

- 23 yaşında bayan hasta
 - Yaklaşık 2-3 saat önce fazla miktarda ilaç almış(Vermidon®)
 - Yakınları ve eşinin ifadesine göre hasta gebe, ancak gebelik yaşı bilinmiyor
 - Hesaplamalara göre alınan miktar toksik dozda,
 - İlk müdahaleler yapılıyor
 - Antidot uygular mısınız?

- İntihara teşebbüste kadın erkek oranı 3/1 (%70.4)
- İntihara teşebbüs eden kadınların yaklaşık %2-12'si gebe
- Gebelik esnasında veya postpartum dönemdeki ölümlerin %1-5'i intihar amaçlı
- Gebelerde intihara teşebbüsün en yaygın metodu oral alım

Fizyolojik Değişiklikler-I

- Kalp debisinde artma (1-1.5 lt/dk)
- Kalp atım hızında artma (3. trimesterde 15-20 artar)
- Kan basıncı (2. trimesterde 5-10 mm Hg düşer)
- Venöz basınç (CVP değişiklikleri gösterebilir)
- EKG (T dalgalarında düzleşme / ektopik vurular)
- Kan hacmi (plazma hacmi % 30-40/eritrositlerde daha az artış)
 - Fizyolojik anemi
- Kan bileşimi lökosit/fibrinojen/pıhtılaşma faktörlerinde artma, serum albumin/protein değerlerinde azalma

Fizyolojik Değişiklikler-II

- **Solunum**

Tidal volüm/dk hacminde artma (progesteron)
hipokapni/rezidüel hacimde azalma
diyafragma elevasyonu
oksijen tüketiminde artma

- **Gastrointestinal**

Mide boşalımında uzama (aspirasyon!)
barsaklar karın üst kısmına itilmiştir

Fizyolojik Değişiklikler-III

- Üriner:
 - GFR ve renal kan akımında artma
kreatinin ve BUN yarıya düşer, glikozüri,
ürografide dilatasyon
- Endokrin:
 - Hipofiz gebelikte % 30-50 ağırlaşır
- İskelet-kas
 - Simfiz-pubis/sakroiliyak eklem aralıkları genişler
- Nörolojik :
 - Eklampsia

- Gebelik esnasında yüksek doz ilaç alımıyla ilgili birkaç noktanın sorgulanması önemli
 - Genel yaklaşımda farklı bir uygulama var mıdır
 - Alınan yüksek doz ilaçların gebe kadınlar üzerinde farklı metabolik ve farmakokinetik etki sonucu mortalite ve morbitite artma veya azalma yapıyor mu
 - Maternal toksisitenin fetus üzerinde toksisite riski varmı, varsa nedir
 - Gebelik, antidotların kullanımı için kontrendikasyon oluşturuyor mu
 - Toksisite sonucu acil erken doğum veya gebeliğin sonlandırılması gerekiyor mu.

- Gebelikte zehirlenmede, hem annede hem de fetusda başarılı sonuçların elde edilmesi
- ANNENİN EN OPTİMUM ŞARTLARDA TEDAVİ EDİLMESİNE BAĞLIDIR

- Olayı çok boyutlu düşünmek gerekiyor
- Zehirlenme sonucunda ortada
 - Bir anne
 - Bir veya daha fazla Fetüs
 - Ve birde baba var...

- Gebelik esnasındaki zehirlenmelerde en dramatik tablo konjenital malformasyonlu doğumlardır
- Doğum anomalilerinin yaklaşık %4-6'sı
 - Farmasetikal
 - Mesleksel
 - Çevresel maruziyetle ilişkilidir

- Zehirlenmeler normalde olduğu gibi gebelerde de suicidal amaçlı da olabilir.
- Bu durumda toksinin
 - Anne üzerinde direkt etkisi olacaktır
 - Fetus üzerindeki etkisi
 - Direkt olduğu gibi
 - Annede oluşan patolojik sonuçlar sonrası da etkilenme olacaktır(hipoksi, hemodinamik baskılanma vs) (en sık etkilenme)

- Zehirlenmelerin bir kısmı da gebeliği sonlandırma amaçlı yüksek dozda ilaç alımına bağlı
- Yapılan bir çalışmada
 - intihara teşebbüs eden 19 gebe kadından 9'u planlanmamış gebeliği sonlandırmak amaçlı yüksek doz ilaç aldıkları belirlenmiş
 - Yaş ortalaması 22.4+/-2.5 (17-27)
 - En sık kullanılan ilaç olarak benzodiazepinler tesbit edilmiş

Sonuç: planlanmamış ve evlilik dışı gebelikler Gebelikte yüksek doz ilaç alımı için en büyük neden

- Doğurganlık çağındaki kadınların %30-70'i gebelik esnasında en az 3 ile 10 farklı ilaç aldıkları bildirilmektedir
- En sık olarak
 - Analjezikler
 - Antipredikler
 - Antiemetikler
 - Antimikrobikler
 - Vitaminler
 - Kokain, etenol, nikotin vs

- Gebe kadınların %15-25'i yasa dışı ilaç veya madde kullanmakta
- Gebelerde alkol kullanımı %1-70'lik oranla geniş bir değişkenlik göstermektedir

- Soru
- Gebelik esnasında oluşan fizyolojik değişikliklerin alınan toksinin ve/veya ilacın dağılımını etkiler mi?.... nasıl..? Hangi düzeyde..?

- Gebelikteki fizyolojik ve psikolojik değişiklikler alınan ilaçların hem absorpsiyonunu hem de dağılımını etkilemektedir.
 - Gastrik boşalmadaki gecikme, gastrointestinal motilitede azalma ve uzamış geçiş zamanı....
 - Deri ve mukoz membranlardaki artan kan miktarı...
 - Azalan AC rezidüel volüm ve artan tital volüm....

- Plazma albümin seviyelerindeki azalma ve gebeliğin geç dönemlerindeki azalmış hepatik biotransformasyon
 - serbest ilaç ve toksinin artmasına neden olacaktır
- Plazma ve extrasellüler sıvı miktarındaki artışlara ilaveten artmış yağ depoları
 - daha büyük miktarlarda ilaç dağılımını tetikleyecektir.
- Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyondaki artış
 - eliminasyonun daha hızlı olmasına katkıda bulunacaktır
- Gebelik boyunca artan kardiyak output ile birlikte plasenta kan akımında dereceli olarak artış...

- Bu dönemde birbirini etkileyen bu dinamiklerden dolayı ilaçların ve toksinlerin net etkilerini söylemek oldukça zordur.
- Lityum, gentamisin, karbamezepin gibi birçok ilaç tedavi amaçlı kullanılacaksa gebelik esnasında dozlar azaltılmalıdır.
- Retinal malformasyon yapan retinoik asit gibi ilaçların yağda depolanabileceği düşünülerek gebelik durumu bu ilaçlar kesildikten yaklaşık bir yıl sonra olmalıdır

- Soru
- Alınan ilaçların fetüs üzerindeki etkileri nasıldır?

- Gebelik boyunca plasentanın hacmi ve fonksiyonları değişmektedir
- Anneden fetüse plasenta yolu ile geçiş bir kaç şekilde olmaktadır
 - Pasif diffüzyonel geçiş
 - İyonizasyon yoluyla geçiş
 - Kan pH değişikliği yoluyla geçiş vs...

Fetüs üzerinde ilaçların teratojenik safhaları

- Fertilize ovumun implantasyon öncesi toksinlere dirençli olduğu düşünülür
 - Ancak bu ilaçlar fallopiyan ve uterin sekresyonları etkileyerek embiryonun imlantasyonunu önler
 - Spontan abortuslara ve/veya gebelik belirlenmeden önceki düşüklere neden olur

- Organogenesis embriyonik yapı gelişiminin 18 ile 60 günleri arasında vuku bulmaktadır
- Genitoüriner ve kraniyofasiyal anomaliler daha geç dönemlerde oluşabilse de asıl büyük boyutlu malformasyonlar genellikle 36. günden önce oluşmaktadır

İnsan gelişimindeki kritik periyotlar

Zigotun blnms, implantasyon	Embriyonun yaşı(hafta)					Fetal peryod(hafta)				
12	3	4	5	6	7	8	9	16	20-36	38
Prenatal ölüm	Major konjenital anomaliler					Fonksiyonel defekt ve/veya minör konjenital				
	kırmızı					anomaliler mavi				
Teretojenlerin etkisiz olduğu dönem	SSS									
	kalp									
		Üst extr								
		göz								
		Alt extr								
					diş					
					damak					
					Dış genital					
		kulak								

- Bazı ilaçlar embriyonik peryotta letal ve teratojenik iken, fetal peryotta tümör başlangıcına sebep olabilir (etilnitrourea Gebe ratlara yapılmış)
- Fetal peryod esnasında organların fonksiyonel matürlerindeki büyüme ve farklılaşmadan dolayı, bu dönemde sigara gibi maddelere maruziyet organlarda büyüme retardasyonlarına neden olmaktadır
- Fetal peryodun bir başka gerçeği karsinogenesisin başlangıcı olmasıdır
 - Bu dönemdeki önemli replikasyonlar ve proliferasyonlar toksik maruziyetler sonrası tümör proliferasyonuna sebep olabilir

Hastanın Değerlendirilmesi

- ABC ve ONDTF
- Hikaye
- Toksikolojik Fizik Muayene
 - Vital Bulgular
 - Fizik Muayene
 - Toksik Sendromlar
 - Komplikasyonların Değerlendirilmesi
 - Altta Yatan Hastalıkların Değerlendirilmesi

ABC ve ONDTF

- *A – B – C*
- Ciddi mental durum değişikliği...koma
 - *O*ksijen
 - *N*aloxone 1-2 mg IV, 0.01 mg/kg IV
 - *D*extrose 50 mL %50, 1 gr/kg %10-25 IV
 - *T*hiamine 100 mg IV
 - *F*lumazenil 0.2 mg IV 30 sn – max. 3 mg

Hikaye

- Güvenilir hikaye...
- Aile, arkadaş, polis...
 - Hastanın bulunduğu ortam...
- Önemli Sorular
 - Ne?
 - Ne kadar?
 - Ne zaman?
 - Nasıl?
 - Kaç kişi maruz kaldı?
 - Niçin?
 - Ek madde alımı var mı?

Acil Serviste...

- Dekontaminasyon
- Destek tedavisi
- Antidot uygulaması
- Tanısal çalışmalar
- Kesin tedavi yaklaşımları
- Yatış / Taburcu

Dekontaminasyon

- Yüzeyel
- Göz
- Gastrointestinal
 - Gastrik Boşaltma
 - Toksinin Adsorbsiyonu
 - Barsak Lümeni İrrigasyonu
 - Eliminasyonun Artırılması

Yüzeyel Dekontaminasyon

- Önce kendinizi koruyun
- Dekontaminasyon odası...
- Elbiseleri uzaklaştır
- Çeşme suyu, Deri

Gastrointestinal Dekontaminasyon

- Potansiyel yarar ve zararları...
- Seçenekler
 - Mideden toksik maddenin alınması
 - Toksik maddenin GI alanda bağlanması
 - Tüm barsak irrigasyonu
 - Toksik maddenin GI ortamdan uzaklaştırılması
- Hangi yöntem
 - Toksinin tipi
 - Zaman
 - Hastanın klinik durumu
 - Hekim ve hastane koşulları

Gastrik Boşaltma

- Mide Lavajı
 - 1 saat içinde
 - Sol yan dekübitüs pozisyonu (hipotansiyon gebelerde ciddi problem, sistemik venöz dönüşün yetersizliği ile sonuçlanan supin hipotansiyon önlenmeli)
 - 36-40 F, 20 F??
 - Çene-Xiphoid arası
 - Oda sıcaklığındaki su
 - %36-56 madde çıkarılabiliyor
 - Çıkarmadan önce aktif kömür...
 - Antikolinerjik ajanlarla zehirlenmede mide boşalması gecikeceğinden daha sonraki saatlerde de uygulanabilir
- Kusturma
 - *Meşhur* ipeka şurubu
 - Hastane ortamında kullanımı sınırlı
 - 1-12 yaşta 15 mL, erişkinlerde 30 mL

Gastrointestinal Dekontaminasyon

- Gastrik boşaltma
 - Akut zehirlenmelerin erken yönetiminde en önemli adım.....
 - Kusturma *genel yaklaşımda hastane şartlarında nadir olmakla birlikte intratrosik ve intraabdominal basıncı artırdığı için gebelerde uygulanması rölatif kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır*
 - Bu durumda en iyi yöntem mide lavajı uygulamasıdır

Gastrointestinal Dekontaminasyon

- Tüm barsak irrigasyonu
 - Özel durumlarda rahatlıkla uygulanabilir(demir int.)
 - Gebelikte de rahatlıkla bu durumlarda tüm barsak irrigasyonu kullanılabilir
- Toksik maddenin GI alanda bağlanması
 - Aktif Kömür
 - En uygun ajan
 - Etkisi hızlı
 - Su, M. suyu, NG
 - Doz 1 gr/kg olarak

Gastrointestinal Dekontaminasyon

- Aktif Kömür
 - Gebelikte uygulanmasında herhangi bir kontraindikasyon yoktur.

Atidot kullanımı

- Geblikte antidot kullanımda genel yaklaşım gebe annenin sağlığını ve hayatını korumaya yönelik olmalıdır.
- Literatürde gebelikte kullanılan antidot tedavisinin fetüs üzerinde olumsuz bir etkisi rapor edilmemiştir
- Aksine antidot kullanımında çekimser kalınması hem annenin hem de fetüsün ölümüne neden olduğu rapor edilmiştir.

- Cevap
 - Delillerin çoğunluğu gebelik esnasında NAC'ın etkili ve güvenli olduğu yönünde...
 - Bir ovine modelinde, tek doz NAC uygulaması sonrası fetal NAC miktarı maternal seviyenin ancak %1-5 ine ulaşılabilmiş
 - Ancak bu sonuç insan modellerinde daha iyi noktalarda olduğu bilinmekte*

*Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, et al: Placental transfer of Nacetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 35:447, 1997.

- İki seri çalışma
 - İlk üç ay içinde yüksek doz asetaminofen alan 33 gebe kadından 8 inde alımdan sonraki iki hafta içinde düşük oluşmuş
 - Son üç ay içerisinde yüksek dozda asetaminofen alan 35 gebe kadının 5 inde erken doğum birinde ise ölü doğum meydana gelmiş...

● Sonuçta

- NAC insanlarda asla fetal malformasyonlara sebep olmaz
- Dahası, özellikle ilk 3 ay içinde asetaminofen zehirlenmelerinde NAC'ın geciktirilmesi fetal malformasyonlara ve fetal ölümlere yol açabilir**
- Yine asetaminofen yüksek alımlarında günler ve/veya haftalar sonrasında düşükler olabileceği konusunda **TABURCULUK ESNASINDA** dikkatli olunmalıdır

TEŞEKKÜRLER

SORULAR
KATKILAR