İLAÇ ZEHİRLENMELERİ

Doç. Dr. Arzu Denizbaşı

Tanı Kriterleri

Zehirlenme öyküsü

Klinik bulgular (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, başağrısı, başdönmesi, çift görme, ağızda kuruma veya aşırı tükürük salgısı, uykuya eğilim, duyu veya motor gücünde kayıp, nöbet, koma, dolaşım veya solunum yetmezliği, kanama veya pıhtılaşma bozuklukları, siyanoz, anormal solunum paternleri, koma)

Laboratuvar bulguları (Kanda anormal ilaç düzeyleri, karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, periferik yaymada anormal hücre tipleri, kan gazında anormal bulgular, pıhtılaşma veya kanama testlerinde bozukluk)

Klinik Bulgular:

Fizik bakıda öncelikle tansiyon, nabız, ateş, solunum sayısı gibi hayati bulgular değerlendirilmelidir. Ardından otonom sinir sisteminin etkilediği cilt ve mukozalar, pupillalar, üriner sistem ve gastrointestinal sistem, akciğerler gibi organ ve sistemler dikkatlice ele alınmalı, bilinç durumu ve reflekslerin değerlendirilmesini içeren nörolojik muayene yapılmalıdır. Fizik bakı tamamlandıktan sonra hastanın durumunun herhangi bir toksik sendroma uyup uymadığının karşılaştırılması yapılmalıdır (Tablo 1).

Laboratuvar:

Toksikolojik tarama: Özellikle adli vakalarda ve klinik olarak bir sonuca ulaşılamadığı durumlarda yapılmalıdır. Hem tanı hem de metabolik yan etkilerin saptanabilmesi için önemlidir.

Biyokimyasal tetkikler: Glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kan gazı, anyon açığı, osmolal açık.

Radyolojik tetkikler: İnhalasyon yoluyla intoksikasyonlarda ve opiod zehirlenmelerinde ARDS tablosu tespiti için akciğer grafisi gerekmektedir.

Ağır metaller, iyotlu maddeler, potasyum tuzları, kalsiyumlu maddeler, lityum, fenotiyazinler, enterik kaplı tabletler ve salisilatlarla oluşan zehirlenmelerde batın grafisi faydalı olur.

Zehirlenmiş Hastaya Acil Yaklaşım:

- Zehirlenme şüphesiyle getirilen hastanın uygun ve süratli bir şekilde değerlendirilip tedavisine başlanması oldukça önemlidir.
- ABC sağlanması (Glaskow koma skalası 8'in altında olan hastalara endotrakeal entübasyon). Temel yaşam desteği ve ileri kardiyak yaşam desteği tedavide esastır.
- Hastanın dekontaminasyonu: Elbiselerin tamamen çıkartılarak hastanın temizlenmesi standart yaklaşımdır. Hastanın vücut kıvrımları muhtemel bir kimyasal maddenin saklanması veya birikmesi açısından kontrol edilir.
- Hemodinaminin düzenlenmesi (EKG monitorizasyon, CVP)
- Kan basıncı, nabız, rektal ısı ve oksijen saturasyonu gibi vital bulguların tespiti ve takibi.
- İkincil muayene: ilk değerlendirme ve stabilizasyonu tamamlandıktan sonra ayrıntılı tıbbi öykü alınıp, fizik bakı yapılmalı ve laboratuvar testleri değerlendirilmelidir. Eş zamanlı olarak da zehirlenmiş hastalara yönelik genel tedavi ilkeleri uygulanmaya başlanmalıdır.

Genel Tedavi İlkeleri:

Temel ve ileri yaşam desteğinin sağlanması
Zehirin emiliminin engellenmesini
Vücuttan atılımının arttırılması
Özgün antidot uygulanması
Maruz kalmanın önlenmesini kapsar.

Acil tedavide zehiri uzaklaştırmak ve etkisini azaltmak için aşağıdaki hangi yöntemin seçileceği alınan zehire, zamana, hastanın klinik durumuna ve klinisyenin yetkinliğine bağlıdır. Aynı anda birden fazla yöntem kullanılması gerekebilir.

1. Gastrointestinal sistemden mekanik uzaklaştırma:

Kusturma; evde veya hastanede zehirli madde içildikten sonraki ilk yarım saat içinde ipeka şurubu içirilerek uygulanan emilimi engelleme yöntemidir. Ülkemizde ipeka şurubu olmadığı için rutin olarak kullanımı yapılamamaktadır.

İpeka şurubu ağız yoluyla verilen ve kusmayı 15-20 dakika içinde başlatan bir ilaçtır. Alkali veya asid içeren kostiklerle zehirlenmelerde, kusmuş olanlarda, 6 aydan küçük çocuklarda, koma, stupor veya deliryum halinde, öğürme refleksi kaybolanlarda, pıhtılaşma bozukluğu olanlarda kusturma sakıncalıdır.
Mide Yıkanması; mide yıkaması temel olarak hasta sol yan dekübit pozisyondayken erişkinde 36-44 F, çocuklarda 22-24 F tüple yapılmalıdır. Bu tüpler rutin olarak uygulanan ince nazogastrik tüplerden çok farklıdır. Bu metod rutin olarak her hastaya uygulanmamalıdır. Yaşamı tehdit eden dozda ilaç almış veya semptomatik hastalarda ilacın alımından sonra bir saat içinde etkili olabileceği bilinmektedir. Geç emilen ilaçlar, aktif kömür ilacı bağlamıyorsa veya barsak sesleri yoksa daha geç başvuran hastalarda da mide lavajının etkin olabileceği düşünülebilir.
Tüm Barsak İrrigasyonu; polietilen glikol elektrolitlavaj solüsyonunun (PEGELS) ağız yoluyla veya nazogastrik sonda aracılığıyla 500 ml/saat olacak şekilde ve rektumdan temiz sıvı gelinceye kadar verilerek yapılan mekanik bir temizleme yöntemidir. Geç salınımlı ilaçlar, demir, lityum ve kurşun gibi aktif kömürün bağlayamadığı zehirlerle zehirlenmelerde etkili olduğu bildirilmektedir.
2. Kimyasal bağlayıcı etkenler yardımıyla zehirli etmenin uzaklaştırılması
Aktif Kömür; yüksek yüzey alanıyla zehiri bağlayıp emilimini azaltarak istenmeyen etkileri azaltmaktır. İyonik tuzlar veya küçük polar kutuplu molekülleri bağlama kapasitesi azdır. Su içinde akışkan çamur kıvamına getirilerek erişkinde 80-100 gr, çocuklarda 12 gr/kg ağız yoluyla veya nazogastrik sondayla verilir. Alınan zehirin miktarı biliniyorsa kömür/zehir oranı: 10/1 olmalıdır. Aktif kömür, zehirin enterohepatik dolaşımını kesintiye uğratmak ve gastrointestinal sistemden emilmeye devam eden bazı etkenlerin uzaklaştırılmasını arttırmak amacıyla trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, teofilin, benzodiazepin, fenobarbital, fenitoin, salisilat, digoksin, kinin zehirlenmelerinde tekrarlayan dozlarda verilebilir.
Kolestiramin; anyon değiştirici bir reçine olan kolestiramin kalp glikozitlerinden dijitoksinin ortadan kaldırılmasını arttırır. Ayrıca aspirin, parasetamol gibi zayıf asidik ilaçları bağlayarak emilimini azaltır.
Katartik ilaçlar; magnezyum sülfat, magnezyum sitrat, sorbitol gibi katartikler denemiştir ancak kolayca sıvıelektrolit denge bozukluğuna sebep olduklarından çocuklar ve yaşlılarda önerilmez.
3. Atılımın kolaylaştırılması
Zorlu Diürez; böbrek yoluyla atılan maddelerle olan zehirlenmelerde hastaların

idrar çıkarması arttırılarak zehirin vücuttan atılımı hızlandırılabilir. Bu işleme zorlu diürez denir. Bunun için hastaya günlük sıvı ihtiyacından daha fazla sıvı yüklenir ve normalde 0.52 ml/kg/saat olan idrar miktarı 38 ml/kg/saate çıkarılır. Zorlu diürezin başarılı olabilmesi için ilacın büyük oranda böbreklerden değişmeden atılması, plazma proteinlerine bağlanma oranlarının yüksek olmaması ve dağılım hacminin düşük olması gibi bazı farmakokinetik özellikleri içermesi gerekmektedir. **İdrarın alkalinizasyonu;** salisilat, fenobarbütal gibi zayıf asit özellikteki ilaçlarla zehirlenmelerde 12 mEq/kg $NaHCO_3$ vererek idrar pH'sını alkalileştirip iyon tuzağı mekanizmasıyla bu ilaçların atılımı arttırılır. Komplikasyonları konjestif kalp yetmezliği, akciğer ödemi, metabolik asidoz ve hipokalemidir.

Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon; uygulanan yöntem zehirin böbrekten atılımını % 30 veya daha fazla oranda arttırıyorsa önem taşımaktadır. Hemodiyaliz lityum, aminofilin, teoşlin, etilen glikol, asetil salisilik asit, metanol ve etanol zehirlenmelerinde; hemoperfüzyonu ise aminofilin, teofilin, uzun etkili barbitüratlar ve karbamazepin zehirlenmelerinde önerilmektedir.

4. Antidot Uygulanması

Zehirlerin etkilerini önleyen veya ortadan kaldıran kimyasal veya fizyolojik antagonistlere antidot denir. Antidotlar yerinde kullanıldığında zehirlenen hastanın tedavisinde hayat kurtarıcı olabilirler (Tablo 2).

Tablo 1. Bazı toksik sendromlarda görülen bulgu ve belirtiler (toksidromlar)

Toksik sendromlar	Temsil eden bazı ajanlar	Sık görülen belirti ve bulgular
Antikolinerjik Sendrom	Trisiklik antidepresanlar, atropin, antihistaminler, nöroleptikler, Mantar	Bilinç değişikliği, kuru deri ve mukozalar, hipertermi, midriasis, kaşikardi, idrar retansiyonu
Kolinerjik Sendrom (Muskarinik)	Organofosfatlar, Karbomatlar, Mantar, Şzostigmin	Miyosis, bradikardi, salivasyon, lakrimasyon, defekasyon, ürinasyon , fasikulasyonlar, kusma
Kolinerjik Sendrom (Nikotinik)	Karbamat, Nikotin	Taşikardi, hipertansiyon, karın ağrısı
Opioid	Eroin, Morfin, Fentanil, Metadon, Difenoksilat	Sedasyon, miyosis, hipotermi, bradikardi, solunum baskılanması
Salisilatlar	Aspirin	Bilinç değişikliği, kulak çınlaması, taşipne, taşikardi, solunumsal alkaloz, metabolik asidoz
Sempatomimetik Sendrom	Kokain, Amfetamin, Kafein, Efedrin, Teofilin	Ajitasyon, midriyasis, terleme, taşikardi, ateş, hipertansiyon
Serotoninerjik Sendrom	Meperidin, SSRI, MAO-I	Bilinç değişikliği, ateş, refleks artışı, artmış kos tonusu

Tablo 2. Bazı zehirlenmelerde kullanılan antidotların dozu ve uygulama şekli.

İlaç	Antidotları	Antidotun dozları
Benzodiyazepinler	Flumazenil	Çocuk yükleme: 0,01 mg/kg i.v (max:0,2mg) 1 dk arayla İnfüzyon: 0,005/0,01mg/kg/saat Erişkin yükleme: 0,2 mg/kg i.v (30 saniye içinde) 1dk arayla 0,5 mg tekrarlanabilir. Maksimum toplam doz: 3mg
Beta bloker, kalsiyum kanal blokeri	Glukagon	Yükleme: 0,05 mg/kg (3-5mg) i.v İdame: 0,07mg/kg/saat (5mg/saat)
Etilen glikol, Metanol	Etanol	Yükleme: 10 ml/kg, %10 Etanol %5 dekstroz içinde 30 dak. i.v / PO/NG İdame: 1-2 ml/kg/saat
Etilen glikol, Metanol	Fomepizol	Yükleme:15mg/kg 30 dk İdame:10mg/kg 12 satte bir 4 doz, metanol/etilen glikol düzeyi 20 mg/dl altına düşene kadar 15 mg/kg
Organik fosforlu insektisitler	Atropin	Çocuk: 0,02 mg/kg i.v 5-10 dk'da bir Erişkin:1-2 mg i.v bronşiyal sekresyonlar kuruyana kadar tekrarlanabilir.
Organik fosforlu insektisitler	Pralidoksim	Çocuk yükleme: 25-50mg/kg i.v İnfüzyon hızı 4mg/kg/dk'yı geçmeyecek İdame: %1 solusyon 5-10mg/kg/saat i.v Erişkin yükleme: 1-2gr i.v İdame:200-500mg/saat
Opioidler	Naloksan	Çocuk:Erişkinle aynı Erişkin:0,4-2mg i.v 2-3 dk arayla tekrarlanabilir. Toplam doz: 10-15 mg
Parasetamol	N-Asetilsistein	Yükleme:140mg/kg İdame: 70mg/kg 4 saatte bir 17 kez Toplam doz:1330mg/kg 72 saat
Siyanür	Siyanür antidot kiti	Amil nitrat:Bir ampul kırılarak 30sn/dk inhalasyon Sodyum nitrit: %310ml İV 3-5 dk Sodyum tiyosülfat:12,5gr (%25 50ml) 2,5-5 ml/dk

Takip ve Tedavi

Hemodinaminin bozulduğu tüm toksik tablolarda mümkünse yoğun bakım şartlarında sıvı ve elektrolit tedavisi gerekmektedir. Dolaşım ve perfüzyonunun devamlılığın sağlanması için agresif sıvı tedavisiyle solunum desteği uygulanmalıdır. Genel olarak bu hastaların ilk 24 saat müşahade altında kalması ve sonra gerekirse ileri tedavi için ilgili servislere yatırılması uygundur.

Kaynaklar:

1- Eray O, Tunçok Y. Zehirlenen hastaya yaklaşım: Akut zehirlenmelerde hastaya acil yaklaşımda yenilikler. T Klin Farmakoloji, 1:36-40, 2003.

2- Goldfrank LR, et al. Principles of managingthe posioned and overdosed patient. An overview. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th edition, USA, The McGraw-Hill Companies, 37-39, 2002.

3- Hack JB, Hoffman RS. General Management of Poisoned Patients. Emergency Medicine. Tintinalli J E,Kelen D G. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Comp, 151:1057-1063, 2000.

4- Linden CH, Burns JM. Poisoning and drug overdosage. The 16th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds. Harrison TR, et. al.). McGraw-Hill, USA, 377:2581-2593, 2006.

5- Krenzelok E, Vale A.Position statements: gut decontamination. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol. 35:695-786, 1997.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ