

# Trisiklik Antidepresanlar ile Zehirlenmelerde Tedavi Yaklaşımları

## Treatment Approaches in Tricyclic Antidepressant Poisoning: Review

Dr. Gönül ŞAHİN,<sup>a</sup>  
Dr. Belma GİRAY<sup>a</sup>  
Pınar ERKEKOĞLU,<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Farmasötik Toksikoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.07.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 05.12.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Gönül ŞAHİN  
Hacettepe Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara  
TÜRKİYE/TURKEY  
gsahin@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** 1950'lerin sonundan 1980'lerin sonuna dek trisiklik antidepresanlar (TSA'lar), psikiyatrik rahatsızlıklar için yaygın olarak reçetelenmişlerdir. Her ne kadar selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) depresyonun önlenmesinde ilk sırada yer alsalar da, TSA'lar hala depresyon, nöropatik ağrı, gece işemesi, panik bozukluk ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (ADHD) ve obsesif-kompulsif bozuklukta kullanılmaktadırlar. Bu ilaçların yüksek dozda alınmalarının önemli boyutlarda morbidite ve mortalite nedeni olduğu bilinmektedir. Toksikiteyi artıran faktörler arasında yaş, kardiyak durum ve bunlarla birlikte diğer ilaçların kullanımı sayılabilir. TSA'ların kasıtlı veya kazara yüksek dozlarda alınmaları sonucu klinikte sıklıkla zehirlenmelere rastlanmaktadır ve nörolojik, kardiyak ve antikolinerjik belirtilerle kendini gösteren bir zehirlenme tablosu gözlenmektedir. Tanısal değerlendirme için EKG'deki değişikliklerden yararlanılır. Serum TSA düzeyleri tedavinin seyrinin belirlenmesine katkıda bulunamaz. TSA zehirlenmelerinde mortalite çok yüksek olduğu için acil olarak tedaviye başlanılmalıdır. TSA zehirlenmesi için ayrıntılı değerlendirme yapmaya gereksinim vardır ve öncelikli tıbbi tedavi hava yolu açılması, oksijen verilmesi, gastrointestinal dekontaminasyon, dolaşımın sağlanması (kalpte ileti bozukluklarının ve hipotansiyonun önlenmesi) ve nöbetlerin önlenmesi ile gerçekleştirilir. Her ne kadar TSA'ların bir antidotu olmasa da, sodyum bikarbonatın ventriküler aritmilerin ve hipotansiyonun önlenmesi ve metabolik asidozun düzeltilmesinde etkin olduğu gösterilmiştir. TSA zehirlenmesinde nörolojik ve antikolinerjik etkileri önlemek için farklı ilaçlarla çeşitli tedavi yöntemleri önerilmiştir. Tedavi hastanın durumuna göre bireyselleştirilerek uygulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Trisiklik antidepresanlar; doz aşımı; acil tedavi

**ABSTRACT** From the late 1950s to the late 1980s, tricyclic antidepressants (TCAs) were prescribed extensively for the treatment of a wide range of psychiatric disorders. Although selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have become first-line therapy in the management of depression, TCAs are still used in depression, neuropathic pain, nocturnal enuresis, panic disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder. The severe morbidity and mortality associated with the overdoses of these drugs is well documented. Factors that increase the risk of toxicity include advancing age, cardiac status, and concomitant use of other drugs. Intoxication due to overdoses of TCA intentionally or accidentally is frequently encountered in the clinic and the features include neurological, cardiac and anticholinergic signs. For diagnostic evaluation, electrocardiographic changes are used while serum TCA levels do not help to guide the therapy. As the mortality rate of TCA poisoning is very high, emergent management must be facilitated. Management of TCA intoxication includes detailed assessment and primary medical treatment requires airway supply, oxygen administration, gastrointestinal decontamination, providing proper circulation (overcoming cardiac conduction disturbances and hypotension) and preventing seizures. Though there is no real antidote for TCAs, sodium bicarbonate was shown to be effective in preventing ventricular arrhythmias and hypotension, and resolving metabolic acidosis. Several treatment strategies with different agents in TCA intoxication were proposed in the prevention of neurological and anticholinergic effects. Therapy must be individualized mostly according to the condition of the patient.

**Key Words:** Antidepressive agents, tricyclic; overdose; emergency treatment

**T**risiklik antidepresanlar (TSA) isimlerini üç benzen halkalı yapılarından alan, nörotransmitter (serotonin ve noradrenalin) geriliminin negatif allosterik modülatörleri olarak terapötik etkilerini gösteren ve yeni tedavi rejimlerin uygulanmaya başlamasından önce depresyon tedavisinde en sık kullanılmış olan antidepresanlardır.<sup>1,2</sup> Bugün kimyasal olarak “trisiklik” ifadesi çok uygun değildir; çünkü bu grubun içerisinde “monosiklik”, “bisiklik” ve “tetrasiklik” yapıda olanlar da vardır. TSA’ların her ne kadar özellikle yaşlı popülasyonda tolere edilebilirlikleri sorgulansa da, günümüzde hala SSRI’lardan sonra en sık reçetelenen antidepresan grubudur.<sup>3</sup> Oluşturdukları biyokimyasal blok daha ilk dozla başlarken, etkilerinin görülmesi için 2-3 hafta gerekir.<sup>4</sup>

TSA’lar ile zehirlenme, morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Özellikle çocukların ve adolesanların kazayla veya intihar amaçlı bu ilaçlarla zehirlendikleri bilinmektedir. TSA’larla görülen ölüm olgularının en sık olarak dotiepin ve amitriptilinle meydana geldiği bildirilmektedir.<sup>5,6</sup> TSA’lar İngiltere’de SSRI’lardan sonra en çok reçetelenen antidepresanlardır ve özellikle kadınlarda, 31-45 yaş arasında daha sık tercih edilmektedirler. İngiltere’de her yıl ortalama 268 kişinin TSA zehirlenmesinden öldüğü bildirilmektedir ve intihar amacıyla ilaç alımlarında tek başına TSA’larla zehirlenme oranı %5.5; diğer ilaçlarla kombine halde TSA alım oranı yaklaşık %9.6 olarak verilmektedir.<sup>7-9</sup> TSA’lar A.B.D.’de de SSRI’lardan sonra en çok reçetelenen antidepresanlardır ve 2003 yılındaki Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği’nin raporuna göre TSA ile zehirlenen 12710 kişiden 73’ünde ölüm görülmüştür. A.B.D.’de görülen TSA zehirlenmelerinin %64.7’sinde hastanın hastaneye yatırılması gerekmektedir.<sup>10</sup> Ülkemizde yetişkinlerde görülen zehirlenmelerin birinci sırasında antidepresanlar bulunmaktadır.<sup>11</sup> Çocuklarda ise, TSA zehirlenmeleri analjeziklerden sonra ikinci sırayı almaktadır.<sup>12</sup> Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Danışma Merkezi bilgilerine göre, 2000-2005 yılları arasında yapılan toplam başvuruların yüzde 56’sını çocuk zehirlenmeleri oluşturmaktadır. Ülkemizde çocuk-

larda başta amitriptilin olmak üzere TSA’lar, ağrı kesici ateş düşürücüler ve allerji tedavisinde kullanılan ilaçlar en sık görülen zehirlenme nedenidir.<sup>13-15</sup>

## FARMAKOKİNETİK VE TOKSİKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

TSA’lar, hızlı bir şekilde (2 saat içinde) gastrointestinal kanaldan emilir ve genelde maksimum plazma konsantrasyonuna 2-6 saatte ulaşırlar. Plazma yarı ömürleri 24 saatten daha uzundur (25-81 saat).<sup>16</sup> Yüksek doz alımlarda ise metabolik yolak doygunluğa ulaşır. Örneğin amitriptilinin yarı ömrü 24-48 saat arasında değişmektedir; yüksek doz alımlarda ise bu süre 96-100 saate dek uzayabilir. Asidozdaki bir hastada serbest TSA düzeyleri 9 kat artabilir.<sup>16-18</sup> Emilimi takiben ilk geçiş etkisine uğrarlar. İlk geçiş etkisi’nin görülme oranı TSA’lar arasında önemli bir farklılık gösterir. Genelde bu etki %50 iken, doksepin için %87’lere çıkabilir; en düşük klerensi olan prototriptilin için ise %10-25 kadar düşük olabilir.<sup>16</sup>

Dağılım hacimleri (Vd) çok büyüktür. Doku dağılımları, yağda çözünürlükleri (noniyonize durumda yüksektir) ve farklı pH’larda disosiasyonları (düşük pH’larda iyonize halde bulunurlar ve bu durum dokuya girişlerini azaltır) olmak üzere iki faktöre bağlıdır. Karaciğerde metabolize edildikten sonra günlük dozlarının %5’i safraya atılır. Diğer %5-16’sı ise gastrik sıvılara atılır. Hem gastrik sıvılara atılan hem de safraya atılan TSA’lar ince bağırsaktan enterohepatik siklusa girerek reabsorbe olur. Karaciğerdeki metabolizmalarından sonra farmakolojik olarak aktif olan metabolitleri hepatik glukuronidasyona uğrar ve böbreklerden atılırlar. kan-beyin engelini aşamayan metabolitler farmakolojik olarak inaktif kabul edilirler.<sup>16,19</sup>

Gastrik dilatasyon, asit midede iyonize şekle geçmeleri ve gastrik boşalmanın inhibisyonu nedeniyle gastrointestinal absorpsiyonları gecikir, belirgin olarak enterohepatik resirkülasyonları ve eliminasyonları uzar. Eğer solunum depresyonu gelişmiş ve asidoz ortaya çıkmışsa, bağlanmamış ilaç fraksiyonu artar; çünkü asidoz bu ilaçların proteine bağlanmalarını azaltmaktadır. pH= 7.5’te ilaçların %98’i proteine bağlı olarak bulunurken,

pH= 6.7'de ilaçların sadece %82'si proteine bağlı olarak bulunur.<sup>16,19</sup>

## TOKSİK DOZ

Terapötik pencereleri dar olan ve hızlı sodyum kanalı blokajı yaparak hayatı tehdit eden aritmilere neden olan TSA'lar için terapötik kan düzeyleri 50-170 ng/mL arasında değişmektedir.<sup>20,21</sup> TSA zehirlenmelerinde hastanın yaşı, kardiyak durumu ve başka ilaçları kullanıp kullanmaması önemlidir. Çocuklarda amitriptilin ve imipramin için toksisite belirtilerinin görülmesi 3 mg/kg dozda başlar. Amitriptilin için ciddi toksisite için eşik değer 8 mg/kg'dır. Çocuklarda amitriptilin ile ölümün görüldüğü en düşük doz 15 mg/kg'dır. Çocuklarda imipramin ile komanın görüldüğü en düşük doz 3 mg/kg ve konvülsiyonların görüldüğü en düşük doz 7.5 mg/kg'dır.<sup>22</sup> Yetişkinlerde öldürücü doz oldukça değişkendir; 10-30 mg/kg arasında değişir. 10 g amitriptilin alıp yaşayan hastalara da rastlanmıştır. Amitriptilin ile hafif toksisitenin görüldüğü en düşük doz 50 mg'dır; ciddi toksistenin görüldüğü en düşük doz ise 300 mg'dır. İmipramin ile ise, hafif toksisitenin görüldüğü en düşük doz 100 mg'dır; ciddi toksisitenin görüldüğü en düşük doz ise 200 mg'dır. TSA'ların yüksek dozlarına maruz kalan kişilerde yapılan postmortem çalışmalarda 1000 ng/mL ve üzeri serum konsantrasyonlarında belirgin kardiyotoksisite ve mortalitenin gözlemlendiği rapor edilmiştir.<sup>19,20,22</sup>

## KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde hastada ilk olarak bir huzursuzluk hissi belirir ve aşırı bir heyecan oluşur. Göz bebeklerinde büyüme, taşikardi, idrar retansiyonu bu belirtileri izler. Kan basıncında yükselme ve vücut ısısında artış da bazı hastalarda görülebilir. EKG'de QRS zamanının >100 msn olması tipik zehirlenme belirtisidir; ancak popülasyonun %25'inde QRS zamanı >100 msn olduğu için bazen yanılma olabilir. Hastada ilaç zehirlenmesinden şüpheleniliyorsa QRS zamanının 140 msn'i geçmesi sıklıkla TSA zehirlenmesini düşündürür. QRS zamanının 200 msn'e eşit

veya büyük olması ise, 1000 ng/mL TSA serum konsantrasyonlarını belirtir. Bu durum ise, aritmi, nöbet, hipotansiyon, koma, kardiyak arrest gibi belirtileriyle karakterizedir. Sinüs taşikardisi TSA zehirlenmelerinde en yaygın bilinen belirti kabul edilir ve bunu sağ aks sapması, intraventriküler iletim bozukluklarına bağlı repolarizasyon bozuklukları (sağ veya sol dal demet blokları), ventriküler aritmiler, atriyoventriküler (AV) iletim defektleri, AV blokla beraber derin bradikardi ve kardiyak arrest izleyebilir.<sup>20,23</sup> Kardiyotoksisiteyi tonik-klonik nöbetler veya distoni izler. Yüksek miktarda alımlarda kardiyotoksisiteyle beraber solunum depresyonu, koma, hipoksi ve hipotansiyon ortaya çıkar. Kardiyak toksisite ve konvülsif ataklar ölüme neden olabilecek ana zehirlenme belirtileridir.<sup>21,24</sup> Çocuklarda ise, refrakter aritmilerin ani ölüm nedeni olabileceği bildirilmektedir.<sup>5</sup>

Trisiklik antidepresan zehirlenmesinin farmakolojik etki mekanizmaları:<sup>19</sup>

1. Sinir uçlarında noradrenalin geriliminin inhibisyonu
2. Doğrudan  $\alpha$ -adrenerjik blokaj
3. Miyokard üzerine membran-stabilize edici veya kinidin benzeri etkiler
4. Antikolinergik etki

Antikolinergik etkiler, SSS belirtileri ve kardiyovasküler etkiler ile karakterize yüksek doz TSA alımının zehirlenme tedavisi yoğun bakım ve özen gerektirir ve tedavi bireyselleştirilmelidir. TSA zehirlenmelerinde, literatürde fazla yer almayan ancak sıklıkla rastlanan bir diğer tablo ise yetişkin respiratuar distress sendromudur (ARDS). Bu etki TSA'ların doz-bağımlı bir şekilde akciğerlerde endotel, trombosit aktive edici faktör ve protein kinaz aktivasyonu yapmalarına bağlı olup özellikle yüksek doz amitriptilin alımlarında görülmektedir. TSA zehirlenmelerinde kardiyak bulguların izlenmesi şarttır.<sup>25,26</sup>

TSA zehirlenmelerinde gelişen klinik belirtiler Tablo 1'de görülmektedir.<sup>19,27</sup>

**TABLO 1: TSA zehirlenmelerinde gözlenen klinik belirtiler.**

Kardiyovasküler Sistem	SSS	Antikolinergik Etkiler
Sinüs taşikardisi	Sersemlik	Ağız kuruluğu
PR/QRS/QT zamanlarında uzama	Ajitasyon	Görmeye bulanıklık
ST/T dalga değişimleri	Halüsinasyonlar	Midriyazis
Kalp bloğu	Konvülsiyon	İdrar retansiyonu
Vazodilatasyon	Koma	Bağırsak seslerinin kaybolması
Hipotansiyon	Piramidal belirtiler	Pireksi
Kardiyojenik şok	Deliryum	Miyoklonik kasılma
Ventriküler fibrilasyon	Solunum depresyonu	Kuru, kırmızı deri
Asistoli	Oftalmopleji	Rijidite

## TSA ZEHİRLENMESİNİN TEDAVİSİ

### 1. Hastanın tam oksijenasyonu.<sup>20</sup>

2. Gerekli intravenöz (iv) sıvılar için damar yolu açılması.<sup>20</sup>

3. Hastada aspirasyon olup olmadığı, herhangi bir travma durumu, bilinen bir hastalığı veya TSA'larla beraber alınmış diğer bir ilaç/ilaçlar olup olmadığı araştırılıp genel bir değerlendirme yapılır.<sup>20</sup>

### 4. Hastanın EKG'si alınması.<sup>20</sup>

5. Hastanın monitorizasyonu gerçekleştirilmesi (hemogram elektrolit düzeyleri [anyon açıklığının saptanması], üriner koryonik gonadotropin [UCG] düzeyleri, arteriyel kan gazları, serum potasyum düzeyleri, renal fonksiyon testleri, glukoz ölçümü).<sup>28,29</sup>

6. Eğer aspirasyon kuşkusuna varsa veya ateş, hipotansiyon veya solunum yetmezliği varsa, akciğer grafisi çekilmelidir.<sup>28</sup>

7. Semptomatik hastalarda hızlıca endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır. Bu hem mide yıkaması uygulaması hem de komatöz hastaların hava yolunun açık olması için gereklidir. Ayrıca, aşırı sıvı yükünü ve sodyum bikarbonat tedavisini kaldırmayacak olan düşük kardiyopulmoner rezervli hastalarda hafif hiperventilasyonla beraber elektif intübasyon bu hastaların alkalileştirilmesine yardımcı olabilir.<sup>28,30</sup>

### 8. Absorpsiyonun Önlenmesi

a. İpeka şurubu ve apomorfin kesinlikle kontrendikedir; çünkü tutarıklar ve koma hemen geli-

şebilir ve bunların uygulanması aspirasyona neden olabilir.<sup>16,31</sup>

b. TSA zehirlenmesinde antikolinergik etki nedeniyle emilim gecikeceğinden mide yıkaması 6 saat içinde yapılabilir.<sup>30,31</sup> Bazı araştırmacılar ise, TSA'lar hızla emildiği için mide yıkamasının ilaç alındıktan sonra en fazla 1 saat içinde faydalı olabileceğini bildirmektedirler. Gerekli hava yolu açık tutularak mide yıkamasına hemen başlanmalıdır. Bazı durumlarda ise mide yıkaması ile tabletlerin ince bağırsağa itildiği ve ilaç absorpsiyonunun arttığı belirtilmektedir. Ayrıca TSA'larla zehirlenen hastalarda mide yıkaması hipoksi, taşikardi ve konvülsiyonlar gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.<sup>20,32</sup> Eğer hastanın durumu mide yıkamasına uygunsa, uygulamaya 5 L ile başlanmalı ve eğer sıvıda partikül şeklinde materyal varsa uygulamaya devam edilmeli, aksi takdirde kesilmelidir.<sup>31</sup>

c. Aktif kömür TSA'ların absorpsiyonunu azaltabilir. Yapılan çalışmalarda hem tek uygulama ile hem de çoklu uygulama ile aktif kömürün faydalı olabileceği belirtilmektedir. Aktif kömürün verilme zamanının önemli olup olmadığı üzerinde bir uzlaşmaya varılamamıştır. Bazı araştırmacılar aktif kömürün ilk 30 dk. içinde faydalı olabileceğini belirtirken, bazı araştırmalarda ise, 4 saat sonra bile aktif kömürün TSA absorpsiyonunu azaltmada faydalı olabileceği belirtilmektedir. Aktif kömür 1-2 g/kg dozda veya 50-60 g/250 mL suda veya sodyum sülfat (28 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/100 mL suda) veya magnezyum sitrat gibi bir katartikle verilmelidir. 2-3 doz tekrarlanabilir. İlave dozlar ilk verilen katartikler yeterli olduysa 6 saatte bir tekrar su ile veya bağır-

sak hareketleri azsa yine bir katartikle beraber verilebilir.<sup>3,31-35</sup>

### 9. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olumsuz Etkilerin Düzeltilmesi

a. *Alkalileştirme*: TSA zehirlenmelerinde kullanılmasının yararlı olabileceği ilk olarak hayvan çalışmalarıyla gösterilmiş, olgu raporlarıyla da faydası onanmıştır. Alkalileştirme tedavisinin özellikle ciddi aritmisi ve şoku olan hastalarda yararlı olduğu, fakat proflaktik alkalileştirmenin hayatı tehdit eden kardiyotoksikite yoksa herhangi bir yararının olmadığı belirtilmektedir.<sup>36</sup>

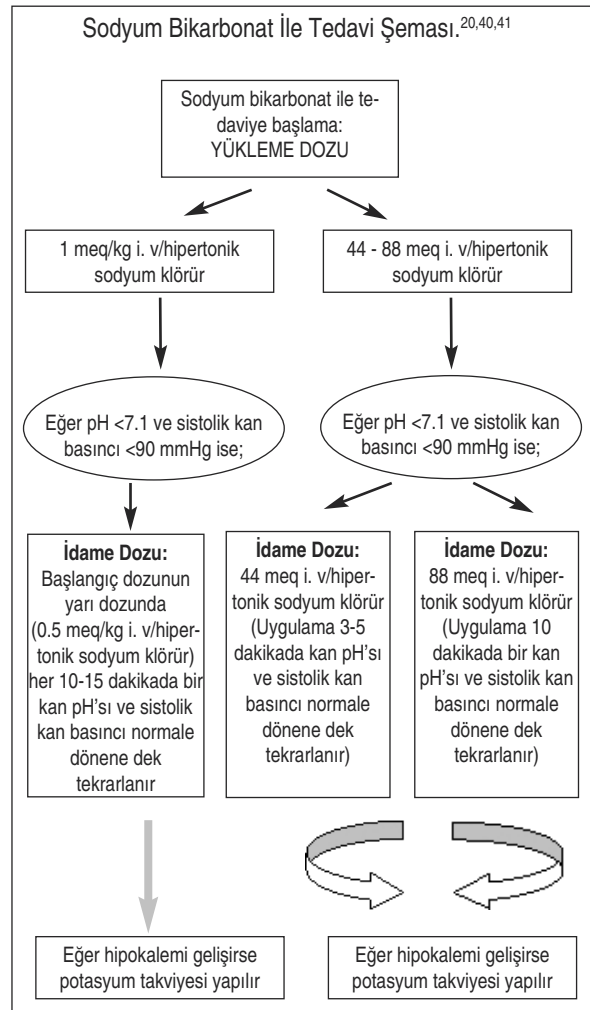
Sodyum bikarbonat TSA'lar için spesifik antidot olmasa da, farmakolojik olarak etkindir. Bikarbonatla alkalileştirme sağlanarak, pH 7.45-7.55 arası tutulmaya çalışılır.<sup>5</sup> Ventriküler aritmilere sodyum bikarbonatla %99 yanıt alındığı bildirilmektedir. Alkalileştirme yağda çözünürlüğü, dokulara alımı ve proteinlere bağlanmayı artırır, serbest fraksiyonu azaltır; potasyumun intrasellüler kompartmana kaymasını sağlayarak, serum potasyum düzeyini azaltır, genel kardiyak durumu düzeltir ve tempo tutucu otomatisitesini artırır. Diğer taraftan, sodyum bikarbonat hipotansiyonu önler, kan basıncının artmasını ve QRS zamanının uzamasını sağlar. Sodyum bikarbonatın etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. İmipraminle yapılan bir çalışmada imipraminin sarkoplazmik retikulum kalsiyumundan bağımsız olarak kalp hücrelerinde kalsiyum antagonisti olduğu, alkalileştirmenin  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  pompası üzerinden  $\text{Ca}^{+2}$  u alternatif olarak kullanmak ve  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$  değişimi yapmak yerine  $\text{Ca}^{+2}$  antagonizmasını önlediği bulunmuştur.<sup>37</sup> TSA'lar gibi tip I antiaritmik etkisi olan ilaçların etkisinin sodyum bikarbonatla farklı düzeylerde değiştirilebildiği bilinmektedir. Amitriptilin üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, pH'nın alkali hale gelmesiyle ilacın proteinlere bağlanmasının arttığı belirtilmektedir; fakat sodyum bikarbonat asidozun olmadığı durumlarda ve hatta alkalozu olan hastalarda bile etkindir.<sup>38</sup>

Bikarbonatla indüklenen alkalinemiyinin sadece ekstrasellüler pH'yı değiştirdiği gösterilmiştir; bunun nedeni hücre membranlarının karbondioksit oranla hidrojen ve bikarbonata daha az geçirgen olmasıdır. Ekstrasellüler pH'daki artışın ventilasyonu

azaltılabileceği ve intrasellüler pH'yı düşürebileceği; sodyum bikarbonat alımıyla oluşan sodyum yükünün akciğer ödeme neden olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, bikarbonatla indüklenen metabolik asidozun, hastaları mekanik ventilasyondan ayırmayı güçleştirdiği ve bunun da yoğun bakımda büyük problemler oluşturabileceği bildirilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, TSA ile zehirlenen hastalarda sodyum bikarbonatın dozu çok iyi ayarlanmalıdır.<sup>39</sup> Sodyum bikarbonat Adams-Stokes sendromu ve Wolff-Parkinson-White Sendromu olan hastalarda kontrendikedir.<sup>27,30,35</sup>

Sodyum bikarbonatın piyasada %8.4'lük ampulleri mevcuttur. Her ampul 10 mL içinde 0.84 g sodyum bikarbonat içerir. Piyasada 10 veya 100 ampul içeren preapratları mevcuttur.

b. *Hiperventilasyon*: Alkalileştirme dışında, hiperventilasyonun da TSA zehirlenmelerinde et-



kin olabildiği bildirilmektedir. Hiperventilasyonun etkisinin çok hızlı başladığı, bikarbonat uygulamasında etki oluşmasının geciktiği belirtilmektedir. Hipernatremisi ve ciddi sıvı yüklenmesi olan hastalarda hiperventilasyon önemli bir seçenektir. Köpeklerde amitriptilin ile yapılan bir çalışmada hiperventilasyonun aynı sodyum bikarbonat gibi QRS uzamasını ve ventriküler aritmileri önlediği gösterilmiştir.<sup>42</sup>

*c. Hipertonik sodyum klorür:* QRS zamanının uzamasının ve hipotansiyonun önlenmesinde sodyum bikarbonat kadar etkin olduğu; fakat respiratuar alkalozun düzeltilmesinde çok az bir etkinliğinin olduğu belirtilmektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, sodyum klorürün QRS zamanının uzamasını ve hipotansiyonu önlediği bulunmuştur. Yapılan araştırmaların sonuçları ana mekanizmanın hücre içi sodyum konsantrasyonundaki değişim olabileceğini düşündürmektedir. Purkinje liflerinin depolarizasyonu üzerinde yapılan çalışmalarda ekstraselüler sodyum konsantrasyonunun ve pH artışının TSA zehirlenmelerini önlemede belirgin bir etkinliği olduğu ve her ikisinin bir arada uygulanmasının aditif etki gösterebileceği belirtilmektedir.<sup>16,19</sup>

*d. Hipotansiyonun Tedavisi:* Hipotansiyonun miyokard kontraktilesindeki azalmanın (sodyum kanal blokajına bağlı) ve periferik vazodilatasyonun ( $\alpha$ -adrenerjik reseptör blokajına bağlı) kombine etkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>6,19</sup> Hipotansiyonla beraber asidoz da görülebilir. İlk olarak hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilmelidir.<sup>43</sup> Hipotansiyon ve asidoz sodyum bikarbonatla önlenir. Eğer hasta bikarbonat tedavisine cevap vermiyorsa, sıvı yüklemesi ve vazopresör (dopamin, dobutamin) veya inotropolar (epinefrin, norepinefrin) kullanılabilir, ancak her ikisi de soruna neden olabilir. Norepinefrinin, i. v. dopamin kullanımına ve serum alkalileştirmeye yanıt vermeyen hastalarda ilk basamak vazopresör ajan olarak daha etkili olabileceği belirtilmektedir.<sup>44</sup> Norepinefrin 4 mg/dak i. v. uygulanabilir. Çocuklarda ise, 0.05-0.1 mg/kg/dak, i. v., 2 mg/kg/dak'ı geçmeyecek şekilde verilebilir. Norepinefrine karşı hipersensitivite gelişebilir ve norepinefrin kullanımı ile periferik

ve mezenterik vasküler tromboz oluşabilir.<sup>35</sup> Bununla birlikte, ülkemizde norepinefrinin müstahzarı mevcut değildir.

Amitriptilin ile zehirlenmiş sıçanlarda yapılan çalışmalarda ise, epinefrinin norepinefrinden daha az aritmi oluşturması nedeniyle daha tercih edilebileceği belirtilmiştir. Diğer birçok çalışmada ise, epinefrin ile beraber sodyum bikarbonat kullanımının daha yararlı olabileceği belirtilmektedir. İnotrop kullanımıyla düzelmeyen hastalara ise ekstrakorporal sirkülasyon uygulamasının yararlı olabileceği bildirilmektedir.<sup>19</sup> Bu konuda domuzlar üzerinde yapılan çalışmalarda oldukça başarılı sonuçlar alınmış ve bu yöntemle yaşam şansı artırılmıştır. Hipotansiyonu düzeltmek için diğer bir seçenek hipertonik sodyum klorür (10 mL/kg) uygulamasıdır.<sup>45</sup>

*e. Aritmilerin Tedavisi:* Genelde antiaritmik kullanımından kaçınılmalıdır. Hipotansiyon, hipoksi ve asidozun düzeltilmesiyle TSA'ların kardiyo-toksik etkilerinin azaldığı bulunmuştur.<sup>19</sup> Aritmiler genelde sodyum bikarbonat uygulamasıyla düzelir. Eğer antiaritmiklere gereksinim varsa, IA, IC, II ve III. sınıf antiaritmikler genelde kullanılmaz. IA (kinidin, prokainamid, dizopramid) ve IC sınıfı (enkainid, flekainid, morisizin, propafenon) antiaritmikler aynı TSA'lar gibi sodyum kanalı blokajı yaparlar, depolarizasyon süresini uzatırlar ve böylece bu iki tip ilacın bir arada kullanımı TSA'ların miyokard üzerindeki etkilerinin abartılı bir şekilde ortaya çıkmasına neden olur. III. sınıf antiaritmikler ise QT intervalini uzatarak malign ventriküler aritmi riskini artırır.<sup>46,47</sup>

Bir istisna olarak grup II antiaritmik ajan olan fenitoin 50 mg/dak olarak iv uygulanır ve yetişkinlerde 500 mg'ın üzerinde kullanılmaması önerilmektedir. Çocuklar için fenitoin prodisritmik etkisinden dolayı önerilmemektedir. Fenitoinin birinci derece AV bloğu ve intraventriküler iletim gecikmesini önleyebildiği bildirilmektedir.<sup>27,35</sup> Fenitoin, hidantoin türü ilaçlara alerjisi olanlarda kullanılmamalıdır; idiyosenkratik reaksiyonlara neden olabilir.<sup>48</sup>

Ayrıca IB sınıfı antiaritmik olan lidokain ve sınıf II antiaritmik olan  $\beta$ -adrenoreseptör blokerle-

rinin faydalı olabileceği belirtilmektedir.<sup>49-51</sup> Lidokain, yetişkinlerde 1-1.5 mg/kg dozda, iv bolusla ve toplam 3 mg/kg'a dek; çocuklarda ise, 20-50 mg/kg, iv bolusla, 1 mg/kg/dak hızla verilebilir. Yetişkindeki idame dozu 1-4 mg/dak'dır. Adams-Stokes sendromunda ve Wolff-Parkinson-White Sendromu'nda kontrendikedir. Kalp yetmezliğinde, hepatic yetmezlikte, hipoksi, hipovolemi veya şokta, solunum depresyonunda, bradikardide dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda SSS ve kardiyovasküler sistem üzerinde advers etkilere neden olabilir. Yüksek plazma konsantrasyonları tutarık, kalp bloğu, hepatic bozukluk ve AV iletim anomalilerine neden olabilir.<sup>27,35</sup>

$\beta$ -blokerlerin kullanımının hem insanlarda hem de hayvanlarda kalbin kasılma gücünü azalttığı ve kan basıncında belirgin bir azalmaya neden olarak hipotansiyon oluşturduğu gösterilmiştir; fakat propranolol yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler için kullanılabilir. 0.25 mg iv olarak veya 0.1 mg/kg dozda verilebilir. Propranolol, konjestif kalp yetmezliğinde, astımda ve kalp bloğunda kontrendikedir.<sup>27,35</sup> Propranolol dışında kısa etki süreli olan bir  $\beta_1$ -blokör olan esmololün, refrakter aritmilerde etkili olduğu bilinmektedir. Esmololün terapötik dozlarda belirgin bir intrinsik semptomatik ve membran stabilize edici etkisi yoktur ve bu nedenle özellikle çocuklarda güvenle kullanılabilir. İlaça 130 mg/kg/dak infüzyon ile başlanır. İdame dozu olarak 100 mg/kg/dak ile devam edilir; daha sonra ise 60 mg/kg/dak ile verilebilir.<sup>6</sup>

Bazı yayınlarda IB sınıfı bir antiaritmik olan magnezyum sülfatın etkin olabileceği önerilmektedir. Hayatı tehdit eden aritmiler için magnezyum sülfat yetişkinlerde 1-2 g iv yoldan (8-16 mEq) 100 mL %5'lik dekstroza içinde 5-60 dk.da verilir; tedaviye 0.5-1 g/saat infüzyonla devam edilir; çocuklarda ise, 20-100 mg/kg dozda iv olarak verilir, 4-6 saate bir tekrarlanabilir, ciddi olgularda ise 200 mg/kg doza kadar çıkılabilir. Kalp bloğunda, ciddi renal yetmezlikte, miyokard hasarında, hepatitte, Addison hastalığında kontrendikedir. Renal fonksiyon kaybı olan, dijitalize, miyastenia gravis veya başka bir nöromusküler hastalığı olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır.<sup>27,35</sup> Magnezyum sülfat, refrakter ventriküler fibrilasyonu olan bir hastada

başarılı olmuştur.<sup>53,54</sup> Köpeklerde yapılan bir çalışmada ise, magnezyumun bir yararının olmadığı gösterilmiştir; fakat sıçanlarda yapılan çalışmalarda magnezyum sülfatın 10 sıçandan 9'unda ventriküler taşikardiyi sinüs ritmine çevirdiği belirtilmiştir.<sup>54,55</sup>

Diğer bir IB sınıfı antiaritmik olan glukagonun sodyum bikarbonatla beraber kullanımda insanda kan basıncını arttırdığı ve QRS süresini kısalttığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, hayvan deneylerinde glukagonun herhangi bir faydasının olmadığı gösterilmiştir.<sup>51,55</sup>

Ayrıca TSA zehirlenmelerinde IV. sınıf antiaritmikler nifedipin, nimodipin ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörlerinin etkinlikleri araştırılmaktadır. Bu ilaçların TSA zehirlenmelerinde hipotansiyona neden oldukları veya var olan hipotansiyon durumunu potansiyalize ettikleri belirtilse de, bazı araştırmacılar faydalı olabileceklerini ileri sürmektedir.<sup>27</sup>

*f. Kardiyak Arrestin Önlenmesi:* Kardiyak arrest varsa, eksternal kardiyak masaj yararlıdır. Bazı hastaların kalp fonksiyonlarının kalp masajından 3-5 saat sonra düzeldiği belirtilmektedir. Bunun nedeni kalp masajı ile TSA'ların bu süre içerisinde metabolizmasının artışı ve redistribüsyona uğraması olabilir. Ciddi bradikardilerde ve kalp bloğunda kalp pili takılabilir.<sup>19,20</sup>

*g. TSA Zehirlenmesinde Yeni Yaklaşımlar:* Adenozinin koroner vazodilatasyonu indüklediği bilinmektedir. Adenozin etkisini adenozin reseptörleri (A1, A2a) üzerinden gösterir.<sup>56,57</sup> Bu reseptörlerin miyokardiyel oksijen tüketiminin ve koroner kan akımının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. A1 reseptörü elektrik impulslarının iletimini azaltarak kalp hızında azalmaya neden olur. A2a reseptörü ise koroner arter vazodilatasyonu ile miyokardial kan akımını azaltarak hipotansiyona yol açar.<sup>58</sup> A1 ve A2a reseptörlerinin amitriptilin ile indüklenen kardiyovasküler toksisitenin patofizyolojisinde rolü olabileceği belirtilmiştir. Selektif A1 reseptör antagonisti olan DPCPX (8-siklopentil-1,3-Dipropilksantin) ve selektif A1 reseptör antagonisti olan CSC (8-(3-klorostiril)) ile izole sıçan aortunda yapılan

çalışmalarda TSA'lar ile zehirlenmelerde hipotansiyonun düzeltilmesi, QRS zamanının uzamasının önlenmesi, yaşama şansının artırılması açısından yararlı olabilecekleri gösterilmiştir.<sup>59-61</sup> Adenozin antagonistleri gelecek için umut vaat etmekle birlikte, bu gruptan TSA zehirlenmelerinde klinik kullanıma girmiş bir preparat mevcut değildir.

## 10. Eliminasyonun Artırılması

*a. Diyaliz ve Diürez:* Diyaliz ve diürezin faydası yoktur. Yüksek derecede proteinlere bağlanma, büyük dağılım hacmi nedeniyle, TSA'ların aşırı doz tedavisinde zorlu diürez, periton diyalizi ve hemodiyaliz etkin değildir.<sup>21</sup>

*b. Hemoperfüzyon:* Genelde çok yararlı değildir; fakat doksepin zehirlenmelerinde hemodiyalizle kombine bir şekilde uygulanan hemoresin üzerinden hemoperfüzyonun QRS süresini kısaltarak önemli klinik yarar sağlayabileceği gösterilmiştir.<sup>61</sup> Ayrıca ekstrakorporel membran oksijenasyonu ile beraber hemodinamik desteğinin de TSA zehirlenmelerinde etkin olduğu bilinmektedir.<sup>6</sup>

*c. Fab Fragmanları:* TSA'lar için spesifik monoklonal Fab ve poliklonal Fab fragmanları geliştirilmiştir. Bunların güvenilirlik ve etkililikleri araştırılmaktadır. Spesifik Fab kullanımı ve sodyum bikarbonat uygulanması ile gerekli olan Fab dozu azalmakta; yaşam şansı ve süresi artmaktadır; fakat oldukça yüksek miktarda Fab fragmanı kullanımı gerekmekte ve bu da renal toksik etki olasılığını ortaya çıkarmaktadır.<sup>34</sup> Hem insanlarda, hem de hayvanlarda yapılan çalışmalarda TSA spesifik Fab kullanarak iyileşme sağlanmıştır.<sup>62,63</sup> TSA Fab'larıyla 7 hastada yapılan çalışmada, hafif ve orta derecede TSA ile zehirlenen hastalara toplam 7 ve 14 mg TSA Fab verilmiş; çalışma sonucunda toplam ve serbest TSA düzeyleri, TSA toksisitesinde bir artış olup olmadığı ve yan etkiler incelenmiştir. TSA Fab'ın total serum TSA düzeylerini önemli derecede arttırdığı, serbest TSA düzeylerini her iki dozda da düşürdüğü, QRS zamanında ve kalp hızında bir değişiklik oluşturmadığı belirlenmiştir. Ayrıca Fab infüzyonunun ortalama arteriyel kan basıncının arttırmadığı gözlenmiştir. QRS zamanı en uzun olan iki hastada Fab infüzyonuyla geçici bir QRS

zamanı kısalması görülmüştür. Sonuçta TSA Fab 'ın herhangi bir toksik etkisi olmadığı ve ciddi yan etki oluşturmadığı bulunmuştur.<sup>63</sup>

Desipramin verilen tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, TSA-spesifik Fab fragmanlarının idrar ve serumda serbest ve bağlı desipramin düzeylerini ve desipraminin dağılım ve eliminasyonunu değiştirdiği ve antidotal etkinlik gösterdiği belirtilmiştir.<sup>64</sup> Başka bir çalışmada ise, desipramin için üretilen Fab fragmanları desipraminle ciddi kardiyotoksite oluşturulmuş sıçanlara verilmiş ve spesifik Fab fragmanları ile parsiyel nötralizasyon sağlanmış, QRS süresi ve kalp hızı süratle normale dönmüştür.<sup>65</sup> Ayrıca yine desipraminle yapılan diğer bir çalışmada yüksek afiniteli ilaç-spesifik poliklonal Fab fragmanları (TFab) desipramin verilen sıçanlar üzerinde denenmiş; TFab ve sodyum bikarbonat uygulaması ile kardiyovasküler toksite azalmış ve hayvanların hayatta kalma süreleri artmıştır.<sup>66</sup>

## 11. SSS Etkilerinin Düzeltmesi

*Nöbetlerin Tedavisi:* Nöbetler için benzodiazepinler (diazepam, midazolam ve Türkiye'de iv müstahzarı olmayan lorazepam) kullanılabilir. Lorazepam 2-4 mg dozda, iv olarak 2-5 dk. içinde uygulanmalıdır. İdame dozları 10-15 dk.da bir uygulanabilir ve maksimum dozu 8 mg'dır. Çocuklarda ise lorazepam 0.05-0.1 mg/kg dozda, iv olarak 2-5 dk. içinde uygulanmalıdır; idame dozları 0.05 mg/kg olacak şekilde 10-15 dk. arayla verilebilir ve uygulama 4 mg'ı aşmamalıdır. Lorazepam renal/hepatik yetmezlik, miyastenia gravis, organik beyin sendromu ve Parkinson hastalığında dikkatle kullanılmalıdır; solunum depresyonuna yol açabilir.<sup>27,29,35</sup>

Diazepamın ise, etki süresi lorazepamdan daha kısadır. Yetişkinlerde 0.02-0.05 mg/kg dozda iv olarak 2 mg/dak olarak verilir. 5-10 mg'dan daha fazla kullanılmamalıdır. Çocuklarda ise, 0.05-0.1 mg/kg, iv olarak 1 mg/dak olacak şekilde uygulanır. Diazepam hipersensitiviteye neden olabilir; dar açılı glokomu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ayrıca diazepamın diğer SSS depresanlarıyla beraber kullanımında dikkatli olunmalıdır. Diazepam solunum depresyonuna neden olabilir.<sup>35</sup> Midazola-



mın TSA'larla oluşan tutarıkları önlediği görülmüştür. Rezistan tutarıklar ve miyoklonik/distonik semptomlar için diazepam ile tedavi veya anestezi sedasyonu kullanılmalıdır.<sup>67</sup>

Midazolamın etkisi diazepam oranla daha geç başlar. Bu nedenle sedatif etkilerini görmek için 2-3 dk. beklemek gerekir ve ancak bu süre sonunda etkinliği görülmezse uygulama tekrarlanmalıdır. Yetişkinler için midazolamın yükleme dozu 0.2 mg/kg (iv)'dir. Eğer sürekli infüzyon halinde veri-

lecekse, 0.1-0.4 mg/kg/saat olarak uygulanmalıdır. Çocuklarda ise yükleme dozu 0.15 mg/kg (iv)'dir; idame dozu ise 1 mg/kg/dak olarak verilir. Hipersensitiviteye neden olabilir; dar açılı glokomu ve hipotansiyonu olan hastalarda kontraendikedir; konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hastalıklar, renal ve hepatik yetmezlikte dikkatli kullanılmalıdır. Solunum depresyonuna neden olabilir.<sup>27,29,35</sup>

Nöbetler için benzodiazepinler dışında uzun etki süreli bir antikonvülzan olan fenobarbital de

**TABLO 2:** TSA zehirlenmelerinde kullanılan ilaçların doz şemaları.

İlaç adı	Yetişkin Dozu	Çocuk Dozu
Aktif kömür	1-2 g/kg vücut ağırlığı dozda veya 50-60g/ 250 ml suda veya sodyum sülfat (28 g Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / 100 ml suda) veya magnezyum sitrat gibi bir katartikle/ 2-3 doz	1-2 g/kg vücut ağırlığı dozda veya 50-60g/ 250 ml suda veya sodyum sülfat (28 g Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / 100 ml suda) veya magnezyum sitrat gibi bir katartikle/ 2-3 doz
Sodyum bikarbonat	1. Tedaviye başlama dozu 44 - 88 mEq iv/hipertonik sodyum klorür olacak şekilde; eğer sistolik kan basıncı <90 mmHg ve pH<7.1 ise, 44 mEq iv/ hipertonik sodyum klorür ile 3-5 dk.da bir veya 88 mEq iv/ hipertonik sodyum klorür ile 10 dk.da bir kan pH'sı ve sistolik kan basıncı normale dönene dek devam edilir. 2. Tedaviye başlama dozu 1 mEq/kg iv/hipertonik sodyum klorür olacak şekilde; eğer sistolik kan basıncı <90 mmHg ve pH<7.1 ise, 0.5 mEq/kg iv/ hipertonik sodyum klorür ile 10-15 dk.da bir kan pH'sı ve sistolik kan basıncı normale dönene dek devam edilir.	1. Tedaviye başlama dozu 44 - 88 mEq iv/hipertonik sodyum klorür olacak şekilde; eğer sistolik kan basıncı <90 mmHg ve pH<7.1 ise, 44 mEq iv/ hipertonik sodyum klorür ile 3-5 dk.da bir veya 88 mEq iv/ hipertonik sodyum klorür ile 10 dk.da bir kan pH'sı ve sistolik kan basıncı normale dönene dek devam edilir. 2. Tedaviye başlama dozu 1 mEq/kg iv/hipertonik sodyum klorür olacak şekilde; eğer sistolik kan basıncı <90 mmHg ve pH<7.1 ise, 0.5 mEq/kg iv/ hipertonik sodyum klorür ile 10-15 dk.da bir kan pH'sı ve sistolik kan basıncı normale dönene dek devam edilir.
Hipertonik Salin	10 mL/kg	10 mL/kg
Norepinefrin*	4 µg/dk .v	0.05-0.1 µg /kg/dk., iv, 2 µg/kg/dk.'yı geçmeyecek şekilde
Fenitoin	3 dk. boyunca 100 mg iv, 500 mg'in üzerinde kullanılmamalıdır	Önerilmez
Lidokain	1-1.5 mg/kg dozda, iv bolusla ve toplam 3 mg/kg'a dek; idame dozu 1-4 mg/dak	20-50 µg/kg, iv bolusla, 1 µg/kg/dk. hızla
Propranolol	0.25 mg iv olarak veya 0.1 mg/kg dozda	0.1 mg/kg iv
Esmolol	130 µg/kg/dak infüzyon ile başlanır; idame dozu olarak 100 µg/kg/dak, daha sonra 60 µg/kg/dak	130 µg/kg/dk. infüzyon ile başlanır; idame dozu olarak 100 µg/kg/dk., daha sonra 60 µg/kg/dk.
Magnezyum sülfat	1-2 g iv 100 mL %5'lik dekstroz içinde, 5-60 dk.da; 0.5-1 g/saat infüzyonla devam edilir	20-100 mg/kg dozda iv 4-6 saate bir tekrarlanabilir, ciddi olgularda ise 200 mg/kg doza dek
Lorezepam**	2-4 mg dozda, iv olarak 2-5 dk. içinde, idame dozları 10-15 dk.da bir, maksimum dozu 8 mg	0.05-0.1 mg/kg dozda, iv olarak 2-5 dakika içinde, idame dozları 0.05 mg/kg olacak şekilde 10-15 dk. arayla, 4 mg'ı aşmamalı
Diazepam	0.02-0.05 mg/kg, iv, 2 mg/dak olarak; 5-10 mg'dan daha fazla kullanılmamalı	0.05-0.1 mg/kg, iv olarak 1 mg/dak olacak şekilde
Midazolam	Yükleme dozu 0.2 mg/kg, iv, 0.1-0.4 mg/kg/saat olarak	Yükleme dozu 0.15 mg/kg, iv; idame dozu ise 1 µg/kg/dk.
Fenobarbital	15-20 mg/kg iv, 25-30 mg/dak	15-20 mg/kg iv, 25-30 mg/dk.

\* Türkiye'de müstahzarı yoktur.

\*\* Türkiye'de i.v müstahzarı yoktur.

kullanılabilir. Yetişkin ve çocuklarda yükleme dozu iv yoldan 15-20 mg/kg'dır ve 25-30 mg/dak hızla verilmelidir. Hipersensitiviteye neden olabilir. Ciddi solunum hastalıklarında, karaciğer yetmezliğinde ve böbrek hastalarında kontrendikedir. Solunum depresyonuna neden olabilir.<sup>27</sup>

## 12. Solunum Sistemi Üzerine Etkilerin Düzeltilmesi

Yüksek doz TSA alımının akciğer ventilasyonunda azalmaya ve kalbin kasılma gücünü azaltarak akciğer ödemine, akciğerde morfolojik değişikliklere ve alveolokapiller zarda kalınlaşmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, TSA zehirlenmelerinde iv sıvı replasmanı yapılırken çok dikkatli olunmalıdır.<sup>21,68</sup>

TSA zehirlenmelerinde kullanılan ve yukarıda kullanım bilgileri aktarılan tüm ilaçlar ve doz şemaları Tablo 2'de verilmiştir. TSA zehirlenmelerinde, eğer hastada belirgin SSS ve kardiyovasküler sistem bozuklukları görülmezse, prognozun genelde iyi olduğu düşünülür. Ölüm genelde ilk 24 saat içinde görülür. Eğer hasta 24 saatten uzun süre yaşarsa ve ciddi hipoksisi yoksa genelde herhangi bir sekel kalmadan hayatına devam edebilir. Eğer hastada nöbet veya uzun süre devam eden hipotansiyon varsa, kalıcı nörolojik sekel görülebilir. Klinikte TSA zehirlenmesinden şüpheleniyorsa, hasta asemptomatik ise ve herhangi bir kardiyotoksikite belirtisi yoksa 6-8 saat izlenmelidir. Zehirlenme belirtileri gösteren hastalarda ise, normale döndükten sonra en az 12-24 saat daha kardiyak izlemeye devam etmek gereklidir.

## KAYNAKLAR

- Small GW. Treatment of geriatric depression. *Dep Anx Supp* 1998; 1: 32-42.
- Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Press, 1996. p. 431-59.
- Gareri P, De Fazio P, De Fazio S, Marigliano N, Ferreri Ibbadu G, De Sarro G. Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: a review. *Drugs Aging* 2006; 23:937-56.
- Baldessarini RJ. Current status of antidepressants: clinical pharmacology and therapy. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 117-26.
- Lewis-Abney K. Overdoses of tricyclic antidepressants: grandchildren and grandparents. *Crit Care Nurse* 2000; 20:69-77.
- Deegan C, O'Brien K. Amitriptyline poisoning in a 2-year old. *Paediatr Anaesth* 2006; 16:174-7.
- Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995; 310:221-4.
- Gunnell D, Ho D, Murray V. Medical management of deliberate drug overdose: a neglected area for suicide prevention? *Emerg Med J* 2004; 21:35-8.
- Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330:389-95.
- McKenzie MS, McFarland BH. Trends in antidepressant overdoses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:513-23.
- Akkas M, Coskun F, Ulu N, Sivri B. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46:213-5.
- Andiran N, Sarikayalar F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *Turk J Pediatr* 2004; 46:147-52.
- Genç, G, Saraç A, Ertan Ü, Yüksel S, Yüksek M. Çocukluk çağı zehirlenmelerinde artan tehlike: amitriptilin. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 12:41-3.
- Yılmaz A, Kukul Güven FM, Korkmaz İ, Karabulut S. Retrospective analysis of acute poisonings in the emergency department. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 28: 21-6.
- Caksen H, Akbayram S, Odabaş D, Ozbek H, Erol M, Akgün C, et al. Acute amitriptyline intoxication: an analysis of 44 children. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:107-10.
- Rudorfer MV, Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19:373-409.
- Callahan M. Tricyclic antidepressant overdose. *JACEP* 1979; 8:413-25.
- O'Connor N, Greene S, Dargan P, Wyncoll D, Jones A. Prolonged clinical effects in modified-release amitriptyline poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44:77-80.
- Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J* 2001; 18:236-41.
- Haddad LM. Tricyclic Antidepressants. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF eds. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3<sup>rd</sup> ed. Toronto: W.B. Saunders Company, 1998. p. 437-66.
- Nelson LS, Erdman AR, Booze LL, Cobaugh DJ, Chyka PA, Woolf AD, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:315-32.
- Dumovic P, Burrows GD, Vohra J, Davies B, Scoggins BA. The effect of tricyclic antidepressant drugs on the heart. *Arch Toxicol* 1976; 35:255-62.
- Bradberry SM, Thanacoody HK, Watt BE, Thomas SH, Vale JA. Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning: role of sodium bicarbonate. *Toxicol Rev* 2005; 24:195-204.
- Kudo K, Imamura T, Jitsufuchi N, Zhang XX, Tokunaga H, Nagata T. Death attributed to the toxic interaction of triazolam, amitriptyline and other psychotropic drugs. *Forensic Sci Int* 1997; 86:35-41.
- Svens K, Ryrfeldt A. A study of mechanisms underlying amitriptyline-induced acute lung function impairment. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001; 177:179-87.
- Frasco N. Physostigmine: is there a role for this antidote in pediatric poisonings? *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:201-5.
- Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:203-33.

28. Vieweg, WVR, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation and Torsade de pointes Psychosomatics 2004; 45:371-76.
29. Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. Cleve Clin J Med 2000;67:704-6, 709-13, 717-9.
30. Haddad LM. Tricyclic Antidepressants. In: Haddad LM, Winchester JF eds. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 1st ed. West Washington, PA. W.B. Saunders Company;1983.p.359-71.
31. Ellenhorn, MJ, Schonwald S, Ordog G, Wassenberger J. Cyclic Antidepressants. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment in Human Poisoning. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wassenberger J eds. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins Company; 1997. p.624-50.
32. Watson WA, Leighton J, Guy J, Bergman R, Garriott JC. Recovery of cyclic antidepressants with gastric lavage. J Emerg Med 1989; 7:373-7.
33. Greene SL, Dargan PI, Jones AL. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. Postgrad Med J 2005; 81:204-16.
34. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody fragments. Toxicol Rev 2005; 24:187-94.
35. Miller J. Managing antidepressant overdoses. Emerg Med Serv 2004;33:113-9.
36. Blackman K, Brown SG, Wilkes GJ. Plasma alkalization for tricyclic antidepressant toxicity: a systematic review. Emerg Med (Fremantle). 2001; 13:204-10.
37. Watts JA, Yates KM, Badar SK, Marcengill MB, Kline JA. Mechanisms of Ca<sup>2+</sup> antagonism in imipramine-induced toxicity of isolated adult rat cardiomyocytes. Toxicol Appl Pharmacol 1998; 153:95-101.
38. Bou-Abboud E, Nattel S. Relative role of alkalosis and sodium ions in reversal of class I antiarrhythmic drug-induced sodium channel blockade by sodium bicarbonate. Circulation 1996; 94:1954-61.
39. Noursine DA. Hyperventilation versus bicarbonate therapy for alkalization in tricyclic antidepressant overdose. West J Med.1981; 135:160-1.
40. Calkins T, Chan TC, Clark RF, Stepanski B, Vilke GM. Review of prehospital sodium bicarbonate use for cyclic antidepressant overdose. Emerg Med J 2003;20:483-6.
41. Brown TC, Barker GA, Dunlop ME, Loughnan PM. The use of sodium bicarbonate in the treatment of tricyclic antidepressant-induced arrhythmias. Anaesth Intensive Care 1973;1:203-10
42. Nattel S, Mittleman M. Treatment of ventricular tachyarrhythmias resulting from amitriptyline toxicity in dogs. J Pharmacol Exp Ther 1984; 231:430-435.
43. Shannon M, Merola J, Lovejoy FH Jr. Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. Am J Emerg Med 1988; 6: 439-42.
44. Tran TP, Panacek EA, Rhee KJ, Foulke GE. Response to dopamine vs norepinephrine in tricyclic antidepressant-induced hypotension. Acad Emerg Med 1997; 4:864-8.
45. McCabe JL, Cobaugh DJ, Menegazzi JJ, Fata J. Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. Ann Emerg Med 1998; 32:329-33.
46. Wyse D, Waldo A, DiMarco J, Domanski M, Rosenberg Y, Schron E, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
47. Nichol G, McAlister F, Pham B, Laupacis A, Shea B, Green M, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. Heart 2002; 87: 535-43.
48. Powers NG, Carson SH. Idiosyncratic reactions to phenytoin. Clin Pediatr (Phila) 1987; 26:120-4.
49. Langou RA, Van Dyke C, Tahan SR, Cohen LS, Langou RA, Van Dyke C, et al. Cardiovascular manifestations of tricyclic antidepressant overdose. Am Heart J 1980; 100: 458-64.
50. Citak A, Soysal DD, Utsel R, Karabocuoglu M, Uzel N. Seizures associated with poisoning in children: tricyclic antidepressant intoxication. Pediatr Int 2006; 48:582-5.
51. Brown TC. Tricyclic antidepressant overdose: experimental studies on the management of circulatory complications. Clin Toxicol 1976; 9:255-72.
52. Freeman JW, Mundy GR, Beattie RR, Ryan C. Cardiac abnormalities in poisoning with tricyclic antidepressants. Br Med J 1969; 2:610-1.
53. Knudsen K, Abrahamsson J. Magnesium sulphate in the treatment of ventricular fibrillation in amitriptyline poisoning. Eur Heart J 1997; 18:881-2.
54. Knudsen K, Abrahamsson J. Effects of magnesium sulfate and lidocaine in the treatment of ventricular arrhythmias in experimental amitriptyline poisoning in the rat. Crit Care Med 1994; 22:494-8.
55. Sener EK, Gabe S, Henry JA. Response to glucagon in imipramine overdose. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33:51-3.
56. Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 27:794-805.
57. Shryock JC, Belardinelli L. Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. Am J Cardiol 1997; 79:2-10.
58. Burton JH, Mass M, Menegazzi JJ, Yealy DM. Aminophylline as an adjunct to standard advanced cardiac life support in prolonged cardiac arrest. Ann Emerg Med 1997; 30:154-60.
59. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S, Guven H, Tuncok Y. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats? J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42:945-54.
60. Kalkan S, Hocaoglu N, Akgun A, Gidener S, Tuncok Y. Effects of adenosine receptor antagonists on amitriptyline-induced vasodilation in rat isolated aorta. Clin Toxicol (Phila) 2007; 45:600-4.
61. Frank RD, Kierdorf HP. Is there a role for hemoperfusion/hemodialysis as a treatment option in severe tricyclic antidepressant intoxication? Int J Artif Organs 2000; 23:618-23.
62. Heard K, O'Malley GF, Dart RC. Treatment of amitriptyline poisoning with ovine antibody to tricyclic antidepressants. Lancet 1999; 354:1614-5.
63. Heard K, Dart RC, Bogdan G, O'Malley GF, Burkhart KK, Donovan JW, et al. A preliminary study of tricyclic antidepressant (TCA) ovine FAB for TCA toxicity. Clin Toxicol (Phila) 2006;44:275-81.
64. Hursting MJ, Opheim KE, Raisys VA, Kenny MA, Metzger G. Tricyclic antidepressant-specific Fab fragments alter the distribution and elimination of desipramine in the rabbit: a model for overdose treatment. J Toxicol Clin Toxicol 1989; 27:53-66.
65. Dart RC, Sidki A, Sullivan JB Jr, Egen NB, Garcia RA. Ovine desipramine antibody fragments reverse desipramine cardiovascular toxicity in the rat. Ann Emerg Med 1996; 27:309-15.
66. Pentel PR, Scarlett W, Ross CA, Landon J, Sidki A, Keyler DE. Reduction of desipramine cardiotoxicity and prolongation of survival in rats with the use of polyclonal drug-specific antibody Fab fragments. Ann Emerg Med 1995; 26:334-41.
67. Raymond CW. Acute poisoning: an update. Can Med Assoc J 1977; 117:370-2.
68. Dahlin KL, Lastbom L, Blomgren B, Ryrfeldt A. Acute lung failure induced by tricyclic antidepressants Toxicol Appl Pharmacol 1997; 146:309-16.