

# Kalp Etkilenmesine Sebep Olan Trisiklik Antidepresan İlaçlar ve Trisiklik Antidepresan Dışı Diğer Antikolinergik İlaçlar ile Zehirlenmeye Maruz Kalan Hastalarda Sodyum Bikarbonat Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

## A Comparison of Effectiveness of Sodium Bicarbonate in Patients Intoxicated by Tricyclic Antidepressants and Anticholinergic Drugs Other Than Tricyclic Antidepressants which Affected the Heart

Uz.Dr. Ferhat İÇME,<sup>a</sup>  
Doç.Dr. Zeynep KEKEÇ,<sup>b</sup>  
Doç.Dr. Ahmet SEBE,<sup>b</sup>  
Doç.Dr. Gülşah SEYDAOĞLU,<sup>c</sup>  
Uz.Dr. Ayça AÇIKALIN,<sup>d</sup>  
Uz.Dr. Akkan AVCI<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Acil Servis,  
Ankara Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara  
<sup>b</sup>Acil Tıp AD,  
<sup>c</sup>Biyostatistik AD,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Adana  
<sup>d</sup>Acil Servis,  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul  
<sup>e</sup>Acil Servis Kliniği,  
Adana Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Adana

Geliş Tarihi/Received: 18.05.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2012

*Bu çalışma, 4. Akdeniz Acil Tıp Kongresi (15-19 Eylül 2007, Sorrento, İtalya)'nda bildirilerek sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Uz.Dr. Ferhat İÇME  
Ankara Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Acil Servis, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ferhaticme@gmail.com

doi: 10.5336/medsci.2011-24754

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

**ÖZET Amaç:** Antikolinergik ilaçlarla zehirlenmeler acil servislerde sık görülen ve yaşamı tehdit eden zehirlenmelerdir. Bu ilaçların kalp hızı değişiklikleri, ritim bozuklukları ve ileti gecikmeleri gibi kalp üzerine ciddi yan etkileri vardır. Çalışmamızdaki amaç QTc $\geq$ 0,45 olan trisiklik antidepresan (TSA) ve TSA dışı antikolinergik ilaçlarla zehirlenmelerde kalp üzerine olan diğer olumsuz etkilerin benzer özellikte olup olmadığının belirlenmesi ve standart NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin tüm antikolinergik ilaç zehirlenmelerinde QRS genişlemesi dışında QTc uzamasında da etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** İleriye dönük olarak planlanan vaka kontrol niteliğindeki çalışmamıza 07.06.2005-30.11.2006 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servise TSA ve TSA dışı diğer antikolinergik etkili ilaçlarla zehirlenme sebebiyle başvuran ve geliş anında çekilen elektrokardiografide QTc $\geq$ 0,45 saniye olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalara acil serviste 2 meq/kg'dan NaHCO<sub>3</sub> tedavisi uygulandı. Her iki grupta gruplara ve zamana göre QTc ve QRS mesafelerindeki değişimler, kardiyak biyokimyasal parametreler ve sistolik kan basıncı ile nabız sayısındaki değişimler karşılaştırıldı. Verilen NaHCO<sub>3</sub> tedavisine bağlı gelişebilecek komplikasyonlara ait biyokimyasal parametrelere bakıldı. **Bulgular:** Hastaların demografik, klinik, elektrokardiografi ve laboratuvar bulguları kaydedilerek analizleri yapıldı. TSA ilaçlarla zehirlenmiş 30, antikolinergik etkili diğer ilaçlarla zehirlenmiş 28 hasta olmak üzere toplam 58 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsinde QTc uzaması ve taşikardi mevcut iken %64,9'unda (n=37) QRS $\geq$ 0,1 idi. Acil servise başvuru anındaki QTc ve QRS değerleri ile tedavinin 60. dakikasındaki QTc ve QRS değerleri karşılaştırıldığında bu değerlerin her iki grupta da zamanla istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı, fakat bu azalmanın gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü. Her iki grupta da hastaların geliş anından çıkışına kadar geçen sürelerde sistolik kan basınçlarında ve kardiyak biyokimyasal parametrelerinde anlamlı bir değişim izlenmedi. Hastaların tamamının takip ve tedavileri acil gözlem ünitesinde yapıldı. Her iki gruptaki hastalarda ölüm meydana gelmedi. **Sonuç:** NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin her iki grupta fark olmaksızın semptom ve bulguları tamamen iyileştirmesi ve tedaviye bağlı hipertansiyon, metabolik alkaloz, hipernatremi, hipokalemi, hipokalsemi gibi komplikasyonların gelişmemesi elektrokardiografide QTc uzaması olan tüm antikolinergik etkili ilaçlarla zehirlenmelerde standart 2 meq/kg NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin geçerli, etkin ve güvenli bir tedavi olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolinerjik antagonistler; sodyum bikarbonat; kalp iletim sistemi; zehirlenme

**ABSTRACT Objective:** Anticholinergic drug poisoning is among the life threatening poisonings frequently seen in emergency services. These drugs have serious side effects on heart like heart rate alterations, arrhythmias and conduction delays. The purpose of our study is to determine whether the other negative impacts of intoxication with tricyclic antidepressants (TCA) and anticholinergic drugs other than TCAs on heart are similar in nature in patients with QTc  $\geq$ 45, and to compare the effectiveness of the standard NaHCO<sub>3</sub> treatment on prolongation of QTc as well as QRS complex widening in patients intoxicated by anticholinergic drugs. **Material and Methods:** This prospective case-control study was planned to enroll patients who admitted to emergency service of Çukurova University Medical Faculty between June 06, 2005 and November 30, 2006 due to poisoning with TCA or anticholinergic drugs other than TCAs, and having a QTc interval  $\geq$ 0.45 on the electrocardiogram (ECG) taken at the time of admission. The patients were managed with a 2 mEq/kg dose of NaHCO<sub>3</sub> treatment. In both groups, changes in QTc and QRS distances, cardiac biochemical parameters and systolic blood pressure and heart rate changes were compared with respect to time and the groups. Biochemical parameters related to possible complications due to the given treatment were examined. **Results:** The patients' demographic, clinical, electrocardiographic and laboratory findings were recorded and analyzed. A total of 58 patients, 30 of whom were poisoned with TCA agents, and 28 were poisoned with other drugs with anticholinergic effects were enrolled in the study. All patients had prolonged QTc and tachycardia and in 64.9% of the patients (n=37) QRS was  $\geq$ 0.1. When we compared the QRS and QTc values at admission and at the sixtieth minute of the therapy, we observed a statistically significant decrease in both groups. However this reduction did not differ significantly between the groups. No significant changes were observed in systolic blood pressures or cardiac biochemical parameters of the patients of during the time between admission and discharge. Treatment and follow-up of all patients were performed in the emergency observation unit. No mortality occurred among patients in both groups. **Conclusion:** The fact that NaHCO<sub>3</sub> treatment completely improved signs and symptoms and no treatment-related complications like hypertension, metabolic alkalosis, hypernatremia, hypokalemia, hypocalcemia developed, we suppose that standard 2 meq/kg NaHCO<sub>3</sub> treatment is valid, effective and reliable in anticholinergic drug poisonings.

**Key Words:** Cholinergic antagonists; sodium bicarbonate; heart conduction system; poisoning

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(4):938-45

Zehirlenme olguları acil servislere sık başvuru nedenleri arasındadır. Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği (American Association of Poison Control Centers: AAPCC)'nin 2010 yılında yayınladığı rapora göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş üstü zehirlenmeler içinde en fazla maruz kalınan ilaçların analjezik ilaçlar olduğu (%13,06), bunu %11,21 oranı ile sedatif, hipnotik, antipsikotik ilaçların takip ettiği, antidepresan ilaçların ise %6,17 ile üçüncü sırada olduğu saptanmıştır.<sup>1</sup> Ayrıca aynı raporda zehirlenmeye bağlı ölümlerde sedatif, hipnotik, antipsikotik ilaçlar %14,24 ile birinci sıradayken, antidepresan ilaçlar %6,52 ile beşinci sırada yer almaktadır.<sup>1</sup>

TSA ilaçlarla ve TSA ilaçlar dışındaki diğer antikolinergik ilaçlarla olan zehirlenmelerde antikolinergik toksidroma uyan belirtiler gözlenir ve tanı klinik bulgulara dayanır.<sup>2</sup> Her iki ilaç grubuyla zehirlenmelerde de genellikle muskarinik ve  $\alpha$ -adrenarjik reseptörlerin blokajına bağlı pupillerde genişleme, hipotansiyon, paralitik ileus, taşikardi, yüzde kızarma, kuru deri ve mukozaya, idrar retansiyonu, ateş ve komaya kadar varan şuur değişiklikleri gibi benzer klinik etkiler ortaya çıkmaktadır.

TSA ilaçların kalp üzerine olan etkileri; voltaja bağlı  $\text{Na}^+$  kanal blokajı, voltaja bağlı  $\text{K}^+$  kanal blokajı, santral ve periferik  $\alpha$ -adrenarjik reseptörlerin postsinaptik inhibisyonu ile gerçekleşir. Voltaja bağlı  $\text{Na}^+$  kanal blokajı, TSA'ların oluşturduğu kardiyotoksitenin (İleti blokları, QRS genişlemesi, ritim bozuklukları ve hipotansiyon) temel sebeplerindedir.<sup>3</sup> Voltaja bağlı  $\text{K}^+$  kanal blokajı sonucu, elektrokardiyografide (EKG) QTc'de uzama, ventriküler ektopi, torsades de pointes ve kalp hızının azalması ile kendini gösteren ritim bozuklukları oluşur.<sup>4</sup> Torsades de pointes ve QTc uzaması yaşamı tehdit eden ritim bozuklukları olmalarına rağmen TSA zehirlenmelerinde nadiren görülürler.<sup>5</sup>

TSA ilaçlar dışında antikolinergik zehirlenmeye yol açan ve benzer klinik bulgular gösteren ilaç grupları; antipsikotikler, antihistaminikler, kas gevşeticiler, midriyatikler, mantar ve bitkiler, belladon alkaloidleri, antiparkinson ilaçlar ve spazmolitik ilaçlardır.<sup>2</sup> TSA ilaçlarda olduğu gibi TSA ilaçlar dışındaki diğer antikolinergik ilaçlarla olu-

şan kalp etkilenmesinin de en temel sebebi voltaja bağlı  $\text{Na}^+$  kanal blokajı, voltaja bağlı  $\text{K}^+$  kanal blokajı ve  $\alpha$ -adrenarjik reseptör blokajıdır.

TSA ilaçlar ve TSA dışındaki diğer antikolinergik ilaçlarla olan zehirlenmelerde kullanılacak özel bir antidot yoktur. Tedavi, genel tedavi uygulamalarının ardından oluşacak komplikasyonlara ve EKG bulgularına göre yönlendirilir.  $\text{NaHCO}_3$ 'ün iletiyi düzenlediği, kalp kasılmasını artırdığı ve ventriküler ektopileri baskıladığı gösterilmiştir. Bu sebeple kardiyak anormalliği (QRS süresinde uzama veya brugada paterni), sıvı tedavisine dirençli hipotansiyonu ve ventriküler aritmileri olan hastaların  $\text{NaHCO}_3$  ile tedavi edilmeleri önerilmektedir.<sup>4</sup>

Çalışmamızdaki amaç QTc  $\geq 0,45$  olan TSA ve TSA dışı antikolinergik ilaçlarla zehirlenmelerde kalp üzerine olan diğer olumsuz etkilerin benzer özellikte olup olmadığının belirlenmesi ve standart  $\text{NaHCO}_3$  tedavisinin tüm antikolinergik ilaç zehirlenmelerinde QRS genişlemesi dışında QTc uzamasında da etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla TSA ve diğer antikolinergik etkili ilaç gruplarını karşılaştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 7.6.2005-30.11.2006 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na antikolinergik ilaç zehirlenmesi nedeni ile başvuran ve QTc  $\geq 0,45$  saniye olan toplam 58 hasta dahil edildi. Hastalar 2 grupta değerlendirildi. Trisiklik antidepresan ilaçlar ile zehirlenen hastalar (n=30) grup 1, trisiklik antidepresan ilaçlar dışındaki diğer antikolinergik ilaçlarla (antipsikotik ilaçlar, antihistaminik ilaçlar, belladon alkaloidleri, kas gevşeticiler ve spazmolitik ilaçlar) zehirlenen hastalar ise (n=28) grup 2 olarak değerlendirildi. Vaka kontrol çalışması olarak planlanan çalışmada hastalar hastaneye başvuru anından taburcu anına kadar gözlem altında tutuldu. Hastalara ait demografik bilgiler ve ilaç bilgileri, vital ve klinik bulgular, EKG bulguları, biyokimyasal parametreleri, ek tedavi ihtiyacı, başvuru tarihi ile izlem süresi bilgi formunda kayıtlı edildi.

Kalp etkilenmesinin tespiti ve tedaviye yanıtın ölçülmesi amacıyla belirlenen aralıklarla EKG çekildi. Geliş anında QTc  $\geq 0,45$  saniye olan hastalar kalp etkilenmesi düşünülerek çalışmaya dâhil edildi ve NaHCO<sub>3</sub> tedavisi uygulandı.

Tedavinin etkinliği çekilen EKG'lerde QTc süresinin normal sınırlara dönmesine göre belirlendi. Bu süreler her iki grupta karşılaştırılarak gruplar arasında NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin etkinliği karşılaştırıldı.

Hastalara kan basıncı, nabız sayısı, CK MB, Troponin T ve BNP değerleri bakılarak kalp etkilenmesinin klinik ve biyokimyasal parametreleri araştırıldı.

Verilen NaHCO<sub>3</sub> dozuna bağlı gelişebilecek komplikasyonların gözlenebilmesi amacıyla kanda Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, pH ve HCO<sub>3</sub> değerlerine ve idrarda pH değerine bakıldı.

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun onayından sonra bilgilendirilmiş onam formlarını okuyup çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi.

Çalışmadan dışlama ölçütleri:

1) Antikolinergik olmayan ilaçlarla zehirlenen veya QTc'si normal sınırlarda olan antikolinergik ilaç zehirlenmesi olan hastalar.

2) 15-35 yaş aralığının dışındaki hastalar.

3) Dış merkezlerde QTc uzaması için NaHCO<sub>3</sub> tedavisi verilerek sevkli gelen hastalar.

4) Ek hastalığı olan hastalar (kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, SSS hastalığı, hipertansiyon ve daha önce bilinen elektrolit bozukluğu)

5) QTc'yi uzatan sebepleri olan (elektrolit bozuklukları; hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, SSS hastalıkları, konjenital sendromlar, hipotermi) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınma ölçütlerine uygun tüm hastalar acil gözlem ünitesine yatırıldı ve iki damar yolu açıldı. Günlük 3000 mL/m<sup>2</sup> serum fizyolojik ve %5 dekstroz solüsyonu başlandı. Tüm hastalara idrar sondası takıldı, idrar çıkışının takibi yapılarak sıvı tedavisi düzenlendi. Her iki gruptaki hastalara hastaneye gelişte EKG çekilip QTc he-

saplandı. QT aralığı Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan bölgenin ölçümüyle hesaplandı. Normal değeri 0,33-0,44 saniye olup, QTc uzunluğu 0,45 saniye ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. QTc'nin hesaplanmasında Bazett Formülü 'QTc: QT/√RR' kullanıldı.<sup>6</sup> Hastalara gelişte 2 mEq/kg'dan NaHCO<sub>3</sub> tedavisi uygulandı. Hastalar bir saat gözlemlendi ve bir saatin sonunda EKG'de QTc uzunluğu, kan ve idrar pH'sına göre gerekiyorsa NaHCO<sub>3</sub> tedavisi tekrarlandı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde t testi, tek yönlü varyans analizi, tekrarlı ölçüm analizi (repeated measure analyses); normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve Friedman testleri kullanıldı. Kesikli değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar; ortalama±standart sapma (ort±SS), medyan (min-max), n (hasta sayısı) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Analiz sonuçlarına göre p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel verilerin analizinde "SPSS for Windows. 11.5" paket programı kullanıldı.

## BULGULAR

Hastaların tümü ilaçları özkıyım amacıyla içmişlerdi ve %86,2'sinin ilk özkıyım girişimiydi. Toplam 58 hastanın 39'u kadın 19'u erkekti. Tüm hastaların yaş ortalamaları 25,8±5,7 olarak saptandı. Hastaların hastanede ortalama kalma süreleri 20,81±6,03 saatti. Gruplar arasında demografik özellikler ve hastanede kalış süreleri açısından fark saptanmadı (p>0,05, Tablo 1).

Hastaların büyük çoğunluğunun Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine başka kurumlardan sevkli olarak (%75,9) ve ilaç içtikten sonraki 2-6. saat arasında (% 57) başvurdukları tespit edildi. Hastaların hastanede ortalama kalma süreleri 20,81±6,03 saatti ve gruplar arasında hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05). TSA ilaçlarla olan zehirlenmelerin yaşandığı ilk grupta en sık etkenin amitriptilin olduğu belirlendi. İkinci grupta ise en sık etken antipsikotik ilaçlar olarak bulundu (Tablo 2).

**TABLO 1:** Grupların demografik verileri ve hastanede kalış süreleri.

Cinsiyet (n %) Erkek	8 (26,7)	11 (39,3)	19 (32,8)	0,306
Cinsiyet (n %) Kadın	22 (73,3)	17 (60,7)	39 (67,2)	
Yaş (ort±ss)	26,93±5,29	24,75±6,12	25,88±5,76	0,151
İntihar Girişim Sayısı (ort±ss)	1,20±0,48	1,11±0,31	1,16±0,41	0,394
Hastanede Kalış Süreleri (saat) (ort±ss)	21,5±6,92	20,1±4,9	20,8±6,0	0,361

n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, ss: Standart sapma

**TABLO 2:** Zehirlenmeyle başvuran hastalarda ilaç içeriklerinin dağılımı.

Grup 1	Grup 2													
			Antipsikotik ilaçlar (% 46,4)		Antihistaminik ilaçlar (% 25)		Spazmolitik ilaçlar ve kas gevşeticiler (% 21,4)		Belladon alkaloidleri (%7,1)					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Amitriptilin	15	%50	Klorpromazin	5	%17,8	Difenhidramin	3	%10,7	Alverin sitrat	2	%7,1	N-Bütül Skopolamin	2	%7,1
Opipramol	10	%33,3	Tioridazin	2	%7,1	Terfenadin	1	%3,5	Fenprobomat	2	%7,1			
Klomipramin	3	%10	Haloperidol	3	%10,7	Loratidin	2	%7,1	Klorsoksazon	1	%3,5			
İmipramin	2	%6,6	Risperidon	1	%3,5	Setrizin	1	%3,5	Metakarbamol	1	%3,5			
			Zuklopentiksol	1	%3,5									
			Trifluoperazin	1	%3,5									

**TABLO 3:** Her iki gruptaki hastalarda hastaneye başvuru anındaki EKG bulguları.

EKG Bulguları	Grup 1		Grup 2		Toplam	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
QTc uzaması (QTc>0,44 sn)	30	(100)	28	(100)	58	(100)
Sinüs taşikardisi	30	(100)	28	(100)	58	(100)
QRS genişlemesi (QRS ≥ 0,1 sn)	19	(63,3)	18	(64,2)	37	(32,8)
aVR derivasyonunda R/S uygunsuzluğu	6	(20)	2	(7,1)	8	(13,8)
ST-T dalga değişiklikleri	4	(13,3)	1	(3,5)	5	(8,6)
Birinci derece AV blok	3	(10)	2	(7,1)	5	(8,6)
Sağ dal bloğu	2	(6,6)	2	(7,1)	4	(6,9)
Sağ aks sapması	2	(6,6)	3	(10,7)	5	(8,6)
Ventriküler erken vuru	2	(6,6)	2	(7,1)	4	(6,9)
Supra ventriküler taşikardi	1	(3,3)	1	(3,5)	2	(3,4)

Her iki gruptaki hastalarda acil servise başvuru anındaki EKG bulguları Tablo 3'te verilmiştir.

QTc ve QRS mesafelerinin ölçümlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Fakat grupların kendi içinde hesaplanan acil servise başvuru anındaki QTc ve QRS değerleri ile tedavinin 60. dakikasındaki QTc ve QRS değerleri karşılaştırıldığında bu değerlerin her

iki grupta da zamanla istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı görüldü (Tablo 4).

Birinci saatin sonunda QTc >0,44 sn olan; birinci gruptaki 6 (%20) hastaya ve ikinci gruptaki 4 (%17,2) hastaya NaHCO<sub>3</sub> tedavisi tekrarlandı. Her iki grupta NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin tekrarlandığı hasta sayısındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

**TABLO 4:** Gruplara ve zamana göre qtç ve qrs mesafesindeki değişimin karşılaştırılması.

	QTc			QRS		
	Grup-1	Grup-2	P değeri (gruba göre)	Grup-1	Grup-2	P değeri (gruba göre)
Geliş	0,4671±0,031	0,4611±0,012	0,351	0,100±0,021	0,099±0,018	0,909
15, dk	0,450±0,026	0,443±0,024	0,289	0,098±0,019	0,096±0,016	0,822
30, dk	0,4323±0,025	0,4329±0,025	0,937	0,091±0,017	0,090±0,014	0,945
60, dk	0,4133±0,032	0,4179±0,030	0,587	0,089±0,015	0,082±0,008	0,234
6, saat	0,3913±0,026	0,3911±0,023	0,968	0,081±0,007	0,079±0,007	0,161
Çıkış	0,3767±0,019	0,3793±0,015	0,572	0,079±0,036	0,077±0,007	0,141
p değeri (zamana göre)	0,001	0,001		0,001	0,001	

**TABLO 5:** Gruplara ve zamana göre sistolik kan basıncı ve nabız sayısındaki değişimin karşılaştırılması.

	Sistolik Kan Basıncı			Nabız Sayısı		
	Grup-1	Grup-2	P değeri (gruba göre)	Grup-1	Grup-2	P değeri (gruba göre)
Geliş	114,6±14,7	114,6±18,8	0,996	128,9±15,8	123,1±18,2	0,204
15, dk	118,6±14,7	119,4±15,8	0,837	122,4±15,8	123,1±18,2	0,026
30, dk	120,0±12,8	117,5±13,02	0,465	111,9±14,2	111,1±19,1	0,857
60, dk	119,5±10,3	118,3±10,5	0,688	104,1±17,4	101,4±18,9	0,574
6, saat	116,6±9,5	120,7±8,9	0,104	93,7±12,8	89,1±13,2	0,175
Çıkış	117,8±9,9	121,4±8,9	0,162	83,1±6,9	82,4±8,8	0,722
p değeri (zamana göre)	0,001	0,347		0,001	0,001	

Her iki gruptaki hastaların belirlenen aralıklarla sistolik kan basıncı ve nabız ölçümleri yapıldı. Belirlenen ölçüm zamanlarında gruplar arasında her iki parametre içinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Her iki gruptaki hastaların belirlenen aralıklarla BNP, CK-MB, Troponin-T, Mg<sup>++</sup> değerlerinin ölçümleri yapıldı. Belirlenen ölçüm zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Gruplar kendi içinde zamana göre değerlendirildiğinde her iki grupta da hastaların geliş anından çıkış anına kadar geçen sürelerde BNP, CK-MB, Troponin-T, Mg<sup>++</sup> değerlerinde anlamlı bir değişim izlenmedi.

Verilen NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin etkinliği ve tedaviye karşı oluşabilecek komplikasyonların karşılaştırılması amacıyla her iki gruptaki hastaların geliş, 30. dakika, 60. dakika, 6. saat ve çıkış anında bakılan kan Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, bikarbonat ve pH değerleri ile idrar pH değerlerinin ölçümleri yapıldı. Ölçümler sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Fakat

grupların kendi içinde ölçülen acil servise başvuru anındaki kan pH'sı, idrar pH'sı, Na<sup>+</sup> ve bikarbonat değerleri ile tedavinin 60. dakikasındaki kan pH'sı, idrar pH'sı, Na<sup>+</sup> ve bikarbonat değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da zamanla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p=0,001). Ayrıca grupların kendi içinde ölçülen acil servise başvuru anındaki K<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> değerleri ile tedavinin 60. dakikasındaki K<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> değerleri karşılaştırıldığında da bu değerlerin her iki grupta da zamanla istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı görüldü (p=0,001).

## TARTIŞMA

Hipotansiyon antikolinerjik zehirlenmelerde görülebilen ve ciddi olabilecek bir bulgudur.<sup>4</sup> TSA zehirlenmesi olan hastaları konu alan iki çalışmada hipotansiyon oranları %33 ve 34 bulunmuştur.<sup>7,8</sup> Bizim çalışmamızda hipotansiyon birinci grupta 1 (% 3,3), ikinci gruptaysa 2 (%7,1) hastada görüldü. Hipotansiyonla gelen hastalarda NaHCO<sub>3</sub> tedavisiyle birlikte sıvı tedavisi yeterli oldu ve tedavide



vazopressör etkili ilaçlara gereksinim duyulmadı. Çalışmamızda hipotansiyonun daha az görülmesinin sebebinin, hastalarımızın çoğunun başka merkezlerden sevki gelmesi nedeniyle erken dönemde görülen tansiyon değeri düşüklüğünün ilk başvuru merkezlerinde uygun tedaviyle düzeltilmiş olması olabileceği düşünülmektedir.

TSA zehirlenmelerinde EKG anormalliği görülme oranının %37 olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup> Ortaya çıkan bu EKG bulguları; kalp hızı değişiklikleri, ritim bozuklukları ve ileti gecikmelerini kapsar.<sup>10</sup> TSA zehirlenmesi olan hastalarda en sık görülen EKG değişikliklerinden biri de sinüs taşikardisidir.<sup>4</sup> Yapılan bir çalışmada aşırı doz TSA alan hastalarda %71 sinüs taşikardisi görülmüştür Sıklıkla tespit edilmesine rağmen sinüs taşikardisi ciddi bir zehirlenmenin gelişip gelişmemesi açısından yeterli bir gösterge değildir. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın hepsinin EKG'sinde sinüs taşikardisi olduğu belirlendi. Bunun sebebinin QTc uzaması olmadan önce veya QTc uzamasıyla birlikte kalbin, ortak bir mekanizmayla etkilenmesi sonucu, sinüs taşikardisinin gelişmesine eğilimi artırdığı düşünülmektedir. NaHCO<sub>3</sub> tedavisi sonrasında her iki grupta da sinüs taşikardisinde düzelme gözlemlendi.

Ciddi antikolinergik zehirlenmelerinde kalp etkilenimini gösteren önemli bulgulardan bir diğeri de aritmilerdir. Yapılan iki çalışmada TSA zehirlenmelerinde ventrikül kaynaklı aritmi gelişme oranı %6 ve %2,7 olarak bildirilmiştir.<sup>5,11</sup> Foulke tarafından antidepresan zehirlenmelerinde aritmi oranı %57, Arranto ve ark. tarafından %15 olarak bildirilmiştir.<sup>6,12</sup> Bizim çalışmamızda da birinci grupta %3,3, ikinci grupta %3,5 oranında SVT; birinci grupta %6,6, ikinci grupta ise %7,1 oranında ventriküler ekstra vurular tespit edildi. Bu aritmilerin hepsinin, ek olarak antiaritmik ilaç kullanmaya gerek kalmadan NaHCO<sub>3</sub> tedavisinden sonra tamamen düzeldiği belirlendi. Bu da bize NaHCO<sub>3</sub>'ün iletiyi düzenlediği, ventriküler ektopleri baskıladığı için antikolinergik etkili ilaçlarla zehirlenmelerde oluşan aritmilerde; NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin tek başına yeterli olabileceğini düşündürmektedir.

QRS süresinin uzaması antikolinergik zehirlenmelerinde kalp etkilenimini gösteren önemli bir parametredir. Yapılan çalışmalarda Bosch ve ark. TSA zehirlenmelerinde QRS süresi uzamasını %19, Arranto ve ark. ise %18 olarak bildirmiştir.<sup>6,13</sup> Bizim çalışmamızdaysa QRS uzaması birinci grupta %63,3, ikinci grupta %64,2 oranında bulunmuştur. Literatüre göre QRS uzamasının yüksek oranda çıkmasının sebebi çalışmamıza sadece kalp etkilenmesi olan seçilmiş hastaları almış olmamızdan kaynaklanmaktadır. NaHCO<sub>3</sub> tedavisi sonrası her iki grupta da QRS süreleri birinci saatin sonunda anlamlı olarak azaldı. Ancak QRS süresinin azalma sürelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Antipsikotik ilaçlar özellikle kinidin benzeri etkiyle kalbin kasılmasını baskılayarak EKG'de A-V blok, PR-QRS-QT ve T dalga değişikliklerine sebep olurken antihistaminik etkili bazı ilaçlar hızlı sodyum kanallarını bloke ederek kalp iletiminde gecikmeye sebep olurlar.<sup>14</sup> Antihistaminik ilaçlar bu etkilerini kalp kasi kasılmasında azalma ve QRS genişlemesi yaparak ortaya çıkarırlar.<sup>15</sup> Sedatif etkisi olmayan antihistaminiklerden olan terfenadin ve astemizol ise potasyum kanalını baskılayarak repolarizasyonu yavaşlatır. Bu da torsades de pointes ve QT uzamasına sebep olur.<sup>16</sup> Ayrıca vekuranyum dışındaki tüm kas gevşeticiler kardiyovasküler yan etkilere sahiptir ve EKG değişikliklerine sebep olurlar.<sup>16</sup> Çalışmaya aldığımız ikinci gruptaki tüm hastalarda sinüs taşikardisi mevcuttu. Ayrıca bu hastaların 18 (%64,2)'inde hastaneye gelişte QRS  $\geq 0,1$  sn idi. Hastaların 3 (%10,7)'ünde sağ aks sapsması, 2 (%7,1)'sinde aVR derivasyonunda R/S uygunsuzluğu, 2 (%7,1)'sinde birinci derece AV blok, 2 (%7,1)'sinde sağ dal bloğu, 2 (%6,6)'sinde ventriküler erken vuru, 1 (%3,3)'inde spesifik olmayan ST-T dalga değişiklikleri, 1 (%3,3)'inde inkomplet sol dal bloğu, 1 hastada da supraventriküler taşikardi (SVT) mevcuttu. Bu da bize antikolinergik ilaçlarla zehirlenmelerde çok çeşitli EKG bulgularının olabileceğini ve klinisyenin bu tür zehirlenmelerde hemen her türlü EKG bulgusu gelişebilmesi açısından uyanık olması gerektiğini düşündürmektedir. Tüm anormal EKG bulguları NaHCO<sub>3</sub> tedavisiyle düzeldi. Bu düzelme süreleri her iki grupta benzer özellikteydi.

Veriler göz önüne alındığında EKG bulgularından hiçbirinin kesin olarak antikolinerjik zehirlenmelere özgü olmadığını, antikolinerjik zehirlenmelerle gelen hastalarda olabilecek tüm EKG bulgularının dikkatli bir şekilde incelenmesinin gerektiğini düşündürmektedir.

CKMB ve Troponin-T'nin yüksekliği kalp iskemisinin, BNP'nin yüksekliği de kalp yetmezliği ve kalp iskemisinin gösterilmesinde kullanılan önemli belirteçlerdir. Kalp etkilenmesi olan antikolinerjik ilaç zehirlenmeleriyle ilgili yaptığımız çalışmamızda bu belirteçlerde klinik olarak anlamlı bir yükselme tespit edilmemesi bu zehirlenmelerle oluşan kalp etkilenmesinin sadece iletiyi etkilediğini doğrudan myokard hasarlanmasına sebep olmadığını düşündürmektedir.

NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin kalp yetmezliği, hipertansiyon, hipernatremi, metabolik alkaloz, hipopotasemi, hipokalsemi ve idrar pH'sında artış yaptığı bilinmektedir.<sup>4,17,18</sup> Çalışmamızda NaHCO<sub>3</sub> ve sıvı tedavisinden sonra hipotansiyonu olan üç hastanın tansiyonları düzeldi. Fakat tansiyonu normal olan hastalarda tedaviyi gerektirecek anlamlı bir tansiyon artışı olmadı.

NaHCO<sub>3</sub> hasta iyileşinceye ya da kan pH'sı 7,50-7,55, idrar pH'sı 9 oluncaya dek tekrarlanabilir.<sup>4</sup> Çalışmamızda NaHCO<sub>3</sub> tedavisinden sonra her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kan ve idrar pH'sı arttı. Çalışmamızda NaHCO<sub>3</sub> tedavisine bağlı ciddi alkaloz görülmezken hastaların büyük bir çoğunluğunda (iki grubun ortalaması %81,4) birinci saatin sonunda QTc uzaması normal değerlere ulaştı. Bu da IV 2 meq/kg dozunda verilen NaHCO<sub>3</sub>'ün komplikasyon oluşturmadan tedavi için yeterli bir doz olduğunu göstermektedir.

NaHCO<sub>3</sub> tedavisinden sonra her iki grupta da serum K<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> düzeylerinde birinci saatin sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Fakat bu K<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> seviyelerindeki azalma 6. saatte ve hastaneden çıkışta tekrar normal seviyelere dönmüştü. Bunun sebebinin başlangıçta NaHCO<sub>3</sub> tedavisine bağlı azalan K<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup>'un daha sonra tedaviyle yerine konmuş olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Acil servise zehirlenme nedeniyle başvuran olguların büyük bölümü kritik hasta değildir ve hastaneye yatırılmalarına gerek yoktur.<sup>19</sup> Ancak antikolinerjik etkiler, santral sinir sistemi belirtileri (konvulsiyon, koma) ve kardiyovasküler etkiler (taşiaritmi, QRS genişlemesi ve hipotansiyon) ile karakterize yüksek doz TSA alımında zehirlenme tedavisi için yoğun bakım gerektiği de ifade edilebilmektedir.<sup>20</sup> Yeşil ve ark.nın yaptığı çalışmada akut zehirlenmesi olan hastaların %69,4'ünün acil serviste, %17'sinin yoğun bakım ünitesinde, %13,6'sının ise iç hastalıkları servisinde yatırılarak tedavi edildiği bildirilmiştir.<sup>21</sup> Başka bir çalışmada ise antidepresan zehirlenmesi olan hastaların yoğun bakıma yatırılma oranının %33 olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Çalışmaya aldığımız kalp etkilenmesi olan tüm antikolinerjik zehirlenmeleri olan hastaların acil gözleme yatırılarak takip ve tedavileri yapıldı.

TSA zehirlenmelerinde hastanede kalış süreleri yapılan iki çalışmada 14 saat ve 0,7 gün olarak belirtilmiştir.<sup>23,24</sup> Bu süre yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda 1 güne çıkmaktadır.<sup>22</sup> Bizim çalışmamızda birinci gruptaki hastaların hastanede ortalama kalış süreleri 21,52 saat iken ikinci gruptaki hastaların hastanede kalış süreleri 20,05 saat olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların kalp etkilenmesi olan ciddi zehirlenme grubundaki hastalar olduğu düşünülürse, literatürdeki yoğun bakıma yatan hastaların hastanede kalış süreleriyle hastalarımızın hastanede yatış süreleri birbirine benzerdir.

Antidepresan zehirlenmelerinde ölüm oranı bazı çalışmalarda %0,4 ve %2 olarak bildirilmektedir.<sup>13,22</sup> Bizim çalışmamızdaysa her iki gruptaki hastalarda ölüm gözlenmemiştir.

#### **Çalışmaya ait kısıtlılıklar:**

- 1) Her iki grupta hasta sayısının az olması.
- 2) TSA ilaçlar dışındaki antikolinerjik ilaç zehirlenmesine sebep olan tüm gruplara ait hastaların olmaması ve olan gruplardaki hasta sayısının az olması.
- 3) Hastaların ilacı içtikten sonra hastaneye başvuruna kadar geçen sürelerinin eşit olmaması.
- 4) Zehirlenmeye sebep olan ilaçların kan düzeylerine bakılamaması.

## SONUÇ

TSA ve TSA dışı diğer antikolinergik ilaçlarla zehirlenmelerde çok çeşitli EKG bulguları gözlenmektedir ve bu EKG bulgularından sıklıkla QRS genişlemesinin varlığı tedavide NaHCO<sub>3</sub> endikasyonu olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda bu EKG bulguları her iki grupta da birbirine benzer tipte ve oranda tespit edildi. Ayrıca QTc uzamasıyla kendini gösteren kalp etkilenmesinin tedavisinde kullandığımız NaHCO<sub>3</sub>'ün her iki grupta da eşit oranda ve tamamen iyileşme sağlamanın 1) NaHCO<sub>3</sub>'ün her iki grupta da eşit etkinlikte oldu-

ğunu 2) NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin EKG'de QRS genişlemesi dışında QTc uzamasında da rutin olarak kullanılabileceğini gösterebileceği kanısındayız. Aynı zamanda 2 meq/kg NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin tedaviye bağlı hipertansiyon, metabolik asidoz, hipernatremi, hipokalemi, hipokalsemi gibi komplikasyonlar gelişmeden iyileşme sağlması standart 2 meq/kg NaHCO<sub>3</sub> tedavisinin EKG'de QTc uzaması olan tüm antikolinergik ilaç zehirlenmelerinde geçerli, etkin ve güvenli bir tedavi dozu olduğunu gösterebilir.

## Teşekkür

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu'na desteklerinden dolayı teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27<sup>th</sup> Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2010;48(10):979-1178.
- Wolf LR. Anticholinergics. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p.1305-8.
- Liebelt EL. Cyclic antidepressants. In: Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.1083-97.
- Mills KC. Tricyclic antidepressants. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p.1193-8.
- Phillips S, Brent J, Kulig K, Heiligenstein J, Birkett M. Fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. The Antidepressant Study Group. J Emerg Med 1997;15(4):439-45.
- Arranto CA, Mueller C, Hunziker PR, Marsch SC, Eriksson U. Adverse cardiac events in ICU patients with presumptive antidepressant overdose. Swiss Med Wkly 2003;133(35-36):479-83.
- 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(5):483-6.
- Shannon M, Merola J, Lovejoy FH Jr. Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. Am J Emerg Med 1988;6(5):439-42.
- Stern TA, O'Gara PT, Mulley AG, Singer DE, Thibault GE. Complications after overdose with tricyclic antidepressants. Crit Care Med 1985;13(8):672-4.
- Groleau G, Jotte R, Barish R. The electrocardiographic manifestations of cyclic antidepressant therapy and overdose: a review. J Emerg Med 1990;8(5):597-605.
- Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. Ann Emerg Med 1995;26(2):195-201.
- Foulke GE. Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. Am J Emerg Med 1995;13(2):123-6.
- Bosch TM, van der Werf TS, Uges DR, Ligtenberg JJ, Fijen JW, Tulleken JE, et al. Antidepressants self-poisoning and ICU admissions in a university hospital in The Netherlands. Pharm World Sci 2000;22(3):92-5.
- Linden CH, Burns JM. Poisoning and drug overdose. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Fauci AS, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p.2581-97.
- Weisman RS. Antihistamines and decongestants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004. p.603-13.
- Dökmeci I. [Skeletal muscle relaxants]. Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar. 1. Baskı. İstanbul: Saray Medikal; 1996. p.221-7.
- Hack JB, Hoffman RS. General management of poisoned patients. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 7<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2010. p.1187-93.
- Adroque HJ. Acid-base metabolism. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. Massry and Glassock's Textbook of Nephrology. 4<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p.380-443.
- Litovitz TL, Holm KC, Bailey KM, Schmitz BF. 1991 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. Am J Emerg Med 1992;10(5):452-505.
- Camkıran A, Sulemanji DS, Zeyneloğlu P, Karaaslan P, Ercan S, Arslan G. [Usage of renal replacement treatments in a patient with colchicine and tricyclic antidepressant intoxications: case reports]. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2011;9(1):56-60.
- Yeşil O, Akoğlu H, Onur Ö, Güneysel Ö. [Retrospective evaluation of poisoning patients in the emergency department]. Marmara Medical Journal 2008;21(1):026-032.
- Harrigan RA, Brady WJ. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. Am J Emerg Med 1999;17(4):387-93.
- Graudins A, Dowsett RP, Liddle C. The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. Emerg Med (Fremantle) 2002;14(4):440-6.
- Ozköse Z, Ayoglu F. Etiological and demographic characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. Hum Exp Toxicol 1999;18(10):614-8.