

TOKSİKASYONLARDA KARDİYOTOKSİSİTE

Doç. Dr. Mehmet DURU
MKÜ Tıp Fakültesi
Antakya

TOKSİKASYONLAR

- İlaç intoksikasyonu ile acil servise başvuru tüm başvuruların %3-4 ünü oluşturmaktadır
- İlaç intoksikasyonuna bağlı yoğun bakım ihtiyacı %5 olup,
- Mortalite %0,1 dir

Toksikasyonlarda mortalite sebepleri

- Santral Sinir Sistemi,
- Solunum Sistemi,
- Kardiyovasküler Sistem,
- Multiorgan hasarına bağlıdır.

YETERLİ DOKU PERFÜZYONU

- Volüm durumu
- Vasküler resistans
- Kardiyak Kontaktilite
- Kardiyak ritim

Bu komponentlerin idamesi ile sağlanır

KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTE MEKANİZMALARI

- **İki farklı mekanizma ile hemodinamik instabilite oluşur:**
 - Myokardiyal hücreler, kardiyak ileti sistemi ve arteriyel düz kas hücrelerine **direk etki** ile oluşan toksisite
 - Toksinin metabolik (Asidemi, alkalemi, hipoksi, elektrolit anormallikleri), pulmoner yada nörolojik etkilerine bağlı **indirek** toksite ile oluşur.

Kardiyovasküler instabilite:

- Aritmiler ve iletim bozukluklar
- Hipotansiyon
- Hipertansiyon
- Myokard depresyonu sonucu oluşur.

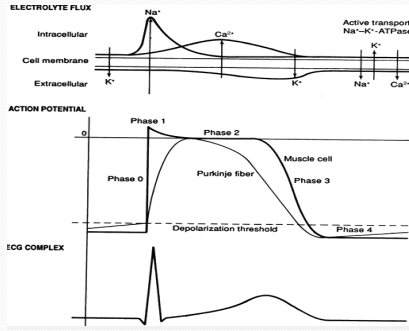
Toksinlere bağı ritim bozuklukları

- ❑ Anormal QT aralığı
- ❑ Bradikardiler
- ❑ Taşikardiler

ARİTMİ OLUŞUM MEKANİZMALARI

- ❑ **Anormal spontan depolarizasyon:**
Toksik ajan kalpte primer pacemaker dışındaki hücrelerden oluşturduğu spontan depolarizasyon SAN' a baskın hale gelirse aritmi oluşur.
- ❑ **Afterdepolarizasyon:**
QRS ve QT uzaması sonucu aksiyon potansiyelinin faz III ikinci yarısı yeni uyarıya hassas hale gelir. Depolarizan uyarı eşik değeri aşarsa burayı uyarır ve Torsades De Pointes ve VF' ye neden olabilir.
- ❑ **Reentry mekanizmasıyla oluşan aritmi:**

Hücre membranından elektrolit akışı, aksiyon potansiyeli ve EKG yansıması



İyon kanalları ve myokardiyal hücrenin aksiyon potansiyeli

- **Aksiyon potansiyeli: K, Na, Ca kanallarının rol oynadığı beş fazda oluşmaktadır.**
- ❑ **Faz 0:** Voltaj duyarlı Na kanalları açılır ve hızlı Na girişiyle hücre depolarize olur.
- ❑ **Faz 1:** Na' un hücre içinde maksimum olduğu dönemdir, geçici bir dışa K akımı ile beraber hücre bir miktar repolarize olur ve Na kanalları kapanır.

- ❑ **Faz 2:** Plato fazıdır. Ca hücre içine girer.
- ❑ **Faz 3:** Repolarizasyon fazıdır. K hücre dışına çıkarak repolarizasyon olur.
- ❑ **Faz 4:** İstirahat fazı' da denir. Diyastole uygun ortam hazırlanır. Na, K, Ca gradiente karşı taşınır.

Toksinlere bağı ritim bozuklukları: TORSADES DE POINTES

- QT intervalinin uzaması ile oluşan resiprokal bir VT' dir.
- Ardışık ve düzenli, amplitüdü artan ve azalan QRS komplekslerinden oluşur.
- Faz II uzarsa hücre yeni bir ilave depolarizan stimülüs için hassas hale gelir ve stimülüs torsades de pointes başlatabilir.
- **Kazanılmış QTc uzaması:** Aksiyon potansiyelinin faz II ve faz III' ünü etkileyen ilaç ve metabolik anormallikler tarafından oluşturulur.
- **Sonuç:** Faz III repolarizasyonu geciktiren herhangi bir ajan QTc' uzatır ve Torsades de pointes predispozitir.

QTc'Yİ UZATAN NEDENLER

- Amantadin
- Arsenik
- Astemizol
- Butirifenon
- Kloralhidrat
- Klorokin
- Sisaprid
- Sitalopram
- Fluoksetin
- Organofosfatlar
- Fenotiyazinler
- Pentamidin
- Pimozid
- Terfenedin
- Scorpion venom
- Trisiklik antidepresanlar
- Klas IA-IC-III antiaritmikler
- Ketokanazol, Eritromisin

TEDAVİ

- Neden olan ajanın uzaklaştırılması,
- Faz III Repolarizasyonun hızlandırılması: Kalp hızı artırılarak başarılı: İzoproterenol, overdrive pace ile sağlanır.
- MgSO₄: Afterdepolarizasyonu suprese eder.

BRADİARİTMİLER

- **Kardiyak pacemakera doğrudan depresan etki:**
 - Ca kanal blokörleri, β adrenerjik antagonistleri gibi ilaçlar oluşturur ve son nokta asistoldür
- **Santral sinir sistemi aracılı bradiaritmisi:**
 - Sedatif hipnotikler, opioidler ve santral etkili α adrenerjik agonistler ile sempatik uyarı azalır ve kalp hızı yavaşlar
- **İndirek metabolik etki sonucu:**
 - Hiperpotasemi

BRADİARİTİMİ NEDENLERİ

- α_2 adrenerjik agonistler: Metildopa, Klonidin, Guanfasin, Yohimbin
- Antidiseritmikler
- Kardiyak Glikozidler
- **Kolinerjikler:** Organik fosfor, Fizostigmin, Neostigmin.
- Misoprostol
- Opiat
- Fenilpropalamin
- Sedatif hipnotikler

TEDAVİ

- **Semptomatikse:** Atropin
- **Cevap yoksa:** İV Epinefrin, Dopamin.
- **İzoproterenoldan kaçınılmalı:** β_2 stümlasyonla hipotansiyona neden olur.
- **Spesifik ajan biliniyorsa:** Vücuttan uzaklaştırılmalı veya antidotu varsa verilmeli.
- **Semptomatik hastalara:** External transkutanöz pace takılmalı.
- **Çok şiddetli semptomu olanlara:** Transvenöz pace erkenden düşünülmesi.
- **Pace:** Spesifik tedavinin yerini almamalı veya onu geciktirmemeli çünkü: Pace bağlı aritmi, iatrojenik hasar oluşabilir.

TAŞİARİTMİLER

- Toksikasyonda supraventriküler ve ventriküler taşiaritmiler sık görülür.
- Sinüs taşikardisi en sık görülenidir.
- **SVT:** Sık görülür. Antikolinerjik aktiviteye sahip toksinler, semptomimetik ilaçlar...vb tarafından oluşturulur.
- **VT:** Sıklıkla alta yatan metabolik hadise veya toksin saptanamaz.

İLAÇLARA BAĞLI HİPOTANSİYON

- Primer yada sekonder olarak oluşur.
- **Sekonder Hipotansiyon:**
 - Kardiyak kontraktilite depresyonu
 - Hemodinamik olarak anlamlı kardiyak disritmi
 - İntravenöz sıvı kaybı
 - Sempatik tonüste kayıp: Barbitürat, opiat, santral α_2 ajanlar, Benzodiazepinler, diğer sedatif hipnotikler.
- **Primer Hipotansiyon yapanlar:** Vazodilatasyon yaparak etki gösterirler.

İLAÇLARA BAĞLI HİPOTANSİYON

- Hipotansiyon sistolik ve/veya diastolik basınçta azalma ile seyreder.
- Kardiyak iletim sistemi veya kardiyak sempatik tonüste inhibisyon yoksa kompensatuvar taşikardi görülür.
- İlaça bağlı oluşan hipotansiyonda genellikle vazodilatasyon sonucu olduğundan deri dokunmakla ılıktır.
- Vazodilatasyon sonucu diastolik basınç orantısız olarak düşer ve nabız basıncı artmıştır.

VAZODİLATATÖRLER

- ACE inh, ACE res blokörleri
- KKB
- Diazoksid
- Hidralazin
- Minoksidil
- Nitratlar/ Nitroprusid
- Phenothiazinler / Phenoxybenzamine/ Phentolamine
- Phosphodiesteraz inhibitörleri: Caffein, Milrinon, Pentoxifylline, Dipyridole, Teofilin
- Prozasin, Terozasin
- Siklik antidepressanlar.
- Sildenafil: Nitrogliserin ve diğer organik nitratlarla etkileşerek.

TOKSİNLERİN NEDEN OLDUĞU MYOKARD DEPRESYONU

- Myokardial depresyon primer ve sekonder olarak oluşur.
- Çoğu, toksik maruziyet sonucu oluşan: Hipoksi, metabolik anormallikler, myokardial iskemi, bağlı gelişen sekonder myokardial depresyondur.
- Siklik antidepressanlar, scorpion venom, kalsiyum kanal blokörleri myokardiuma direk depresandır.
- Myokard depresyonu sonucu: Kardiyak kontraktilitede , kan basıncında, EF' de azalma ve PCWP' da artma ile sonuçlanır.

PRİMER MYOKARDİAL DEPRESYON YAPAN AJANLAR

- Arsenik
- B₁-Adrenerjik reseptör antagonistleri
- Kolşisin
- Siyanid
- Siklik Antidepressanlar.
- Etanol*
- Demir, Magnezyum
- Scorpion venom
- İpeka şurubu *
- Tetradotoksin
- Tıp IA ve IC antiaritmikler.

* Kronik kullanımda kardiomyopati yaparlar.

KLİNİK

- Önce instabilmi değilmi değerlendirilir.
- Spesifik nedene odaklanılır genelde çok az vakada görülür.
- FM: Vasküler perfüzyon hızlı bir şekilde değerlendirilmeli: Mental durum, kapiller geri dolum süresi, cilt rengi ve ısı değerlendirilmeli.
- Şiddetli hipotansiyon/hipertansiyonu olanlara: İntraarteryel hat ile kanbasıncı sürekli izlenebilir.

LABORATUVAR

- **EKG:** Kardiyovasküler instabilitenin ilaç dışı nedenlere bağlı olup olmadığı hakkında(iskemik/infarktüs) ipucu verir.
- Ritim bozukluğu, bloklar, QT, QRS intervalleri değerlendirilir.
- **Göğüs Filmi:** KKY, ARDS ve hemodinamiyi etkileyen diğer durumlar hakkında bilgi verir.
- **Serum K düzeyi, kan gazı**
- **Mg, Ca:** Bakılmalı özellikle uzun QT ' de önemlidir.
- **Serum ilaç düzeyine bakılmalı**

TEDAVİ

- Öncelikle kardiyovasküler instabilite saptanmalı ve uygun tedavi edilmeli.
- Belirli toksik ajanların neden olduğu kardiyovasküler toksisitede **spesifik antidot** tedavisi uygulanır.
- **Klas IB (Fenitoin, lidokain):** Repolarizasyonu hızlandırır ve afterdepolarizasyonu baskılar..
- **Mg:** Afterdepolarizasyonu suprese eder, FazIII ikinci yarısına yeni depolarizan uyarımın gelmesini önler.
- **İndirek metabolik etkiye bağlı instabilitede:** Destek tedavisi uygulanır.

KARDİYOTOKSİNLERİN SPESİFİK ANTİDOTLARI

Ajanlar	Antidotlar
β1 adrenoreseptör antagonisti	Glukagon
Kalsiyum kanal antagonisti	Ca, Glukagon, insülin+ Dekstroz
Kardiyak glikozidler	Antidigital FAB fragmanları
Siyanid	Nitrit, tioussulfat, hidroksikobalamin
Lactrodectus venom	Antiven
Mg	Ca
K	Ca, NaHCO ₃ , insülin+dekstroz
Scorpion ven	Antiven
Na kanal blokörleri	NaHCO ₃
Kokain	β adrenerejik agonistler kontrendike
Siklik antidepressanlar	NaHCO ₃ , Mg SO ₄
Norpropoksifen	NaHCO ₃ , Naloksan
Tioridazin/Mesoridazin	o blokaj yapar.. B agonistlerden kaçın
	Nalokson, NaHCO ₃ , MgSO ₄

SONUÇ

- Kardiyotoksisitede birkaç istisna dışında standart tedavi yeterlidir.
- Spesifik toksik sendromların hızlı tanısı: Antidot vermeyi sağlar.
- Hafif kardiyovasküler bulguları olanlar, düzelene kadar gözlemlenebilir. Rekürrens veya geç etki riski yoksa taburcu
- Orta-ağır KVS bulguları olanlar veya persistan bulguları olanlar, monitörlü yatağa alınmalı.
- İstemli toksiselerde psikiyatrik değerlendirme taburcu olmadan önce yapılmalıdır.

