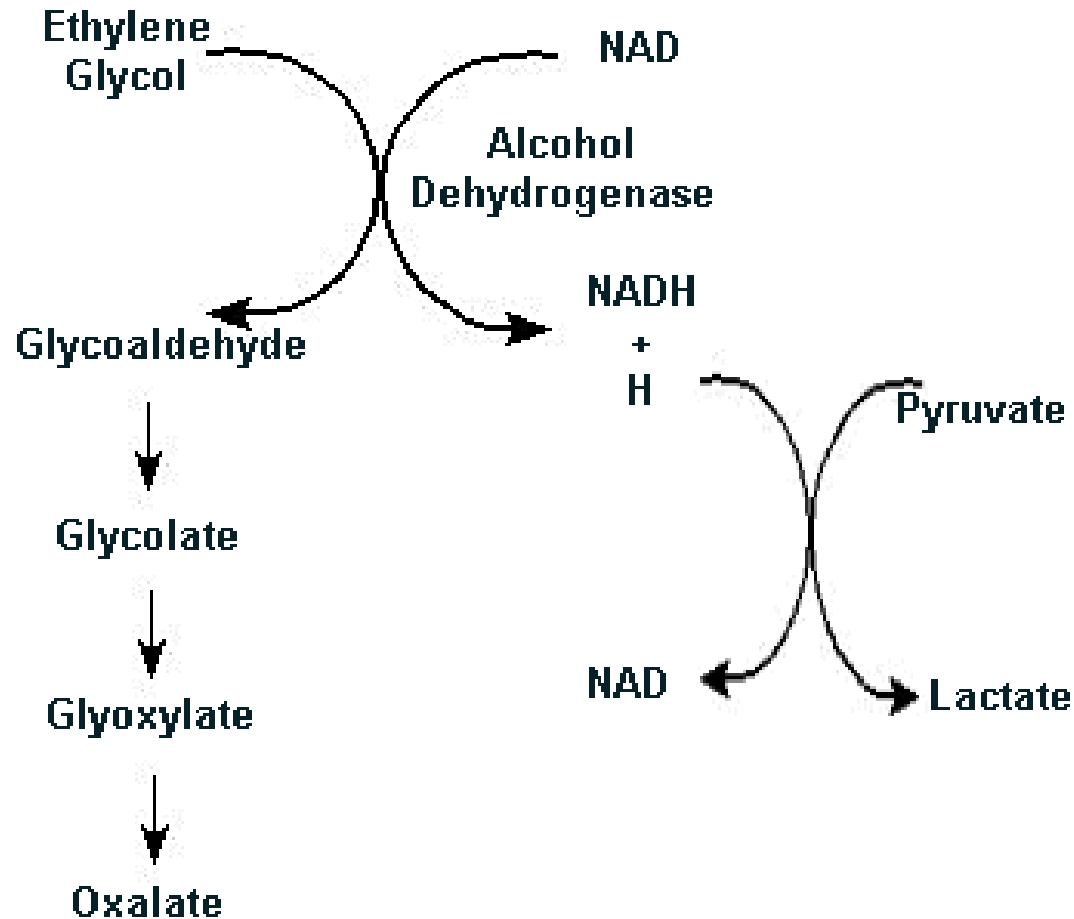
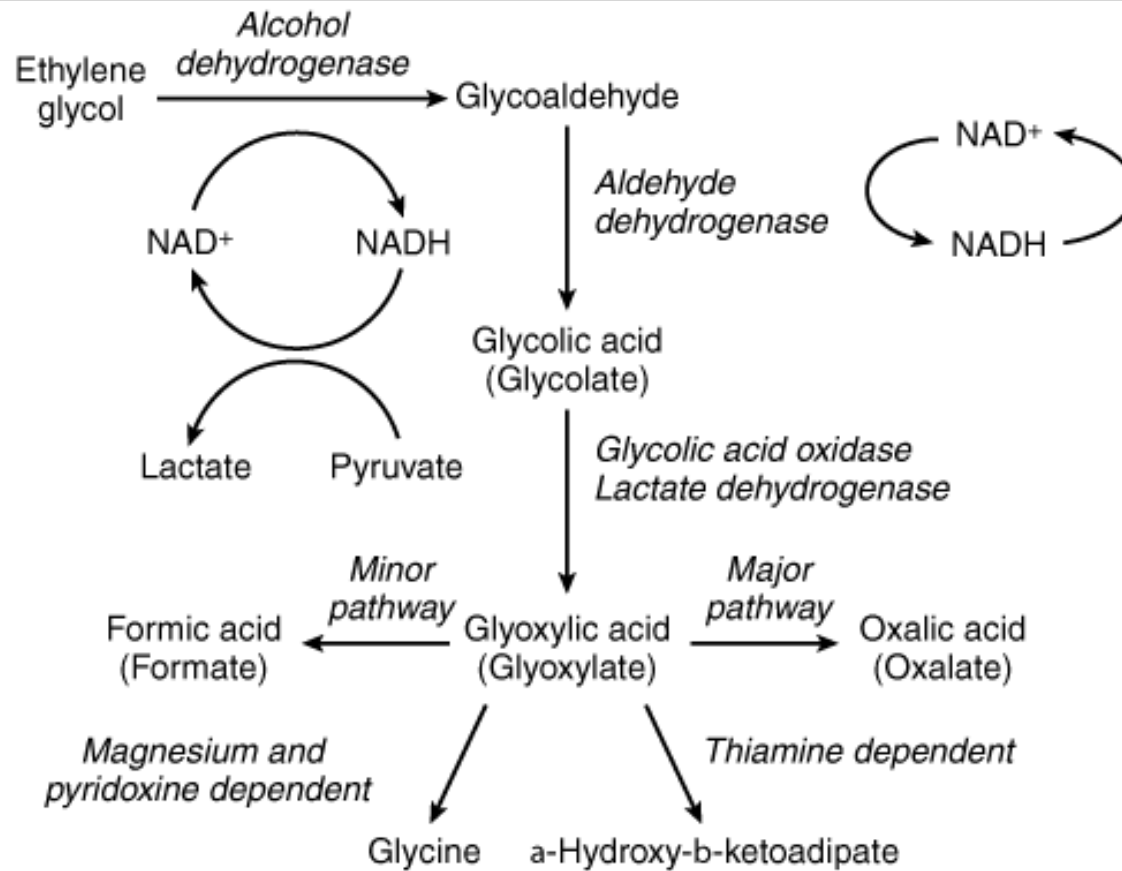
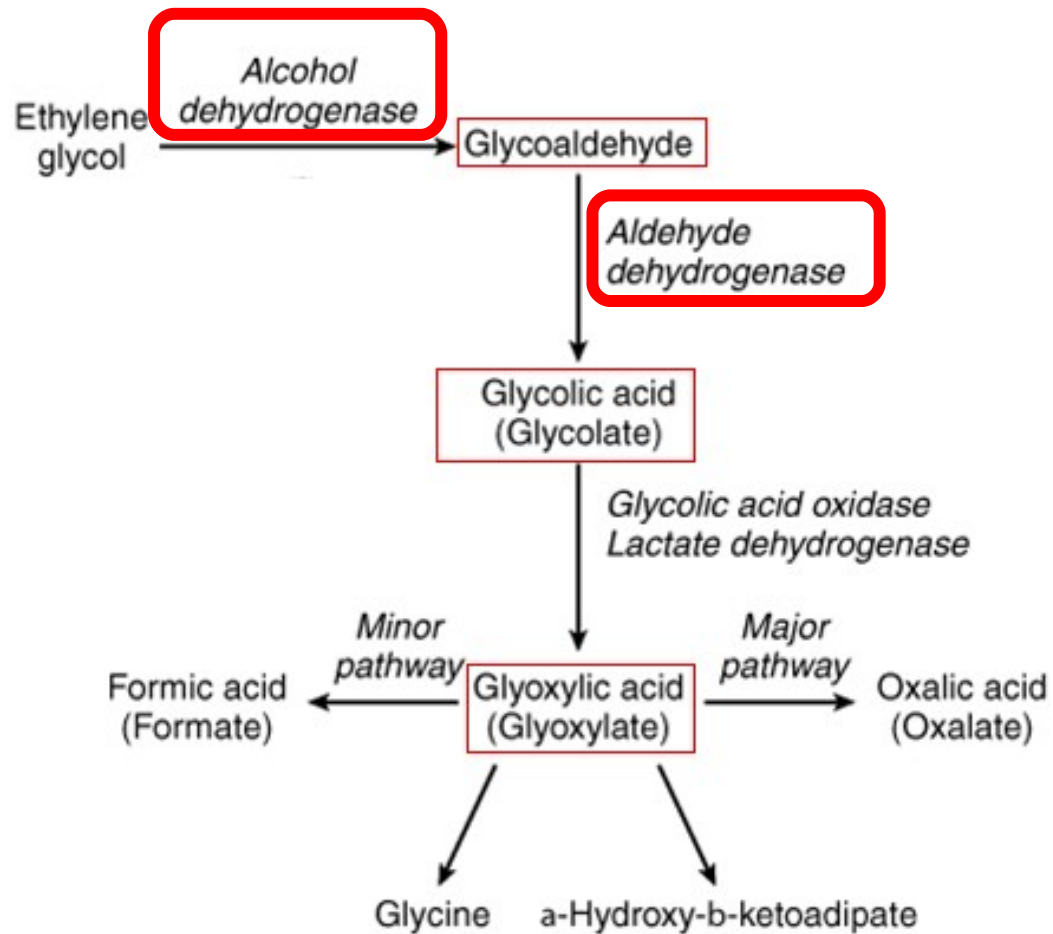


Figure 179-5.





Kan etanol düzeyi*

- ✓ 20-50 Motor koordinasyonda bozulma, beceriksizlik
- ✓ 50-100 Karar verme yetisinde bozulma
- ✓ 100-150 Denge bozukluğu
- ✓ 150-250 Letarji
- ✓ 300 Koma

* mg/dl
400 Solunum depresyonu

Klinik

- Etanol
- Tek seferde 5 g/kg ve üzeri toksik;
- Hipotermi,
- Taşikardi,
- Hipoglisemi,
- Konuşma bozukluğu,
- Nistagmus,
- İnkoordinasyon,
- Metanol
- Taşikardi
- Takipne
- Koma
- Nöbet
- Hiperpne
- Hipotansiyon
- *Midriyazis*
- *Optik diskte hiperemi*
- *Retinal ödem*

Klinik- Metanol

Klinik evreler	Belirti ve bulgular
1. evre (Alımdan sonraki ilk saatlerde)	Sarhoşluk, gastrit, osmolar açıktaki belirgin yükselme
2. evre (Latent periyod, 3-30 saat)	
3. evre (Latent periyod sonrası)	• Ciddi anyon açıklı metabolik asidoz, hipopotasemi • Görme bozuklukları, - Görmede bulanıklık -Kar yağdı manzarası (tipili bir alanda yürüyormuş gibi) -Görme alanında daralma -Optik diskte hiperemi veya solukluk, atrofi -Venöz dolgunluk, pupil ödemi, körlük • Nöbetler, koma ve ölüm, • İdrarda belirgin bir formaldehid kokusu • Bradikardi, taşikardi, ventriküler disfonksiyon • Karın ağrısı, kusma, ishal, pankreatit • Toksik ensefalopati, polinöropati, Parkinsonizm • Böbrek yetmezliği

Ayırıcı Tanı

A . Alkol

E . Endokrin, ensefalopati

I . İnsülin (hipoglisemi)

O . Opiat

U . Üremi

T . Travma, toksin, tümör

I . Intrakraniyal olay, infeksiyon (ensefalit, menenjit, septik şok)

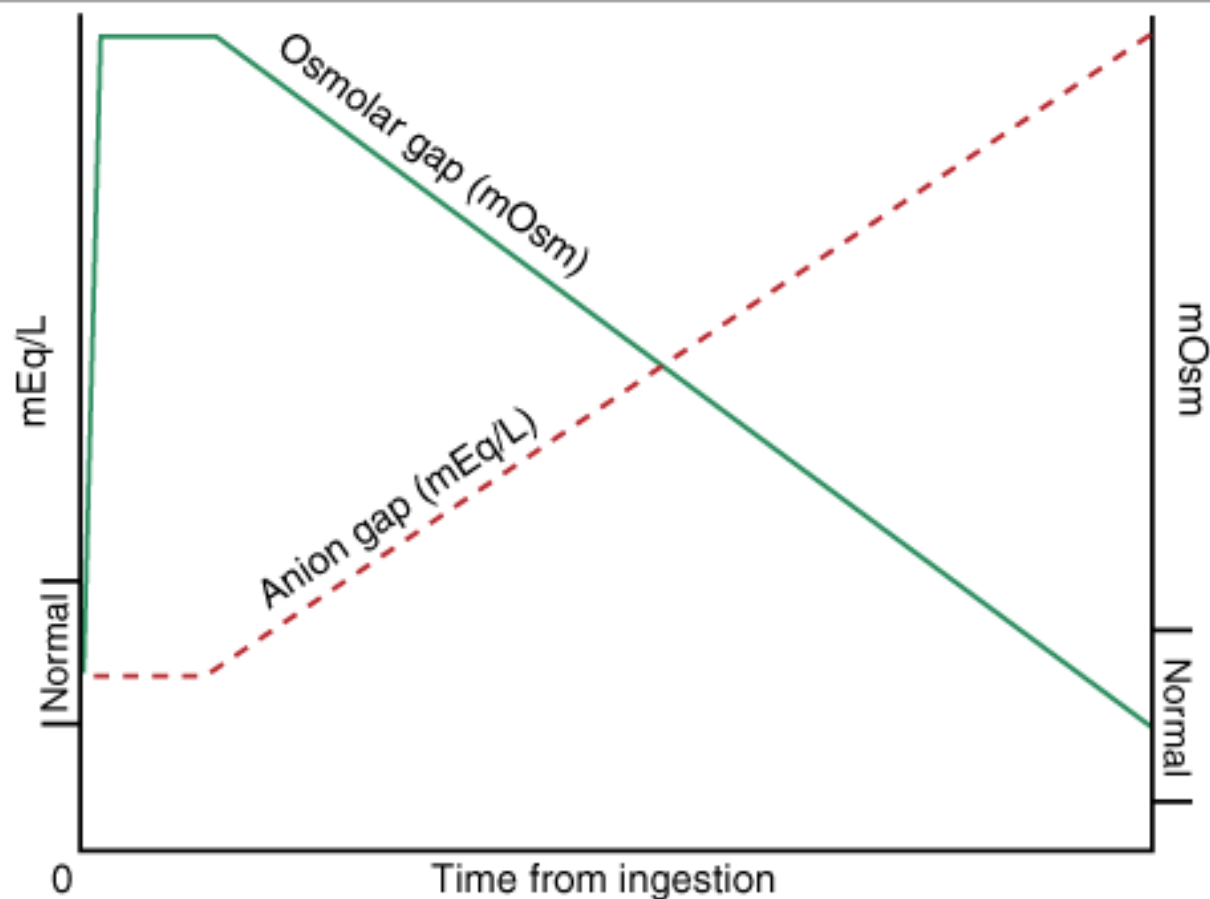
Tanı

- Glukoz
- Osmolar açık
- Elektrolitler
- BUN, Cr
- AKG
- Serum etanol, metanol ve diğer alkollerin düzeyleri

Osmolar Açık: Ölçülen – Hesaplanan
(N : 0 – 5)

*Latent periyoddan sonra kan metanol düzeyinin düşük bulunması veya saptanamaması; **metanol formik aside dönüşmüş olacağından**, klinik belirti ve bulguları olan hastada ciddi metanol zehirlenmesi tanısını dışlamaz.

Figure 179-6.



Source: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD:
Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7th Edition:
<http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Relative changes in anion and osmolar gaps over time from ingestion of a toxic alcohol.

Tedavi

Zehirlenmelere yaklaşım standartlarıyla aynıdır:

1. *Destek Tedavisi*

- ABC
- Vital stabilizasyonu
- Koma / nöbet (varsa) tedavisi
- İnhalasyon /Dermal / Göz bulaşı

O₂

Su ile yıkama

- pH > 7.30 tutulmalıdır (HCO₃⁻)
- Folik asit 1 mg/kg (50 mg her 4 saatte ⁵⁵bir)

Tedavi

2. Dekontaminasyon

- **NG** Mukozalardan çok hızlı absorbe edildiğinden **gereksizdir !**
Ancak ilk 1 saat ve fazla miktarda alım ??
- **Aktif kömür** Teorik olarak alkolleri bağlasa da, bağlayacak alkol yoktur.
“Hekim tedavisinde” kullanılmaktadır !

Tedavi - Etanol

- Kandan temizlenme hızı 15-20 mg/dl/saat
- Kronik alkoliklerde 25-35 mg/dl/saat
- Taburculukta kan etanol düzeyi bakmak anlamsızdır !
- **Antidot** – **Metadoksin*** (Deney aşamasında)
 - Şimdilik KC yağlanması
 - PO/ PE biyoyararlanım %60-80
 - Etanol ve asetaldehidi metabolize eden enzimleri aktive eder

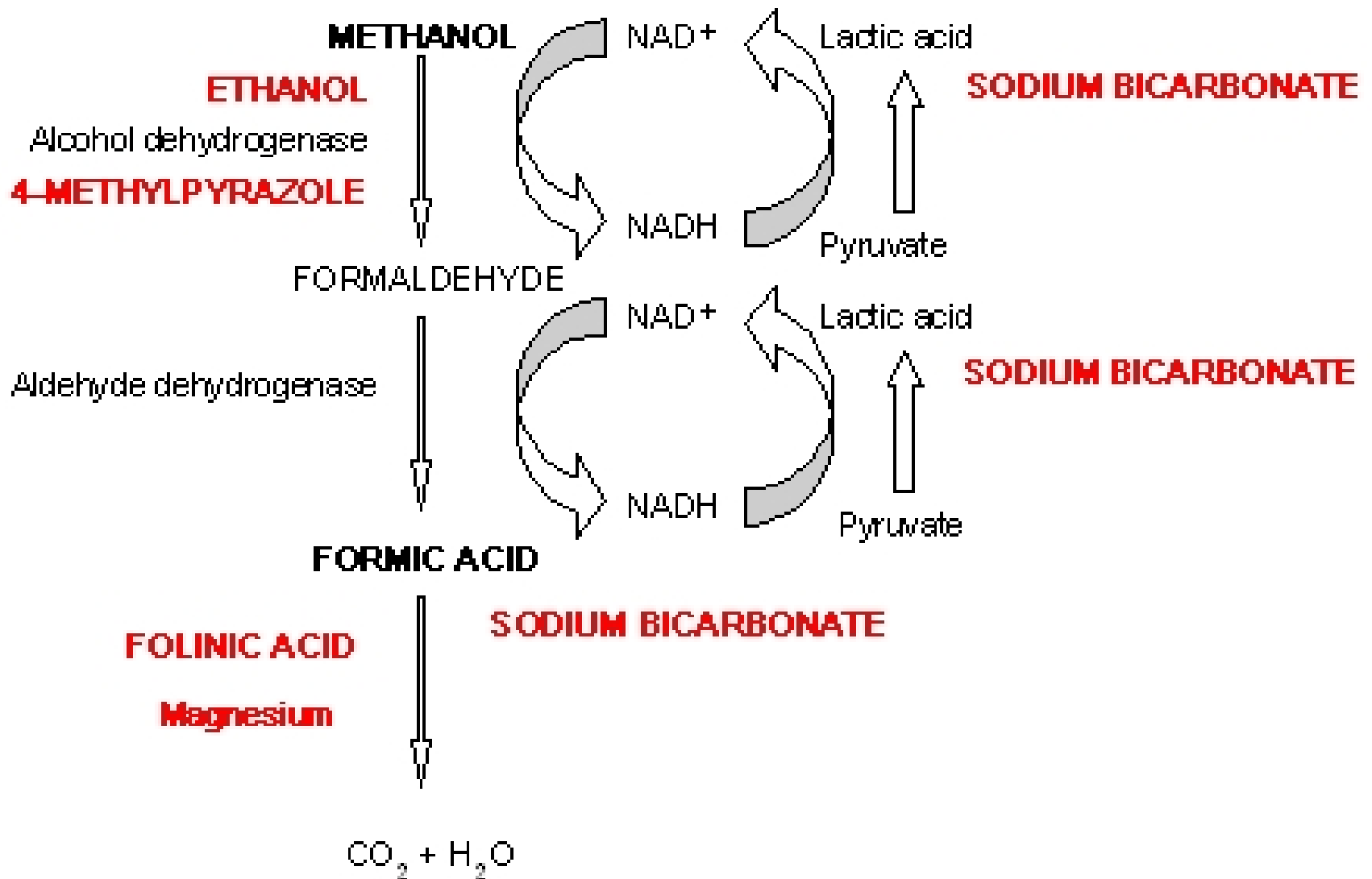
Tedavi – Metanol Etilen glikol

- *Alkol dehidrogenaz* ile gerçekleşen hepatik oksidasyon *etanol* veya *Fomepizol* ile inhibe edilir
(4-metil pirazol)

Tedavi – Metanol Etilen glikol

Etanol veya Fomepizol tedavi indikasyonları

-
1. Plazma metanol konsantrasyonu >20 mg/dl ise
veya
 2. Toksik miktarlarda metanol alımı hikayesi ve osmolar açık > 10 mOsm/kg H_2O
veya
 3. Öykü veya metanol zehirlenmesinden şüphelendiren klinik kanıtlar ve aşağıdaki kriterlerin en az ikisi:
 - Arteriyel kan pH < 7.3
 - Serum bikarbonat < 20 meq/L (mmol/L)
 - Osmolar açık > 10 mOsm/kg H_2O
-



Tedavi - Metanol

Etilen glikol

Önerilen Etil alkol tedavi doz şeması

	% 100' lük Etanol	% 43 oral solüsyon	% 20 oral solüsyon	% 10' luk İV solüsyon
Yükleme dozu	600 mg/kg	1.8 ml/kg	5 ml/kg	7.6 ml/kg
İdame dozu				
Kronik alkol alımı yok	66 mg/kg/saat	0.2 ml/kg/saat	0.4 ml/kg/saat	0.83 ml/kg/saat
Kronik alkol alımı var	154 mg/kg/saat	0.46 ml/kg/saat	0.8 ml/kg/saat	1.96 ml/kg/saat
Diyaliz sırasında				
Kronik alkol alımı yok	169 mg/kg/saat	0.5 ml/kg/saat	0.6 ml/kg/saat	2.13 ml/kg/saat
Kronik alkol alımı var	257 mg/kg/saat	0.77 ml/kg/saat	1.6 ml/kg/saat	3.26 ml/kg/saat

Kan etil alkol düzeyi 100-150 mg/dl arasında tutulacak şekilde veya kan metanol düzeyi sıfıra düşünceye kadar etil alkol tedavisine devam edilmesi önerilir.

İletişim -Tel Rehberi

Kütüphane-Yayınlar

Halkla İlişkiler- Bilgi Edinme

Yenidoğan Tarama

E-Devlet

Kamu Hizmet Standartları

Misyonumuz

Vizyonumuz

Değerlerimiz



K - Q
TSE-ISO-EN
9000

Refik Saydam Hıfzıssıhha
Merkezi Başkanlığı
Cemal Gürsel Cad. No: 18
Tel : (0312) 458 20 00

RSHM Kod	UBB Kod		Satış Fiyatı TL
131.100		ANTİDOT	
131.103	15.03.01.12.02.13.01	Botulismus Polivalan Antiserumu (Tip A. B ve E)	9.770,00
131.105	15.03.01.12.02.14.01	Calcium Edtate De Sodium	450,00
131.106	15.03.01.12.02.15.01	Dicobalt EDTA (Kelocyanor) (6 Amp/kutu)	445,00
131.107	15.03.01.12.02.16.01	Digifab (Digoxin İmmune Fab) 40 mg vial	1.450,00
131.112	15.03.01.12.02.17.01	Dimercaprol (BAL) (British Anti-Lewisite) 12 amp/kutu	700,00
131.115	15.03.01.12.02.18.01	DMPS (Dimercaptopropane-1-sulfonate) (Dimaval) 5 amp/kutu	629,00
131.116	15.03.01.12.02.18.02	DMPS (Dimercaptopropane-1-sulfonate) (Dimaval) 20 cap/kutu	400,00
131.118	15.03.01.12.02.26.01	DMSA (Dimercaptosuccinic acid) Succimer 15 cap/kutu	487,00
131.121	15.03.01.12.02.19.02	D-Penicilamin (Metacaptase) 300mg/100 cap. Kutu	353,00
131.122	15.03.01.12.02.19.01	D-Penicilamin (Metacaptase) 150mg/100 cap. Kutu	353,00
131.124	15.03.01.12.02.20.01	Etil Alkol (%10) 500cc şişe	40,00
131.127	15.03.01.12.02.21.01	Fomepizol (4-methypyrazole) (5 Amp/Kutu=)	3.029,00
131.130	15.03.01.12.02.23.01	Metilen Mavisi (10 mL) %1	12,00
131.133	15.03.01.12.02.22.01	Physostigmin salicylat (5 Amp)	231,00
131.136	15.03.01.12.02.24.01	2- PAM (200 mg 10 Amp)Pralidoksime tuzları (*)	76,33
131.139	15.03.01.12.02.12.01	Silibinin (4 Vialık kit)	2.430,00
131.142	15.03.01.12.02.25.01	Siyanür Antidot Kiti (bir hastalık kit)	3.228,00

(*) Fiyatı yıl içerisinde Sağlık Bakanlığınca güncellenmektedir

Merkezi Başkanlığı - Antidotlar - Windows Internet Explorer

rshtm.gov.tr/index.php?option=com_content&task=view&id=1630&Itemid=495

Sık Kullanılanlar Araçlar Yardım

Merkezi Başkanlığı - An...

500 mg/günde 4 kez 5 gün boyunca uygulanabilir.
ÇOCUK DOZU
20-30 mg/kg/gün toplam doz 2 ye bölünerek yemek öncesi uygulanır.Kan kurşun seviyesi 60mcg/dl altına inene kadar devam edilebilir.
CİVA ZEHİRLENMESİNDE:Yetişkin ve çocuk dozu kurşun zehirlenmesindeki dozlar ile aynıdır,5-10 gün boyunca idrar civa düzeyi takibi ile uygulanır,10 günlük tedavi sonrası idrar civa düzeyi yüksek ise başka bir şelatör ajan denenmelidir

- ETİL ALKOL
ÜRÜN ÖZELLİĞİ: 10 500 CC ŞİŞE
UYGULAMA ŞEKLİ:
YÜKLEME DOZU
Yükleme dozunu hesaplamak için $Doz = Vd \times Cp$.
Metanol ve etilen glikol zehirlenmesinde istenen Cp 100 mg/dl veya 1 mg/ml'dir.
 $Vd = 600 \text{ ml/kg}$ (etanol için) x hastanın kg olarak ağırlığı.
İstenen ETOH mg'ını ml'ye çevirmek için mg olarak ağırlığı ETOH yoğunluğu 790 mg/ml'ye bölün.

Eğer önceki serum etanol seviyesi 100 mg/dl'den büyükse yükleme dozu gerekli değildir.
Genel olarak tipik erişkin yükleme dozu 30 dakika içinde intravenöz olarak infüze edilen 10 ml/kg %10'luk etanol veya %20'ye dilue edilen 600-700 mg/kg oral etanoldur (Goldfrank, 1998).
İDAME DOZU
idame dozunu hesaplamak için metabolize edilebilecek miktarı, aşağıdaki formülü kullanarak saatlik olarak saptayın:
 $125 \text{ miligram/kilogram/saat} \times \text{hastanın kilogram olarak ağırlığı} = \text{saatlik olarak gereken miligram ETOH}$.
Genel olarak tipik erişkin idame dozu %10'luk etanolün 1 millitre/kg/saat infüzyonudur;
kronik alkolik 2 mililitre/kg/saat %10 etanol infüzyonuyla tedavi edilebilir.
Birçok hasta 125 miligram ETOH/kilogram/saat metabolize edecektir.
Alkolik hastalar etanolü daha etkin bir şekilde metabolize edebilirler ve bu nedenle 125 mg/kg/saat dozundan daha fazla idame dozuna ihtiyaç duyabilirler. Hemodiyaliz tedavisi gerekli olduğunda etanolün idame dozları 250 -350 miligram/kilogram/saate çıkarılmalıdır veya tercihe bağlı olarak 100 miligram/desilitre konsantrasyonuna ulaşmak için diyalizata etanol eklenebilir (Goldfrank, 1998).

- FOMEPIZOL
ÜRÜN ÖZELLİĞİ: 100 MG AMP 5 AMP/KUTU
UYGULAMA ŞEKLİ:
YÜKLEME DOZU:
Erişkin veya pediatrik dozu 15 mg/kg'dır.
İDAME DOZU:
Erişkin veya pediatrik 3 doz halinde her 12 saatte bir 10 mg/kg,
ardından etilen glikol veya metanol seviyesi 20 mg/dl'nin altına inene kadar 12 saatte bir 7,5-15 mg/kg.
Fomepizol diyalize edilebilir; hemodiyaliz sırasında doz sıklığı her 4 saatte bir uygulanacak şekilde artırılmalıdır (Prod Info Antizol (R), 2000).

Internet | Korumalı Mod: Açık

Tedavi – Metanol Etilen glikol

Hemodiyaliz İndikasyonları

METANOL

Alım > 30 ml

Metanol düzeyi > 20 mg/kg

pH < 7.20

Görme bz, SSS bulguları

ETİLEN GLİKOL

Alım > 30 ml

Etilen glikol düzeyi > 20 mg/kg

Metabolik asidoz

Nefrotoksisite bulguları

Etilen glikol zehirlenme tanısı

SORU ?

KATKI ?

Parasetamol İntoksikasyonu

- Asetaminofen
- Parasetamol
- APAP (N-acetyl-p-aminophenol)

Tarihçe

- *Fenasetin*'in aktif metabolitidir (19. yy sonları),
- 1950'lerde kullanılmaya başlanmış,
- 1970'lerde salisilat toksisitesi ve *Reye Send* sonra kullanımı yaygınlaşmış,
- Tek başına (66) ya da kombine (58) bulunabilir (opioid, diğer analjezik, sedatif, dekonjestan, antihistaminik).

Farmakoloji

- Santral PG sentetaz inhibisyonu
- Analjezik – antipiretik - zayıf antiinflamatuvar
- Analjezik etki için serum düzeyi 10 µg/ml
- Önerilen doz
 - Erişkin 650 mg/4-6 saat (4 gram/gün)
 - Çocuk 10-15 mg/kg/4-6 saat

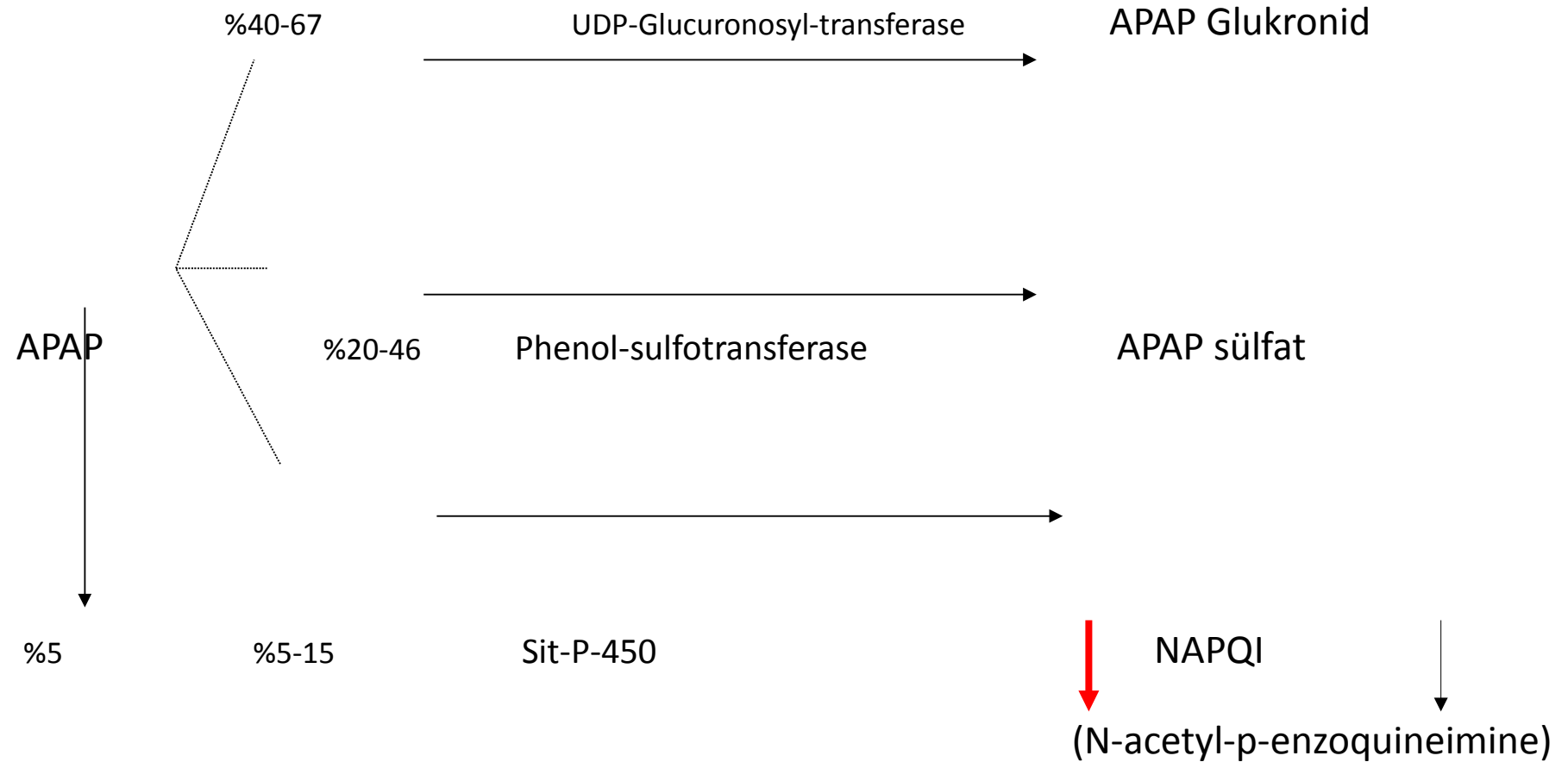
Farmakokinetik

- Oral alım – Serum tepe düzeyi 45 dk
(Geç salınımlı formlar 1-2 saat)
- Yiyecekler emilimi geciktirir
- Biyoyararlanım % 60-98
- Terapötik serum düzeyi 10-30 $\mu\text{g/ml}$
- Proteine bağlanma % 10-30

Farmakokinetik

- Plazenta ve KBB geçebilir
- Anne sütüne, anne serum düzeyinin %2'den azı geçer
- İlk geçişte % 25 metabolize olur
- Yarılanma ömrü 2-4 saat

Farmakokinetik



Toksikoloji Epidemiyoloji

- Türkiye

Tüm toksisitelerin % 2.4

Toksisiteden ölüm ?

- ABD

% 5

% 11

2005 RSH ZDM

Toplam başvuru 15.646

Parasetamol 378*

EK – 4: EN FAZLA ZEHİRLENME NEDENİ OLAN İLK 50 İLAÇ

SIRA	ATC KOD	GRUP AÇIKLAMASI	VAKA	YÜZDE
1	N02BE01	Paracetamol	5.801	6,78
2	R05Xxxx	Diğer kombine ÜSYE ilaçları	3.706	4,33
3	N06AA09	Amitriptiline	3.485	4,07
4	N06AB06	Sertraline	2.113	2,47
5	M01AE09	Flurbiprofen	1.754	2,05
6	M01AE02	Naproxen	1.536	1,80
7	N02BA01	Acetylsalicylic acid (analjezik & antipiretik)	1.489	1,74
8	M01AB05	Diclofenac	1.452	1,70
9	N06AB10	Escitalopram	1.386	1,62
10	J01CR02	Beta laktamaz inh. içeren penisillin kombinasyonları	1.247	1,46

■ Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 2009; 66(3) Ek 3

Toksikokinetik

- ✓ Dozaşımı sonrası APAP'ın büyük çoğunluğu
2 saat içinde emilir
4 saat içinde Serum tepe düzeyine erişir.
- ✓ Glukronidasyon ve sülfasyon yolları hızlıca satüre olduğundan APAP; Glutatyon kullanılarak Sit-P-450 yoluyla metabolize edilir.
- ✓ KC Glutatyon depoları %30'un altına düştüğünde KC toksisitesi oç.
- ✓ Reaktif bir metabolit olan NAPQI, sülfür içeren KC⁷⁵protein ve

Toksikokinetik

Klasik olarak toksisitenin klinik bulguları geç ortaya çıksa da aslında KC hasarı oldukça erken başlar.

Hayvan modelinde, hepatik nekrozun erken bulguları ilaca maruz kaldıktan sonraki 12 saat içinde oluşmaya başlamaktadır.

Toksikokinetik

Hepatotoksisiteyi etkileyen faktörler;

- Doz aralıklarının sıklığı
- Yüksek doza uzun süre maruz kalma
- NAPQI ile Sit-P-450 sisteminin artmış aktivasyonu
- Glukronidasyon ve sülfasyon kapasitesinin azalması

Klinik

- **Faz 1** (0.5-24 saat)

Asemptomatik, bulantı, kusma, halsizlik, diaforez

- **Faz 2** (24-72 saat)

Sağ üst kadranda ağrı/hassasiyeti, bulantı, kusma,

AST, ALT, Bilirubin ve INR yüksekliği

- **Faz 3** (72-96 saat, *Maksimal Hepatotoksisite*)

Metabolik laktik asidoz, koagülopati, sarılık, böbrek yetmezliği, hepatik ensefalopati, miyokardiyal patoloji, koma

Klinik

- AST, ALT > 10.000 IU/L (> 100.000 IU/L)
- **INR, bilirubin, glukoz ve pH** değerleri,
KC yetmezliği ve prognoz açısından KCFT'den daha değerlidir.
- Glutasyon depoları yetersiz (alkolik, AIDS) ve Sit-P450 sistemi indüklenmiş hastalar (alkolik, antikonvülsan, antiTbc ilaç) dozaşımına daha duyarlıdır.
- Erişkinlerin tersine, çocuklarda hepatik sülfasyon yoğun olduğundan toksisite riski daha azdır.

Tanı

- 200 mg/kg veya >10 gr tek doz ya da
200 mg/kg veya >10 gr /24 saat ya da
150 mg/kg veya >6 gr /24 saat ardışık 2 gün

toksisite düşün!

- Diğer toksisitelerin tersine, APAP toksisitesinde tanı laboratuvar bulgularına dayanır₈₀

(Klinik bulgular belirsiz ve)

Tanı

Parasetamol sık reçetelendiğinden ve kombine preparatlarda sık kullanıldığından, Acil Servise ilaç intoksikasyonu ile başvuran hastaların tümünde parasetamol düzeyi bakılmalıdır.

Hasta, parasetamol aldığını bilmeyebilir !

Tanı

Ashbourne'un çalışmasında; AS ilaç intoksikasyonu ile başvuran ve parasetamol aldığını inkar eden hastaların büyük kısmında potansiyel toksik parasetamol düzeyleri saptanmış.

Ashbourne JF. Ann Emerg Med, 1989.

Ekonomik olarak bedel etkin değilmiş gibi görünse de, bir tek hastada parasetamol intoksikasyonunun komplikasyonlarının tedavisi daha pahalıya mal olabilir.

Tanı-Risk Değerlendirmesi

Serum APAP düzeyinin yorumlanması

- Rumarc-Matthew nomogramı
- APAP alımından sonraki 4-24 saat için kullanılabilir
(*Daha uzun süre için geçersizdir !*)
- Birden fazla serum ilaç düzeyi bakılması anlamsız ve gereksizdir; APAP farmakokinetiği hakkında bilgi vermez !

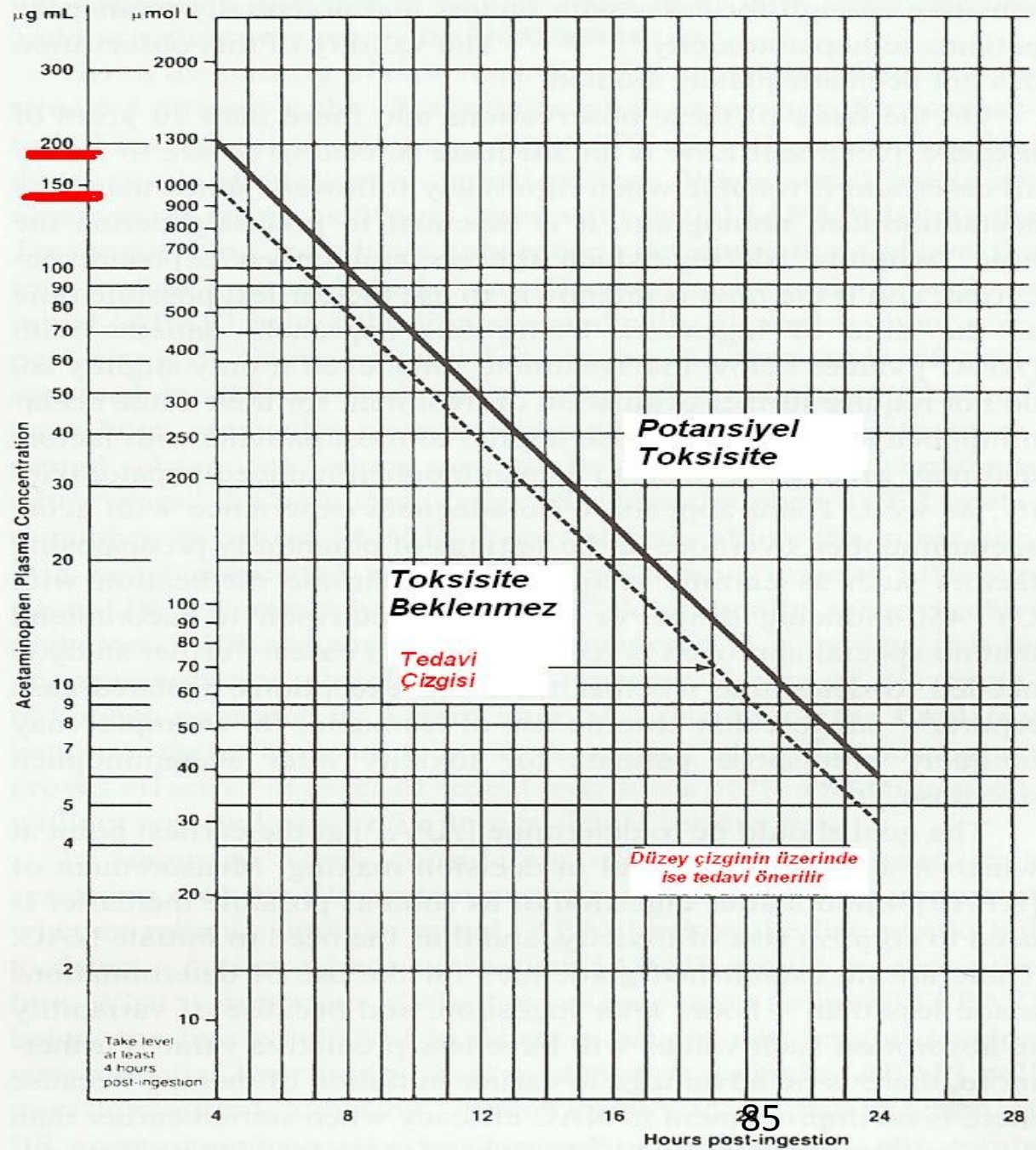
Tanı-Risk Değerlendirmesi

Serum APAP düzeyinin yorumlanması

- İlk düzenlenen nomogram FDA tarafından modifiye edilmiş ve 11.195 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmayla konfirme edilmiştir

Smilkstein MJ. N Eng J Med 1988

- Potansiyel toksik doz > 200 µg/ml (FDA 150 µg/ml)



Tanı-Risk Değerlendirmesi

Uzun/uzamış etkili APAP alımında :

- 1. APAP ölçülemiyor  Toksisite riski yok
- 2. Düzey nomogram çizgisinin üstünde  Risk var, NAC
- 3. Düzey nomogram çizgisinin altında  4-6 s sonra
tekrar ilaç düzeyi

Tanı-Risk Değerlendirmesi

Kronik APAP alımı

- Bilinen bir yaklaşım rehberi yoktur
- Tekrarlayan doz alımlarında güvenli üst limit belirlemek imkansızdır.
- Toksisite oluşturabilecek serum düzeyi belirlenemez
(Glutasyon depoları, Sit-P-450 indükleyen ilaç, kron hastalık, alkol vb)

Tedavi

- Gastrik dekontaminasyon / Aktif kömür
- Destek tedavisi
- N-caetylcysteine (NAC)

Tedavi-

Gastrik dekontaminasyon / Aktif kömür

- Orogastrik irrigasyon (?)
- Tüm barsak yıkama (?)

Çoklu ilaç alımlarında tercih edilmeli

Tedavi-

Gastrik dekontaminasyon / Aktif kömür

- İlk 4 saatte aktif kömür mutlaka verilmeli
PO / NG
- Çoklu ilaç alımlarında, tekrarlayan dozda aktif kömür verilmesi gündeme gelebilir

Tedavi- Destek tedavisi

- GI semptomların kontrol altına alınması
(Bulantı, kusma)
- KC hasarı, böbrek disfonksiyonu, diğer organ etkilenmeleri vb.
- Yaşamı tehdit edebilecek durumlar
(Hipoglisemi, kanama diatezleri – Vit K, TDP)

Tedavi- NAC

1.Erken APAP toksisitesi (ilaç alımı-8 saat)

- NAPQI-hepatik protein bağlanması inhibisyonu
- NAPQI'ın APAP'a geri dönüşümü
- Glutasyon prekürsörü
- Sülfat prekürsörü

Tedavi- NAC

2.Geç APAP toksisitesi (24 s sonra)

- Hepatik nekrozun nonspesifik mekanizmalarla önlenmesi
- Antioksidan etki
- Nötrofil proliferasyonunun önlenmesi
- Mikrosirkülasyon ve oksijenasyonun sağlanması

Tedavi- NAC

Table 184-2 Acetylcysteine Dosing Regimens

	Oral	IV Adult	IV Pediatric (<40 kg)
Preparation	Available as 10% and 20% solutions. Dilute to 5% solution for oral administration.	Available as 20% solution.	Available as 20% solution. Dilute to 2% solution by mixing 50 mL in 450 mL 5% dextrose in water.
Loading dose	140 milligrams/kg.	150 milligrams/kg in 200 mL 5% dextrose in water infused over 15–60 min.	150 milligrams/kg (7.5 mL/kg) infused over 15–60 min.
Maintenance dose	70 milligrams/kg every 4 h for 17 doses.	50 milligrams/kg in 500 mL 5% dextrose in water infused over 4 h.	50 milligrams/kg (2.5 mL/kg) infused over 4 h.
		<i>followed by</i>	<i>followed by</i>
		100 milligrams/kg in 1000 mL 5% dextrose in water infused over 16 h.	100 milligrams/kg (5 mL/kg) infused over 16 h.
Duration of therapy	72 h.	20 h.	20 h.
Comments	Dilute with powdered drink mix, juice, or soda.	Monitor for drug-related adverse effects and anaphylactoid reactions.	Monitor for drug-related adverse effects and anaphylactoid reactions.
	Serve chilled.		500 mL of the 2% solution prepared as described above is enough to treat a 33-kg child for the full 20-h course.
	Drink through a straw to reduce disagreeable smell.		

Tedavi- NAC

- Potansiyel toksik dozda APAP alımından sonraki ilk 8 saatte başlanan NAC, hepatotoksisiteyi önlemede %100 etkindir

- İlke olarak NAC uygulaması

Tüm APAP metabolize olana

KC hasarı düzelene

kadar sürdürülmelidir

Tedavi- NAC

Tedavi süresi

Hepatotoksisite yoksa

- Serum APAP düzeyi $< 10 \mu\text{g/ml}$
- KC toksisitesinin olmadığı, gelişmeyeceği ya da oluşmuşsa düzeldiğinin gösterilmesi (AST, INR)

Hepatotoksisite varsa

- $\text{INR} < 2$
- Ensefalopatinin düzelmesi

Tedavi- NAC

Oral?

- Bulantı, kusma, diare
- Ucuz?
- 10 PO/ 1 PE form mevcut

Intravenöz ?

- Anaflaktoid reaksiyon
(döküntü, bronkospazm, hipotansiyon, ölüm)
- Pahalı?
- Fulminan KC yetm
Oral intolerans
Gebelik

Tedavide Yeni Arayışlar

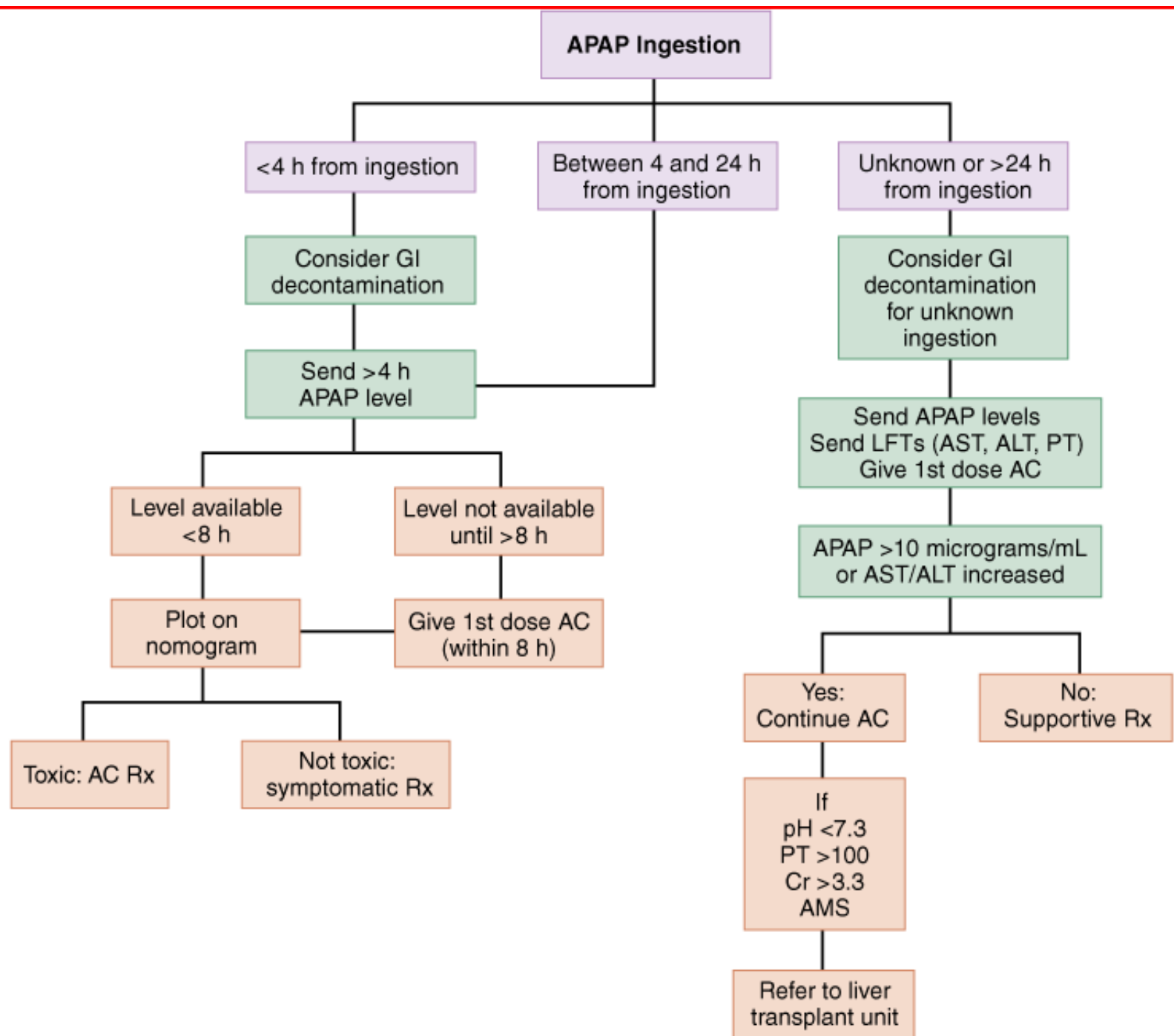
- Glutasyon
 - Oral biyoyararlanım düşük
 - İntrasellüler penetrasyon sınırlı
 - Ciddi hepatotoksisitede etkinlik zayıf

Tedavide Yeni Arayışlar

- Cysteine
 - Cysteamine veya methionine eşdeğerdir
 - NAC kadar etkin ve güvenli değil

Tedavide Yeni Arayışlar

- Sit-P-450 inhibisyonu
 - NAPQI oluşumu inhibisyonu
 - Simetidin (?)



β -Bloker Intoksikasyonları

Kullanım Endikasyonları

T
i
r
O
t
o
k
s
i
k
O
z
A
n

- AMI
- AP
- Aritmiler
- Obstrüktif KMP
- Diastolik disfonx
- Migren

2001 yılında ABD'de;

- 12.000 intox
- % 20 ciddi toxisite
- 39 Ex

SIRA	ATC KOD	GRUP AÇIKLAMASI	VAKA	YÜZDE
1	N02BE01	Paracetamol	5.801	6,78
2	R05XXXX	Diğer kombine ÜSYE ilaçları	3.706	4,33
3	N06AA09	Amitriptiline	3.485	4,07
4	N06AB06	Sertraline	2.113	2,47
5	M01AE09	Flurbiprofen	1.754	2,05
6	M01AE02	Naproxen	1.536	1,80
7	N02BA01	Acetylsalicylic acid (analjezik & antipiretik)	1.489	1,74
8	M01AB05	Diclofenac	1.452	1,70
9	N06AB10	Escitalopram	1.386	1,62
10	J01CR02	Beta laktamaz inh. içeren penisilin kombinasyonları	1.247	1,46
11	N05BB01	Hydroxyzine	1.133	1,32
12	N02BB02	Metamizole sodium	1.123	1,31
13	N05BA12	Alprazolam	1.111	1,30
14	M01AE01	İbuprofen	1.044	1,22
15	A02BC03	Lansoprazole	1.022	1,19
16	N06AB04	Citalopram	991	1,16
17	N05AH04	Quetiapine	966	1,13
18	N06AB05	Paroxetine	925	1,08
19	N05AX08	Risperidone	915	1,07
20	M03BX05	Thiocolchicoside	797	0,93
21	A03DB04	Butylscopolamine ve analjezikler	795	0,93
22	M03BX30	Fenylramidol	772	0,90
23	A03FA01	Metoclopramide	765	0,89
24	N05AH03	Olanzapine	738	0,86
25	N03AG01	Valproic acid	728	0,85
26	N03AF01	Carbamazepine	716	0,84
27	N06AX16	Venlafaxine	687	0,80
28	N06AA05	Opipramol	660	0,77
29	H03AA01	Levothyroxine sodium	658	0,77
30	A11EAXx	Vitamin B kompleksi	649	0,76
31	A03BB01	Butylscopolamine	646	0,76
32	J01MA02	Ciprofloxacin	600	0,70
33	N06AX11	Mirtazapine	600	0,70
34	M01AB08	Etodolac	566	0,66
35	M01AE17	Dexketoprofen	566	0,66
36	N06AB03	Fluoxetine	546	0,64
37	R01BA52	Pseudoephedrine kombinasyonları	527	0,62
38	P01AB03	Ornidazole	520	0,61
39	J01CA04	Amoxicillin	515	0,60
40	A02BA03	Famodine	501	0,59
41	N03AE01	Clonazepam	481	0,56
42	R03DC03	Montelukast	474	0,55
43	A04ADXX	Antiemetikler	473	0,55
44	G03AAxx	Sistemik hormonal kontraseptifler	459	0,54
45	J01FA09	Clarithromycin	434	0,51
46	B01AC06	Acetylsalicylic acid (trombosit agregasyon inh.)	400	0,47
47	R01BA02	Pseudoephedrine (sistemik nazal dekonjestan)	400	0,47
48	A02BC02	Pantoprazole	395	0,46
49	N02CA02	Ergotamine	387	0,45
50	B03ADXX	Medroxyprogesterone	384	0,45

EK – 2: UZEM AJAN SINIFLANDIRMA SİSTEMİNE GÖRE BAŞVURU SAYI VE YÜZDELERİ

A

İNSAN SAĞLIĞI İÇİN KULLANILAN ÜRÜNLER

UZEM KOD	KOD AÇIKLAMASI	AJAN		GRUP	
		SAYI	%	SAYI	%
A001	İNSAN İLAÇLARI VE DİĞER ÜRÜNLER (ATC SINIFLAMASINA GÖRE)			82.723	96,69
A	Sindirim sistemi ve metabolizma	10.550	12,33		
B	Kan ve kan oluşturan organlar	2.047	2,39		
C	Kardiovasküler sistem	4.246	4,96		
D	Dermatolojide kullanılan ilaçlar	1.255	1,47		
G	Genitoüriner sistem ve seks hormonları	2.200	2,57		
H	Sistemik hormon ilaçları	845	0,99		
J	Sistemik kullanılan antiinfektifler	6.282	7,34		
L	Antineoplastik ve immunomodülatör ajanlar	237	0,28		
M	Kas ve iskelet sistemi	11.601	13,56		
N	Sinir sistemi	33.849	39,56		
P	Parazit,böcek ilaçları ve kovucular	1.053	1,23		
R	Solunum sistemi	8.390	9,81		
S	Duyu organları	120	0,14		
V	Çeşitli	48	0,06		

Fizyoloji

- ✓ β -Reseptörler hücre membranında, glikoprotein yapıdadırlar.
- ✓ İkincil haberci olarak cAMP kullanırlar
- ✓ Reseptöre bağlı G Proteini aktivasyonu

Fizyoloji

Katekolaminler, β -res etkiler, G Proteni uyarılarak hücre içi cAMP aktive eder, ve Protein kinazlar aktive olur. Bu yolla Ca kanalları fosforilize olur :

- Ca hücre içine girer
- Hücre içi Ca depoları sitozol içine boşalır

Fizyoloji

6-1

Miyokard : İnotropi/kronotropi

Böbrek : Renin salgılanması

Göz : Humour aqueous salgılanması

Fizyoloji

6-2

Bronşiyal düz kas : Gevşeme

İskelet kası : Vazodilatasyon

*KC, Pankreas, Adipöz doku
(Lipoliz, Glukojenoliz)*

Fizyoloji

6-3

Adipöz doku : Lipid met değışiklik

İskelet kası : Isı üretimi

Table 188-1 Location and Activity of β -Adrenergic Receptors

β-Receptor Type	Location	Agonism	Antagonism
β_1	Myocardium	Increases inotropy	Decreases inotropy
		Increases chronotropy	Decreases chronotropy
	Kidney	Stimulates renin release	Inhibits renin release
	Eye	Stimulates aqueous humor production	Inhibits aqueous humor production
β_2	Bronchial smooth muscle	Causes bronchodilation	Causes bronchospasm
	Visceral smooth muscle	Relaxes uterus	—
		Causes ileus	
	Skeletal muscle	Increases force of contraction	—
		Stimulates glycogenolysis	
	Liver	Stimulates glycogenolysis and gluconeogenesis	Inhibits glycogenolysis and gluconeogenesis
	Vascular	Vasodilation	Vasoconstriction
β_3	Adipose tissue	Stimulates lipolysis	Inhibits lipolysis
	Skeletal muscle	Stimulates thermogenesis	Inhibits thermogenesis

FARMAKOLOJİ / PATOLOJİ

- β -1 Res antagonizması ile;
(-) inotropi ve kronotropi
- β -2 Res antagonizması ile;
Vazokonstriksiyon, bronkospazm ve hipoglisemi

Birçok β -Blokör'de görülen “Membran Stabilize Edici Etki” (Quinidine benzer) QRS genişlemesine neden olur.

KLİNİK

- Semptomlar alımdan sonraki 2-4 saat içinde başlar
- Ani KV kollaps görülebilir
- Propranolol, Metoprolol ve Atenolol; ilk 6 saat içinde KV depresyon etki nedeniyle tedavi gerektirir
- Sotalol Class III antiaritmik, QT intervali uzatır
- Literatürde “Geç Toksisite” ile ilgili ($6\text{ s} <$) gelişen semptomlar hakkında bilgi yok.

KLİNİK

- Parsiyel agonist β -Blokörler (Pindolol), HT ve taşikardi ile prezente olabilir
- Parsiyel agonist dışındakiler, gerek sinüs supresyonu gerekse ileti anormallikleri ile kalp hızını yavaşlatırlar
- QRS kompleks genişlemesi, membran stabilize edici aktiviteye sahip olanlarda görülür

Toxisite

- β -Blokler toksisitesinde tek ve en önemli belirleyici faktör, ***başka bir kardiyoaktif ilacın (Ca-Kanal Blokeri) veya TCA*** alınmış olmasıdır
- Alınmamışsa en önemli faktör
Membran Stabilize Edici Aktivite
varlığıdır..

Toksisite

- ***Membran Stabilize Edici Aktivite***

Propranolol

Acebutolol

(+)

Pindolol

Atenolol

Sotalol

(-)

Timolol

Esmolol

Metoprolol...Sadece yüksek dozlarda (+)

KLİNİK-SSS

- Deprese mental durum, koma psikoz, nöbet.
(Semptomlar hipoperfüzyon veya direkt nörotoksisiteye bağlıdır)
- Lipofilik özelliği yüksek olanlar daha sık KV ve Nörotoksisite oluştururlar
- Çalışmalar ;
 ————→ QRS > 100 ms, nöbet ile direkt ilişkili
 N QRS, nöbeti ekarte ettirmez

KLİNİK

- Non-kardiyoselektif β -Blokörlerin β -2 antagonizması ile, wheezing, bronkospazm, metabolik değişiklik (hipoglisemi)
- Case Report

Özofageal spazm, mesenterik iskemi, ABY

TANI

- β -Bloker toksisitesi klinik olarak tanınır
- İlaç düzeyleri klinikle korele değildir, ancak düzey toksisiteyi doğrular
- 12 Lead EKG, monitorizasyon
- Laboratuvar ➡ Destek tedavi için
- X-Ray...İlaçlar radyoopak değildir

Table 188-3 Common Findings with β -Blocker Toxicity

Cardiac

Hypotension

Bradycardia

Conduction delays and blocks

Ventricular dysrhythmias*

Asystole

Decreased contractility

Central nervous system

Depressed mental status

Coma

Psychosis

Seizures

Pulmonary

Bronchospasm

TEDAVİ

- Standart toksikolojik yaklaşımlar geçerlidir
- Amaç; miyokardiyal kontraktileti düzeltmek ve reperfüzyonu sağlamaktır
- İpeka KONTRENDİKE !
(Bulantıya bağlı bradikardi)
- Aktif kömür...1 g/kg

TEDAVİ --Glukagon

- ✓ Miyokardiyal cAMP düzeylerini, β - res bağımsız arttırır
- ✓ Bolus 0.5 – 1.5 mg/kg verildiğinde etki 1 dk başlar
- ✓ Ardından 1-10 mg/h infüzyon (Gerekirse bolus)
- ✓ Yarı ömrü 6.6 dk
- ✓ Taşıflaksi yapmaz

TEDAVİ--Glukagon-Yan Etki

- ✓ Bulantı, kusma
- ✓ Refleks İnsülin salınımına bağlı hipoglisemi/hipokalemi
- ✓ Gliserin ve Phenol çözeltisi içerdiğinden tromboflebit, hipotansiyon ve disritmi yapabilir

TEDAVİ --Katekolaminler

- Epinefrin

1 $\mu\text{g/kg/dk}$ (Etki görene kadar titre et !)

(30-100 $\mu\text{g/kg}$ kadar başarıyla kullanılmış)

İsoproterenol ve Dopamin daha az etkili

- ✓ İsoproterenol 2 $\mu\text{g/kg}$ (160-200 kadar kullanılabilir)

- ✓ Dopamin 5 $\mu\text{g/kg/dk}$ (20 $\mu\text{g/kg/dk}$)

- ✓ NorEpi 0.5 $\mu\text{g/kg/dk}$ (4 $\mu\text{g/dk}$)

TEDAVİ—Fosfodiesteraz inh

- Amrinon, Milrinon
- cAMP yıkan fosfodiesteraz enzimini inhibe ederler
- Glukagona üstünlükleri yoktur
- 0.75 mg/kg/2 dk bolus;
5 µg/kg/dk infüzyon

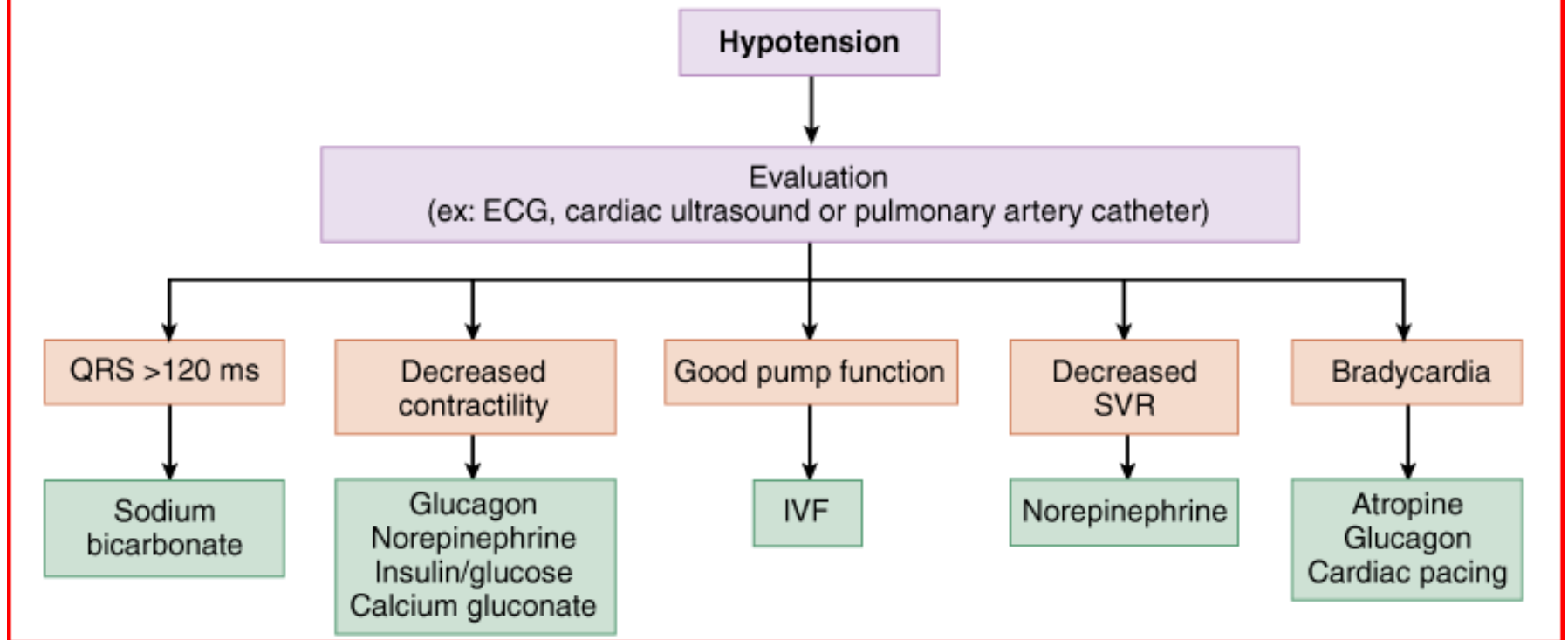
TEDAVİ--Diğer

- Atropin (?)
- Ca Chloride (+) inotrop etkiyle hemodinamiyi düzeltir
- İnsülin + Dx (?)
- Pace maker (Özell *Torsades de Pointes*)
- Intraaortik baloon
- HD...Lipofilik ve proteine bağlanma özellikleri nedeniyle etkisiz ancak Atenolol, Nadolol ve Sotalol etkin ! 127

YATIŞ / ÇIKIŞ

- Bilinç değişiklikleri, bradikardi, ileti bozuklukları ve hipotansiyon **YBÜ** izlenir..
- SR tablet ve başka kardiyoaktif madde alımları **YATARAK** ve **MONİTORİZASYON**..
- Alım *muhtemel*, asemptomatik, hemodinami stabil
DÜŞÜK RİSK, 6 SAAT İZLE ve TABURCU
- Sotalol (Class III antiaritmik ve yarı ömrü uzun)
QT Intervale göre izle

Figure 188-2.



IVF = IV fluids

SVR = systemic vascular resistance.

Ca Kanal Antagonistleri

- Sıklıkla HT, AP ve SVT için;
- Daha az olarak
Migren,
Reynaud Hastalığı,
Özofageal spazm
Pulmoner HT

FARMAKOLOJİ / PATOLOJİ

- SA pace maker hücrelerinde, Ca^{++} primer uyarıcıdır
- Terapötik konsantrasyonlarda KKA, L-Tip Ca^{++} kanallarının α - subünitine bağlanarak, Ca^{++} hücre içine girişini bloke ederler
- Böylece; Düz kaslarda gevşeme, kardiyak kontraksiyonlarda zayıflama, kardiyak otomatisitede azalma ve intrakardiyak ileti gecikmeleri oluşur
- Klinik olarak hipotansiyon ve bradikardi görülür

TABLE 176-1 Relative Negative Inotropic Effect versus Vascular Smooth Muscle Relaxing Effect of Calcium Channel Antagonists in Humans

Class	Trade Name	Vascular Selectivity*
Phenylalkylamines:		
Verapamil	Calan, Verelan, Isoptin	1.0
Benzothiazepines:		
Diltiazem	Cardizem, Dilacor	1.0
Dihydropyridines:		
Nifedipine	Procardia, Adalat	0.1
Amlodipine	Norvasc	0.1
Nicardipine	Cardene	0.01
Isradipine	DynaCirc	0.01
Felodipine	Plendil	0.01
Nisoldipine	Baymycard (in U.K.)	0.0001

*Ratio of percent negative inotropy to percent vasodilation at 10^{-7} M.

Note: An index number closer to 1.0 indicates that the drug causes an equal degree of reduction in cardiac function compared with vasodilation.

KLİNİK

- Toksisite daha sık KVS üzerindedir
- Bradikardi, AV bloklar, Hipotansiyon, Periferik vazodilatasyon, Refleks taşikardi, KV kollaps
- Hiperglisemi, Laktik asidoz
(Pankreatik β -hücrelerdeki Ca^{++} kanal antagonizması)
- Pulmoner ve SSS etkiler gn hipoperfüzyon sonucu etkilerdir
(Kardiyojenik pulmoner ödem, nöbet, deliryum, koma)

TANI

Table 189-1 Single-Ingestion Toxicity from Calcium Channel Blockers

Agent	Lowest Toxic Dose (adult)	Mean Toxic Dose (adult)	Mean Toxic Dose (pediatric)
Verapamil	720 milligrams	2708 milligrams	16 milligrams/kg
Diltiazem	420 milligrams	2167 milligrams	5.7 milligrams/kg
Nifedipine	50 milligrams	245 milligrams	8 milligrams/kg

TANI

- Yeni kuşak KKA *uzamış salınımlı* formları aynı zamanda toksisite süresini de uzatır.
- Belirgin doz aşımında semptomlar 12 saate kadar gecikebilir
- FM : ~~Bradikardi~~ hipotansiyon
(flushing, periferik ödem)

TANI

EKG

- ✓ Bradikardi / Refleks taşikardi
- ✓ Çeşitli derece bloklar
- ✓ Junctional ve Ventriküler kaçış ritimleri

Laboratuvar

- ✓ Acil tedavide önerilen hiçbir test yoktur
- ✓ + / - Hiperglisemi (β -Blokler hipoglisemi yapar)
- ✓ Laktik asidoz
- ✓ Hipokalemi

AYIRICI TANI

Table 189-2 Differential Diagnosis of Bradycardia, Atrioventricular Block, and Hypotension

Hypothermia

Acute coronary syndrome

Hyperkalemia

Cardiac glycoside toxicity

β -Blocker toxicity

Antiarrhythmic drugs class IA and IC toxicity

Central α -adrenergic agonist (e.g., clonidine) toxicity

TEDAVİ

- ABC
- Atropin (Gn etkisizdir ancak kesinlikle uygula)
- Isoproterenol 2-10 µg/dk IV inf (Hipotansiyon!!)
- Eksternal / Transvenöz pace (HR < 30 ise) Gn TA düzenleyemez !
- Kristalloid infüzyonu

TEDAVİ

Ca++ Tuzları

- ✓ KB düzenler ancak +/- HR (?)
- ✓ Ca klorid > Ca glukonat (3 kat fazla serbest Ca içerir)
- ✓ 1-3 g IV bolus, 2-6 g /h IV infüzyon
- ✓ Serum Ca düzeyi yükselecektir, devam et !

TEDAVİ

Adrenerjik Ajanlar

- ✓ Hipotansiyon varsa ilk sırada ve en kısa zamanda başlanmalı
- ✓ Sistolik TA > 90 mmHg kadar doz yükseltilebilir
- ✓ Dx + Ins veya Glukagon ile kombine edilebilir
- ✓ Fosfodiesteraz inh KB yükseltmek için kullanılabilir

TEDAVİ

İnsülin

- ✓ Hiperinsülin/Euglisemi son yıllarda popülaritesi artan bir yöntem
- ✓ Özellikle miyokardiyal supresyonla seyreden KKA toksisitelerinde başarılı
- ✓ Glukagona göre ucuz, kolay bulunur

Table 189-3 Protocol for Hyperinsulin/Euglycemia Therapy in Severe Calcium Channel Blocker Overdose

Administer 50 mL of 50% glucose (0.5 gram/mL) in water IV.

Administer regular insulin 1 unit/kg IV bolus.

Begin regular insulin infusion at 0.5 to 1.0 unit/kg/h along with glucose 10% (0.1 gram/mL) in water at 200 mL/h (adult) or 5 mL/kg/h (pediatric).

Monitor serum glucose every 20 min. Titrate glucose infusion rate to maintain serum glucose level between 150 and 300 milligrams/dL.

Once infusion rates have been stable for 60 min, glucose monitoring may be decreased to hourly.

Monitor serum potassium level and start IV potassium infusion if serum potassium level is <3.5 mEq/L.

TEDAVİ

Glukagon

- ✓ KB düzenleyici etki (!)
- ✓ 0.05 mg/kg bolus (Gn 15 dk içinde yanıt +)

Yanıt (-)Her 10 dk bir doz tekrarla

Yanıt (+).....3-6 mg /h IV infüzyon

TEDAVİ

- IV lipid emülsiyonu
- Intraaortik balon
- LV assist device
- Extracorporeal circulatory devices

DEKONTAMİNASYON

- İlk 1 saatte gelmişseGastrik Lavaj
- Aktif kömür
- SR tablet için Tüm Barsak Yıkama

YATIŞ /ÇIKIŞ

- Non-SR tablet için 6 saat gözlem
Asemptomatik- Aktif kömür – Vitaller N
- SR tablet.....12 saat etki süresi vardır
En az 24 saat izle !

Taburcu

Calcium gluconate or calcium chloride 10 mL of
10% (0.15 mL/kg) over 5 min IV*
May repeat up to three times if no response

Epinephrine or norepinephrine 1–5 micrograms/min (titrate to response)

Glucagon 3–10 milligrams (0.05 milligram/kg)
IV bolus may repeat every 10 min
consider IV infusion 3–6 milligrams/h

Insulin 1 unit/kg bolus
with 50 mL 50% dextrose
follow with insulin 1 unit/kg/h
with D10W 200 mL/hr (5 mL/kg/h)

Fat emulsion (Intralipid®) 20% 100 mL
(1.5 mL/kg)
May repeat every 5 min × 3

Atropine or pacing for
symptomatic bradycardia

Extracorporeal blood
pressure support
as rescue

Pestisidler

Epidemiyoloji

- İnsektisit, fungusit, herbisit ve rodentisit;
- Her yıl 1.5 milyon tondan fazla pestisit üretilmekte;
- Her yıl yaklaşık 3 milyon zehirlenme olgusu ve 300.000 ölüm;
- Erişkinlerde çocuklardan daha sık;
- Semptomlar hafif olduğundan önemsenmemekte, bazıları işini kaybetme korkusuyla bildirmemekte;

- Organik fosforlu bileşikler,
- Karbamatlar,
- Organik klorlu bileşikler
- Pretrinler

ORGANİK FOSFORLU İNSEKTİSİTLER

- İlk olarak 1854'te;
- Almanya'da buna benzer yüzlerce madde önce pestisit sonra savaş ajanı;
- Günümüze kadar 50.000'den fazla organik fosforlu ajan üretimi;
- Diazinon, orthene, malathion, parathion ve chlorpyrifos.

FARMAKOKİNETİK VE FİZYOPATOLOJİ

- Asetilkolinin(ACh), asetilkolinesteraz(AChE) tarafından yıkılmasını önleyerek kolinerjik reseptörlere etki eden Ach miktarını arttıırırlar;
- Akciğerler, GIS, cilt, mukozalar ve konjonktiva;
- ***Asetilkolin esteraz***
Gerçek kolinesteraz (alyuvarlar, sinir dokusu ve iskelet kası)
Plazma kolin esteraz (plazma, karaciğer, kalp, pankreas ve beyin).

FARMAKOKİNETİK VE FİZYOPATOLOJİ

- Periferik ve SSS muskarinik ve nikotinik sinapslarda ACh birikmesine yol açar;
- OPI, AChE bağlanınca enzim inaktif olur. Bundan sonra:
 1. Fosforile olarak endojen hidrolize uğrar,
 2. PAM ile reaktif olur,
 3. Yaşlanma ile enzimdeki kimyasal değişiklik sonucu inaktif olur, (spontan olarak veya oksime bağlı aktif olamadığı bir durum, dk-gün)

intermediate sendrom

- OP kasta yaptığı etki ile kas güçsüzlüğü,
- Nöromüsküler kavşakta depolarizasyon ve desensitizasyon, fasikülasyon ve paraliziy
- İkinci fazda uzun süren reseptör transmitter ilişkisi sonrası hücreye giren fazla kalsiyum, kaslarda nekroza ve intermediate sendroma yol açar.

KLİNİK

- Alınan madde, emilen miktar ve maruziyet şekli,
- OP yüksek dozda 5 dakikada.
- Hastaların çoğu alımdan sonra 8 saat içinde, hemen hepsi 24 saate kadar semptom vermeye başlar.
- Yağda çözünürlüğü yüksek; yağ dokusundan yeniden dağılım,

KLİNİK

- DUMBBELS
 - **D** iyare
 - **U** rinasyon
 - **M** iyosis
 - **B** ronkospazm
 - **B** ronkore
 - **E** mesis
 - **L** akrimasyon
 - SLUDGE
 - **S** alivasyon
 - **L** akrimasyon
 - **U** rinasyon
 - **G** astro Enetrit (**D** iyare)
 - **E** mesis
- 3 ölümcül B'ler (**B** radikardi, **B** ronkospazm, **B** ronkore)

KLİNİK

- Nikotinik etkiyle taşikardi ve HT,
- Muskarinik etkiyle hipotansiyon ve bradikardi.
- Miyosis görülür ancak olmaması tanıyı dışlamaz.
- Nikotinik uyarıyla kas fasikülasyonu, kramp ve kas güçsüzlüğü

KLİNİK

Sempatik sinir sistemi etkilenmesi;

- konfüzyon,
- ajitasyon,
- halüsinasyon,
- koma,
- konvülsiyon,
- midriasis,

KLİNİK

Parasempatik sinir sistemi etkilenmesi

- konfüzyon,
- ajitasyon,
- halüsinasyon,
- koma,
- konvülsiyon,
- miyosis,

KLİNİK

Kardiyovasküler sistem

- taşikardi ve hipertansiyon
- bradikardi,
- PR uzaması,
- AV bloklar,
- koroner kan akımında azalma
- QT uzaması

KLİNİK

Hastalarda görülen paralizi 3'e ayrılabilir:

- ***Tip I***, nöromüsküler bileşkede sürekli depolarizasyona bağlı akut paralizi.
- ***Tip II, intermediate sendrom*** olarak tanımlanan tablo.
- ***Tip III***, maruziyetten 1-6 hafta sonra ortaya çıkan gecikmiş polinöropati.

TANI

- Klinik olarak tanı konulduğunda enzim düzeyleri beklenmeden tedavi başlanmalıdır.
- Genellikle grip ve viral enfeksiyonlarla karıştırılmaktadır
- Karakteristik olarak hidrokarbon veya sarımsak benzeri kokusu
- Öncelikle diğer kolinesteraz inhibisyonu yapan ilaçlar (neostigmin, pridostigmin, fisostigmin vb) akla getirilmelidir.

TANI

- S veya periferik nöronlardan yapılan biyopside AChE aktivitesinin gösterilmesi, ancak çok pratik bir yöntem değil
- Uygulaması kolay olan yöntem plazma ve eritrositlerde kolinesteraz aktivitesinin gösterilmesidir.
- OP veya karbamat içeren bir maddeyle karşılaşıldığında önce bütirilkolinesteraz aktivitesi arkasından da eritrositlerdeki kolinesteraz aktivitesi düşer.
- Bunların düzeyi klinik belirti ve bulgularla doğru bir bağlantılı

TANI

Bazı yazarlar;

- Hafif zehirlenmelerde kolinesteraz aktivitesinin normalin %20-50'si kadar,
- Orta derece zehirlenmelerde %10-20 kadar,
- Ciddi zehirlenmelerde %10'un altında

TEDAVİ

- ***Dekontaminasyon***

Sağlık personeli kendini korumalı,

Özel nitrile veya neoprene eldiven olmadığı zaman çift katlı eldiven,

Hastayı mümkünse duşta yıkanmalı,

Saçlar kesilebilir

- ***Atropin***

Nonkompetetif olarak muskarinik ve SSS etkilerini antagonize eder, Semptomatik hastalarda erişkinlerde 2-4 mg , çocuklarda 0.015-0.05 mg/kg Gerekli olduğu sürece 15 dakikada bir, Gerekli görüldüğünde infüzyon

TEDAVİ

Oksimler

(2-hydroxyiminomethyl-1-methyl pyridinium chloride (2-PAM))

- Kolinesterazı tekrar aktive eder,
- Organik fosforla bağlanmış enzimin fosfat bölgesine etki ederek enzimin serbest kalmasını ve yeniden aktif olmasını sağlar
- ACh yaşlanmamış formda ise,
- Toksine maruz kalındıktan sonra en kısa sürede,

KOMPLİKASYONLAR

- *Akut dönemde;*
Solunum sıkıntısı,
Nöbet,
Aspirasyon pnömonisi.

- *Kronik dönemde*
Fetal ölüm,
Hormonal değişiklikler,
DNA hasarı,
Doğumsal defekt,
Anormal sperm ve
yumurta, NonHodgkin
lenfoma,

¹⁶⁸
Akciğer kanseri ve

TABURCULUK

- Klinikte iyileşme görülürken 3-4 gün sonra birden enzimlerin düşmesi depolandığı yerden maddenin yeniden salınımını gösterir. Yeniden pralidoksim uygulanabilir.
- Hastanın kliniği, enzim düzeyleri takip edilir; semptom görülmeyen, 1-2 gün atropin ve pralidoksim ihtiyacı olmayan hasta taburculuğa hazırlanır.