

Psikotropik ilaçlarla Zehirlenmelerin Tedavisi

Seher SOFUOĞLU*
Selim KURTOĞLU**

Psikiyatrik destek sağlamak amacıyla kullanılırken anlamlı kazanç sağlayan ve kullanımları bugün çok yaygınlaşmış bulunan psikotropik ilaçlar, kötüye kullanıma (abuse, misuse) yol açabilmekte, intihar aracı da olabilmektedirler.

Acil servislere başvuran, psikotropik maddelerle zehirlenmiş şahısların sayılarının gittikçe artış göstermesi sebebiyle bu ilaçlar, çocuklar ve yetişkinlerle ilgili toksikolojik tedavi uygulamasında ön sıralara geçmiş bulunmaktadır (7, 17). Bu çeşit ilaçları aşırı dozda almış şahısların prognozları, acil servislerde yapılacak çok dikkatli değerlendirme ve bakımla, dramatik şekilde ümit verici hale getirilebildiği için, konu psikiyatristler kadar diğer hekimleri de ilgilendirmektedir.

Zehirlenmiş veya aşırı doz almış bir hastanın tedavisinde yapılacak işler şu başlıklar altında toplanabilir (11):

1. Alınan ilacın emilmesinin engellenmesi
2. Sistemik antidotların uygulanması
- 3- Emilmiş olan ilacın vücuttan atılmasının hızlandırılması
4. Semptomatik ve destekleyici tedavi

Tedavi esnasında kullanılan metodlar kusturma, gastrik lavaj, aktive edilmiş kömürle adsorpsiyon ve katartik uygulaması gibi klâsik tekniklerle, spesifik antidotlar, diürez, diyaliz, hemoperfüzyon, hemadsorpsiyonu içine alan ileri tekniklerdir. Antiemetik etkili olan psikotropik ilaç zehirlenmeleri ile, koma ve konvülzyon mevcudiyetinde kusturma kontrendikedir. Mide lavajı prensip olarak ilk 4 saatte uygulanırsa da, antikolinergik etkilerinden dolayı mide boşalmasını geciktiren psikotropik ilaçlarla zehirlenmelerde bu süre 8 saate kadar uzatılmalıdır (11,16).

Psikotropik etkili maddelerden sadece birisinin aşırı dozda alınması genellikle kazaen ve çocuklarda olmakta, intihar edecek şahıslar ise hemen hemen daima birden fazla çeşitte ilacı birarada almaktadırlar. Bu özellik entoksikasyonların tedavisinde gözden kaçmaması gereken bir husustur.

ZEHİRLENMİŞ HASTANIN GENEL TEDAVİSİ

Aşırı dozda ilaç almış hastanın tedavisi evde, acil serviste veya yoğun bakım ünitesinde başlatılabilir. Psikotropik ilaçların bilinmeyen veya aşırı dozunda spesifik klinik belirtiler bulunmasa da, ayırıcı teşhisi yapmak ve uygun tedaviyi başlatmak için Şekil-1'de gösterilen algoritme yaklaşım esastır. Bu algoritme tarif edilen şekilde başlamak için hiçbir zaman erken olmadığını ve temel tedaviye başlamak için "artık çok geç" olduğunu gösteren delillerin nadiren mevcut olacağını unutmamak lâzımdır.

Sedatif hipnotikler

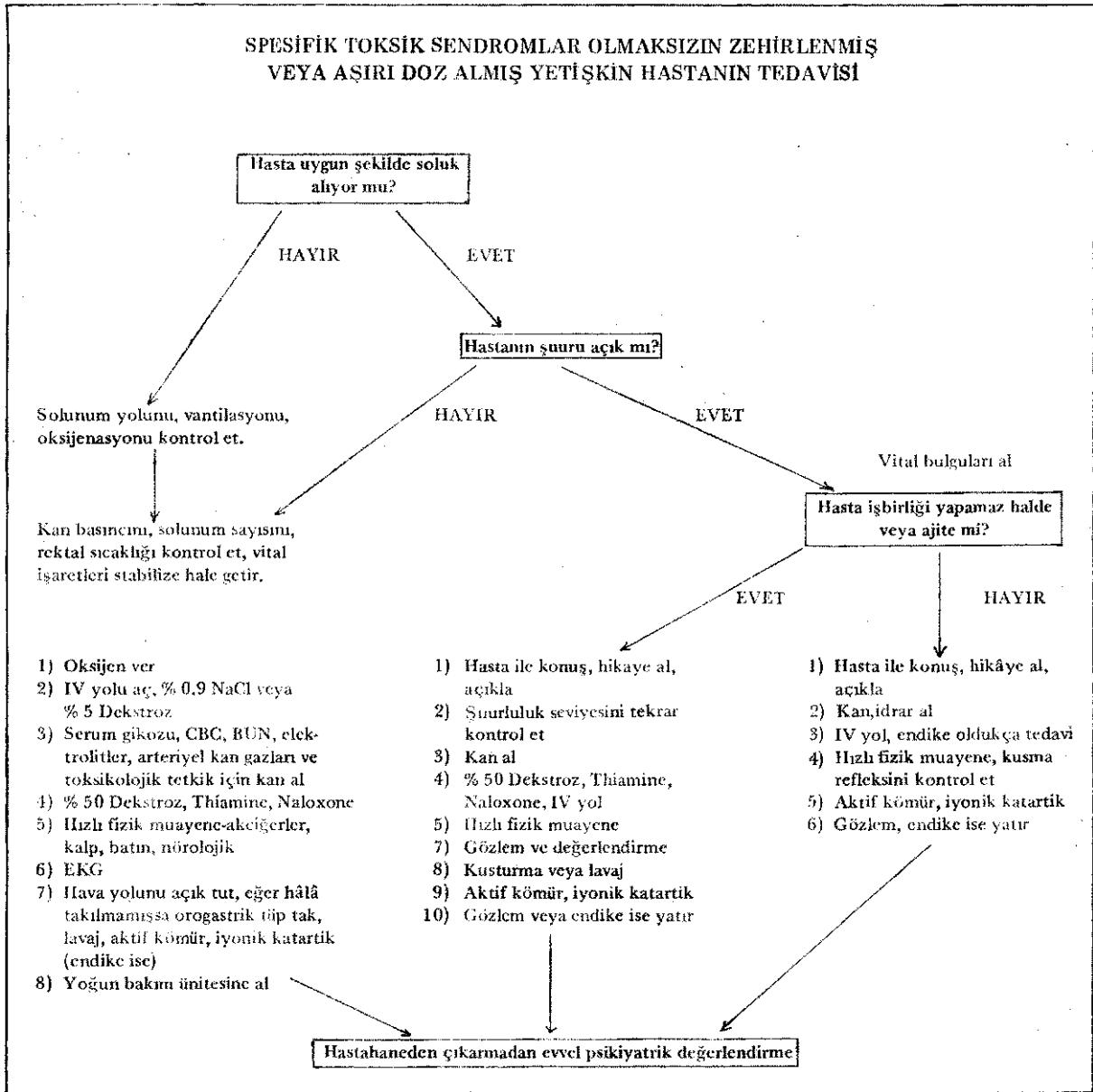
Sedatif hipnotikler yukardaki algoritme gösterilen genel tekniklerle oldukça etkili şekilde tedavi edilebilirler. Ancak, tedavi protokolü tamamlandığı halde toksisite artmaya devam ediyorsa, ilacın midede kitle halini almış şekilde mevcut olduğu düşünülmelidir (6) (Tablo-1).

Trisiklik antidepresanlar

Trisiklik antidepresan ilaçların anlamlı morbidite ve mortalite ile birlikte olan eylemleri öyle hızlı başlangıçtır ki, İpeka şurubunun kullanılması ile ortaya çıkabilecek potansiyel gecikmeden kaçınmak için, gastrik lavaj kusturmaya tercih edilir. Trisiklik antidepresanların aşırı dozunda çok görülen komplikasyonlardan biri ileus olduğu için, katarsis (barsakları boşaltma) nisbi olarak kontrendikedir. Bununla beraber, eğer peristalsis mevcut ise, magnezyum sülfat gibi bir iyonik katartik madde verilmelidir. Ayrıca bu çeşit ilaçların ve metabolitlerinin enterohepatik dolaşıma katılarak barsaklardan tekrar emilmelerini önleyebilmek için aktif kömür uygulanmalıdır. Çünkü trisiklik antidepresanların enterohepatik dolaşıma katıldıktan sonra tekrar mide ve barsağa sekrete olma özellikleri vardır. Aktif kömür 4 saatte bir tekrarlanmalı, bu işlem 48 saat süre ile devam ettirilmelidir (7, 11). Aktif kömürün dozu, alınmış olan toksik madde-

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim Üyesi

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Şekil-1: Zehirlenmiş veya aşırı doz almış hastanın tedavisi için temel teşkil eden prensipler bu algoritimde gösterilmektedir. Tedavi protokolü ağırsif gözükabilir, fakat hikâyenin ekseriya geçerli oldandan daha az alındığı, bilinmeyen veya birden fazla ilâcin entoksikasyondan sorumlu olduğu şartlar altında, potansiyel tehlikeyi uzaklaştırmak için bu protokolün işletilmesi gereklidir.

Goldfrank L, N Plomenbaum, R. Weisman: *Management of Overdose with Psychoactive Medications*, *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2:65, 1984'den.

nin 10 katı kadar olmalıdır. Çocuklarda 0,5 -1 g/kg aktif kömür 60 - 90 cc suda eritilerek, yetişkinlerde en az 50 g 200 -300 cc suda eritilerek içirilmelidir (6).

Hayatı tehdit eden aritmileri, nöbetleri veya mental durum değişikliği olan bütün hastalar ile, şiddetli antikolinergik bulguları, sinüs taşikardisi ve/veya PR, ORS, QT_c değişiklikleri olan hastalar yoğun bakım ünitesine alınmalıdır.

Antipsikotikler

Fenotiazinlerin aşırı dozu iyi bir destekleyici bakımla ekseriya kolaylıkla tedavi edilir. Yalnız, azalmış peristalsis bir katartik kullanımını kısıtlayabilir. Fenotiazinler (ve bazı trisiklik antidepresanlar) direkt batin grafisinde, gastrointestinal traktusta radyopak olabilirler (Tablo — 1). Bu husus lavajın başarısını ölçmede

Tablo - 1
Psikotropik İlaçları Aşırı Dozda Almış Hastanın Ayırın Tanısı

	Vital bulgular (erken)				Anahtar klinik bulgular		Laboratuvar	
	Sıcaklık	Nabız	Solunum	Kan basıncı	MSS belirtileri	Diğer	EKG Bozuklukları	Diğer ve röntgen
Sedatif hipnotikler	N veya ↓	↑	↓	↓	stupor, koma	GİS'de kitile halini almış ilaç	N	Kitile halini almış ilaç
Trisiklik antidepressanlar	↑ veya N	↑	N veya ↓	↓, nadiren ↑	hallüsinasyon, ajitasyon, nöbet, koma, hiperrefleksi, korecatetoid hareketler	midriyazis, kuru mukoza, anhidrosis, ileus	SVT, VT, VF ↑ ORS QT _c , BBB	ileus, radyoopak partiküller
Fenotiazinler	N veya ↑	↑	N, nadiren ↓	↓	stupor, koma, distonik reaksiyon	miyozis, ileus	↑ QT, PR, ST, T ↓	ileus, radyoopak partiküller
Lityum	N	N	N	N	stupor, koma	geç başlangıçlı toksisite potansiyeli	BBB, ↑ QT, ST, T ↓	eğer serum seviyesi ≥ 4 mEq/l., hemodiyaliz

Goldfrank L., N. Flomenbaum, R. Weisman: Management of Overdose with Psychoactive Medications. F. merg. Med. Clin. North Am. 2:67, 1984'den

faydalı bir araçtır (7). Antipsikotiklerden Thioridazine dışındakiler antiemetik oldukları için, lavaj kusturmaya tercih edilir (2, 14).

Lityum

Birarada kullanıldıklarında bir zarar husule gelmezse de, aktif kömürle tedavi, lityum aşırı dozunda etkili değildir. Aşırı dozda lityum almış bir hasta, klinik bulguların yokluğunda bile ciddi telâkki edilmelidir (7).

Şimdiye kadar bahsedilen 4 psikotrop ilaç grubu içinde serum seviyeleri, yalnız lityum aşırı dozunun uygun tedavisi için esastır (Tablo — 1).

ÖZEL TEDAVİLER

Sedatif hipnotikler

Şedatif hipnotikler, barbitüratlar ve barbitürat olmayan sedatif hipnotikler olarak ikiye bölünebilir.

Butobarbital (Bubartal), Pentobarbital (Nembutal), Phenobarbital (Luminal), Secobarbital (Seconal), Amobarbital (Amytal).

En çok kullanılan barbitürat dışı sedatif hipnotikler benzodiazepinlerdir. Bunlara örnekler: Diazepam (Diazem, Diapam), Lorezepam (Ativan), Flurazepam (Dalmane), Flunitrazepam (Rohypnol), Chlordiazepoxide (Librium).

Bu preparasyonların yarılanma ömürleri değişiktir. Lorezepam gibi yeni preparasyonların aktif metabolitleri olmadığı için, entoksikasyon durumlarında Chlordiazepoxide, Diazepam, Flurozepam gibi uzun etkili metabolitleri olanlara nazaran daha avantajlıdır.

Barbitürat dışı sedatif hipnotiklerden Ethyl-

chlorvynol (Placidyl), Methaqualone (Revonol), Glutetimide (Doriden) yağda çözünen ve yarılanma ömürleri uzun, dağılma volümleri geniş maddelerdir. Bağımlılık yapma potansiyelleri vardır. Bu gurup ilaçlar artık klinikte pek kullanılmamakla beraber, keyif verici olarak kullanılabilirler.

Sedatif hipnotiklerin aşırı dozu MSS (Merkezi Sinir Sistemi) fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ile birlikte olan sedasyonla kendini gösterir. Hastalar konfüzyon halinden, stupor, deliryum ve komaya girebilirler. İdrak bozuklukları, pareteziler yanında vertigo, dizartrik konuşma, diplopi, ataksik yürüme, nistagmus ortaya çıkabilir. Böyle vakalarda ilerleyen MSS fonksiyon bozulması safhaları (verbal stimuluslara cevapsızlıktan -> ağırlı stimuluslara cevapsızlığa kadar) dikkatle kaydedilmelidir. Bu vakalarda solunum depresyonunu vazomotor tonus azalması izleyebilir. Benzodiazepinlerin tek başlarına anlamlı derecede solunum depresyonu yapmaları nadirdir (7). Solunum depresyonu mevcut ise, benzodiazepinlerin aşırı dozlarının diğer sedatif-hipnotiklerle veya alkolle birlikte alınmış olduğu düşünülmelidir. Benzodiazepinlerin periferik otonomik yan etki husule getirmeleri seyrek görülen bir şeydir. Merkezi otonomik yan etki ortaya çıkmışsa, bunun Fizostigmin ile ortadan kaldırılabilmesi mümkündür (14).

Benzodiazepinleri aşırı dozda almış vakaların çoğunda genel destekleyici tedavi, yani erken endotrakeal entübasyon (endike ise), Foley kateteri yerleştirilmesi, merkezi venöz yolun ve arteriyel yolun (gerekli ise) açık tutulması, hemodinamik değişkenlerin dikkatlice değerlendirilmesi ile birlikte, daha evvel aktarılmış olan algoritme özetlenen destekleyici bakım yeterlidir. Bu arada toksikolojik veriler elde edilmeye çalışılmalıdır. Bunun için, ilacın kalitatif tayini

genellikle yeterlidir. Kantitatif tayinle bulunacak yüksek değerler ise, önceden ilaç kullanımı olup olmadığına dair iyi bir hikâye alınabilmişse anlamlıdır. Tesbit edilen düşük seviyeler klinik durumla uyuşmuyor ise, başka etiyoloji araştırılmalıdır.

Phénobarbital zehirlenmelerinde destekleyici tekniklere alkalin diürezis ilâve etmek gereklidir (2, 7).

Hemodializ, hemoperfüzyon ve hemadsorpsiyon bu gurup ilâçlarla zehirlenmelerde nadiren, o da vital bulguları stabil olmayan, klinik durumu kardiorespiratuvar desteğe rağmen bozulan, premorbid veya morbid durumu ilâç ve metabolitlerinin atılması için müsait olmayan vakalarda kullanılır.

Benzodiazepinlerin aşırı dozlarında Naloxone'in etkili olabileceği ileri sürülmektedir (3). Yeni sentetize edilen "Ro 15-1788" isimli madde benzodiazepinlerin antagonistleri olarak takdim edilmekte, bu antidot 8 mg Clonazepam için ora) 200 mg kullanılmaktadır (9).

Trisiklik antidepresanlar

Çok kullanılanlar:

İmipramin (Tofranil), Amytriptyline (Laroxyl, Triptilin), Clomipramin (Anafranil), Doxepine (Doksapan).

Bu gurup ilâçların başlıca iki etkileri vardır (14):

1. Kolinergik blokaj (Atropine benzer etki) (Tablo-2)
2. Adrenerjik blokaj (Hipotansiyon, kardiyak etkiler)

Çocuklarda "midriasis + konvülsiyon — koma + kardiyak aritmi" triadi görüldüğünde trisiklik antidepresan zehirlenmesi akla gelmelidir (10). Bu ilâçları alan hastalarda manifest semptomlar ve işaretler 1-3 saat içinde ortaya çıkar. Periferik antikolinergik bulgular (midriasis, vazodilatasyon, tükrük azalması, bronş sekresyonunun azalması, barsak motilitesinin azalması, üriner retansiyon, hiperpireksi) (Tablo — 2) hem direkt kolinolitik etkiler, hem de adrenerjik stimülasyon sonucudur (14). Hiperpireksi hem ısı eliminasyonunun antikolinergik etki ile engellenmesi, hem de hipotalamik kontrolün etkilenmesi ile ilişkilidir. Isı regülasyonunda serotonin işe karıştığı için hipertermide antitiraminik etkinin de önemli olabileceği ileri sürülmektedir (14).

Trisiklik antidepresanların hayat tehdit edici toksisitesi başlıca iki sistemde ortaya çıkar: 1) MSS, 2) Kardiyovasküler sistem. MSS toksisitesi anksiyete, ajitasyon, deliryum, koreoatetoid hareketler, nöbetler ve koma ile kendini gösterir. Kardiyovasküler toksite, daha evvel bahsedilen antikolinergik aktivite kadar, norepinefrin (NE) reuptake'inin blokajı sonucu NE aktivitesinin artması ve trisikliklerin direkt myokard üzerine depresan etkisine atfedilmekte-

Tablo - 2

Antikolinergik Toksikitenin Merkezî ve Periferik Etkileri

MERKEZİ	PERİFERAL
Anksiyete	Midriasis
Ajitasyon	Hiperpireksi
Deliryum	Vazodilatasyon
Hiperaktivite	Disfaji
Myoklonus	V Tükrük (şiddetli ağız kuruluğu, susama)
Nöbetler	\ Terleme (kuru cild)
Afazi	\ Bronşial, nazal sekresyon
Disartri	\ GI motilite
Amnezi	Oriner retansiyon
Oriyantasyon bozukluğu	Hipertansiyon
Konfüzyon	Aritmiler (iletim bozukluğu, dal blokları, AV disosiyasyon)
Hallüsinasyonlar (özellikle Lilliputian)	Atrial ve ventriküler taşikardi
Koreoatetoid hareketler	
Letarji, somnolans	
Koma	
Solunum yet.	
Dolaşım kollapsı	
Olum	

Goldfrank L., N. Flomenbaum, R. Weisman: Management of Overdose with Psychoactive Medications. Emerg. Med. Clin. North Am. 2:70, 1984'den.

dir (7). Sonuçta ortaya çıkan klinik belirtiler iletim bozuklukları, disritmiler, hipotansiyon ve kardiyojenik şoktur. EKG'de uzamış QT_c aralığı, genişlemiş QRS kompleksleri (100 msc'den fazla) ve ST depresyonu görülür. Aynı zamanda NE'in a-adrenerjik blokaj sonucu artmasının, bilhassa çocuklarda olmak üzere, vazospazmlar husule getirebildiği bildirilmiştir (1).

Trisikliklerin geniş dağılıma volümü tedavide diürez, hemoperfüzyon ve hemodializi etkisiz hale getirir (7). Destekleyici bakımda erken lavaj, elektrokardiografik takip esastır. Gerekirse hemodinamik, kardiyak resüsitasyon, kalbin elektriklerle uyarılması (pacing) yapılır.

Yeni ortaya çıkan tetrasiklik antidepresanların (Maprotilin, Mianserin) trisikliklere nazaran daha az kardiyak toksisiteye sahip oldukları ileri sürülmektedir. Bu bir avantaj gibi gözükürse de, aşırı doz halinde bu ilâçların da MSS toksisiteleri daha fazla olmaktadır (7).

Tedavide ihtilafli sahalarda antikolinesteraz yani Physostigmin salyeylate (Antilirium) kullanılması, status epileptikus tedavisi ve ventriküler aritmilerin tedavisidir (7, 15).

1. Antikolinergik etkili ilâçların antidotu kabul

edilen Fizostigmin kan-beyin bariyerini geçen bir kolinesteraz inhibitörüdür. Merkezi reseptör yerlerinde asetilkolin esterazı yanşma yolu ile inhibe eder, böylece sinapslarda asetilkolin birikmesine sebep olur (14). Ancak son zamanlarda Fizostigmin'in sadece, kuvvetli parasempatik blokaj (antikolinergik krizin periferik işaretleri), deliryum, status epileptikus, ağır hipertansiyon, supraventriküler aritmi gösterenlerle, komalı hastalarda kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Fizostigmin kullanımındaki bu kısıtlamanın sebebi, Fizostigmin'in kan-beyin bariyerini geçip, bilhassa hızlıca verildiğinde nöbetlere yol açmasıdır (7). Kullanıldığı zaman yetişkinlerde 2 mg/IV olarak, 5 dakikadan az olmayan bir zamanda verilmelidir. 15-20 dakika sonra hasta uyanmış, sakinleşmişse, taşikardi azalmışsa tedavinin faydalı olduğuna karar verilebilir. Klinik durumda değişiklik olmamışsa, çok aşırı antikolinergik doz, hipoksi ve/veya asidoz ile komplikasyonlu aşırı doz akla gelmelidir. Böyle bir durumda temel destekleyici tedaviyi yeniden değerlendirmek ve Fizostigmin dozunu tekrarlamak gereklidir. Fizostigmin'in etki süresi 1-2 saattir (14). Kolinergik kriz işaretleri (tükürük artması, göz yaşarması, ürinyasyon, defekasyon) görüldüğünde Fizostigmin uygulaması lüzumsuzdur ve kesinlikle tekrarlanmamalıdır.

2. Uzamış nöbeti olan veya status epileptikusta bulunan bir hastanın başlangıçta Diazepam 5-10 mg/IV veya Clonazepam (Rivotril) 1 mg/IV (15 mg'a kadar) uygulanır, nöbet durduruluncaya kadar tekrarlanır veya ilk Diazepam uygulanmasından sonra Phenytoin, 50 mg/dak/IV 500-1000 mg yükleme dozuna kadar kullanılabilir veya Phénobarbital (Luminal) 3-5 mg/kg/IV verilebilir. Eğer bütün bu tedbirler başarısız olursa, Pancuronium veya d-tubocurare paralizisine başvurulur. Bu tedavinin yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilmesi şarttır. EEG'de nöbet aktivitesi olmaksızın müsküler aktivite ile kendini gösteren psödokonvüzyonlar ise Fizostigmin uygulaması ile ortadan kaldırılabılır (15).

3. Tedavisi en komplike ve ihtilaflı saha disritmi-lere aittir. Trisiklik aşırı dozu almış ve sinüs taşikardili bir hasta 24 saat süre ile normal sinüs ritmi sağlanıncaya ve diğer değişkenler normale dönünceye kadar yoğun bakım ünitesinde tutulmalıdır. Ventriküler aritmilerde standart tedavi uygulanmalıdır. IV Lidocaine (Aritmal) 1 mg/kg verilerek 5 dakikada bir tekrarlanır. Eğer bu başarılı olursa 2-4 mg/dak Lidocaine enfüzyonu başlatılır. Eğer bu başarısız olursa, nöbet tedavisinde olduğu gibi Phenytoin 50 mg/dak/IV total 500-1000 mg'a kadar kullanılmalıdır (eğer aynı anda nöbet tedavisi yapılmakta ise o yeterlidir).

Procainamide, Kinidin gibi Tip-I antiaritmik ilaçlar, kalp üzerine olan elektrofizyolojik etkileri trisikliklere benzediği için kontrendikedir (7, 15). Trisikliklerle aritmilerin husulünde artmış sempatik aktivitenin önemli rolü olduğu için, Propranolol gibi be-

tablokerlerin antiaritmik etkiyi azaltacakları düşünülürse de, Propranolol'un myocardial kontraktilete üzerine depresan etkisi faydasından ağır basacağından verilmemelidir (15). Tam kalp bloku ortaya çıkarsa sağ ventriküle kateterelektrod yerleştirilerek "pacing" yapılması şarttır.

Asidozun disritmi riskini arttırdığına dair deliller vardır. Bazı yazarlar 1-2 mg/kg sodyum bikarbonat IV uygulanmasını plazma pH'nın 7.40 - 7.50 arasında kalmasını sağlamak üzere kullanırlarken, diğerleri hiperventilasyonu tercih etmektedirler. Sodyum bikarbonat yanında potasyum verilmesi faydalıdır (10).

Hipotansiyon durumunda pulmoner artere kateter yerleştirilip, arteriyel ve pulmoner kan gazları, pH, pulmoner arter basıncı, sol atrium basıncı, kardiak output ölçülmelidir. Eğer sol atrial basınç düşükse, % 09'luk NaCl ile volüm artırıcı tedavi uygulanmalıdır. Eğer sol atrial basınç 18 mm Hg'nın üzerinde fakat kardiak output ve periferik direnç düşükse, kardiak kontraktileteyi artıran bir madde (dopamin) uygundur (15). Ancak bunlar yetersiz kalırsa NE kullanılmalıdır. Trisiklik antidepresanların sebep olduğu a-adrenerjik blokaj sebebiyle, hipotansiyonun düzeltilmesinde dopamin ve epinefrin etkisizdir (7).

a-adrenerjik reseptör blokajı, "feedback" mekanizma ile kompensatris olarak, NE artışına yol açmakta, bu da plazma NE seviyelerinin yükselmesine sebep olmaktadır. Bu mekanizma antipsikotik ilaç alanlarda ani ölümlerin sebebi olarak ileri sürülmektedir. Trisikliklerle NE aşırı artışına (flooding) sebep olacak derecede a-adrenerjik blokaj ise, ancak aşırı dozlarda görülmektedir (14). Bu durum kendini klinikte ağır hipertansiyon ile ifade etmektedir. Tedavisinde IV Phentolamine (Regitin-alfa adrenerjik bloker) 5 mg (5 dakikadan uzun zamanda) verilmelidir (7).

Eğer hayatı tehdit edici hipertermi gelişirse hızlı şekilde buzlu su ile soğutma gereklidir. Aktif kömür dozlarının (oral veya nazogastrik tüp yolu ile) tekrarlanması enterohepatik daireyi kırmak için faydalıdır.

Trisiklik antidepresanlar zayıf bazlardır. İdrarın alkalizasyonu trisiklik moleküllerinin renal tubullere reabsorpsiyonunu arttırır, dolayısıyla toksisiteyi artırır. Asidifikasyonu (Amonium chloride, askorbik asit ile) ise ekskresyonu arttırmakla beraber, trisiklikler esas olarak hepatik metabolizma ile elimine oldukları için, renal ekskresyonun klinik anlamı fazla değildir (15).

Antipsikotikler

Terapötik indeksleri yüksek olan Chlorpromazine (Largactil), Perphenazine (Norfen), Fluphenazine (Prolixine, Moditen), Trifluoperazine (Telazin), Pimozide (Orap), Haloperidol (Haldol)'ün morbiditeleri seyrek, mortaliteleri düşüktür. Thioridazine (Melleril)

ve Mezoridazine (Lidanil) ise CY-adrenerjik blokaj yapıcı ve antikolinergik etkileri daha fazla olduğu için aşırı dozda daha yüksek toksisite gösterirler (7, 15).

Trisiklik antidepresanlarla ilgili olarak bildirilen problemlerin hepsi daha az şiddette olmak üzere, bu gurubun aşırı dozunda da mevcuttur.

Aşırı dozda Fenotiazin alan hastalar hipotermi veya hipertermi, hipotansiyon yanında sedasyon, nöbetler, komaya kadar varan şuur değişiklikleri gösterebilirler (14). Myosis adrenerjik blokaja sekonderdir. Solunum depresyonu seyrek görülür, Nörolojik komplikasyonlar (distonik reaksiyonlar gibi) ise idiosinkrattiktir ve aşırı dozla ilişkili değildir (7, 14).

Antipsikotik ilaçların sebep olduğu ani adale rijiditesi, hiperrefleksi ve otonomik disfonksiyonla seyreden "malign nöroleptik sendromu (neuroleptic malignant syndrome)"nun uzun süreli adale rijiditesi meydana getirerek rabdomyolizise, dolayısıyla myoglobüni ve renal yetmezliğe sebep olabildiği bildirilmiştir (23). Fatalitesi % 38 olan bu sendromda ölüm solunum yetmezliğinden olmaktadır (8). Malign nöroleptik sendromunda dopamin agonisti Bromocriptine (Parlodel) 5 mg/4 saatte bir (25 mg/gün'e kadar) 4-5 gün uygulandığında semptomlar ortadan kaldırılabilmektedir (23). Kuvvetli antikolinergik etkiye sahip Loxapine ile çok sayıda nöbet sonrası rabdomyolizise bağlı myoglobüni sebebiyle renal yetmezlik de bildirilmiştir (18). Çocuklarda ilaçla bağlı akut distonik reaksiyonların menenjit, ansefalit, tetanoz, epilepsi, hipokalsemi gibi yanlış teşhislere yol açtığı akıldan çıkarılmamalıdır (12, 20).

Antipsikotik ilaçların aşırı dozunda ileus ve üriner retansiyon da ortaya çıkabilir. EKG değişiklikleri trisikliklerle meydana gelenlere benzerdir (Tablo—2).

Genel tedavi trisikliklerin aşırı dozunda olduğu gibidir. Genellikle belirtiler daha az şiddette olduğu için Fizostigmine nadiren ihtiyaç duyulur. Zorlu diyaliz ve hemoperfüzyonun tedavide rolü yoktur (7). Bu ilaçların aşırı dozlarının tedavisi sadece destekleyicidir. Hipotansiyon düzelmediğinde NE (Levartanol, Levophed) 4 µg 1 ml/dak gidecek şekilde perfüzyonla, sistolik TA 90 mmHg'a ulaşıncaya kadar (15 fig'a kadar) verilmelidir (2, 7). Akut distonik reaksiyonlar için gerçek, antidotal tedavi Diphenhydramine (Benadryl) - antihistaminik ve antikolinergik etkili - yetişkinlerde 50 mg/IV veya IM, çocuklarda 2-5 mg/kg, Benzotropin mesylate (Cogentin) - antikolinergik - 2 mg/IV veya IM, Biperiden (Akineton) - antikolinergik - 5-10 mg/IV veya IM, çocuklarda 0.04 mg/kg, Diazepam 10-20 mg/IV veya IM, çocuklarda 5-7.5 mg/kg verilebilir (7, 12, 20).

Lityum

Lityum, Na⁺, K⁺ 'u içme alan elemental alkalin metallere gurubunun en güçlüsüdür. Bu guruptaki metallere fiziki ve kimyasal özellikleri kadar, biyolojik

özellikleri bakımından da benzerdirler. Lityum gastrointestinal traktusdan çabuk emilir ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Hücre membranlarından diğer katyonlara göre daha yavaş bir hızda geçer ve terapötik seviyeye ulaşması 6-10 gün alır. Lityum tuzları, plazma konsantrasyonu 0.5-1.5 mEq/l arasında tutulduğunda bipolar affektif hastalarda dramatik farmakolojik etki sağlar (7, 21, 22). Bu seviyelerin normal şahıslarda da problem yaratmadığı bildirilmiştir (7). Ancak yaşlı, ve önceden mevcut organik beyin hastalığı olanlarda terapötik kabul edilen sınırlarda da toksikasyon ortaya çıkabilir (4, 13). Yukarıda belirtilen seviye akut ve kronik olarak aşıldığında kardiovasküler, renal, nörolojik, endokrinolojik, gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar (Tablo — 3). Akut aşırı dozlar, hücre membranından geçiş uzun süreli olabileceği için, kronik olanlara nazaran daha iyi tolere edilir (7).

Lityumun kardiovasküler etkileri myokarditi, aritmileri ve hipopotasemiyi taklid eden EKG değişiklikleri (uzamış OT aralığı, düzleşmiş veya negatifleş-

Tablo - 3
Lityum Toksikitesi

Kardiovasküler	Aritmiler, uzamış OT aralığı, düzleşmiş ve tersine dönmüş T dalgaları (hipopotasemidekilere benzer) ile rayokardit
Renal	Sodyum diürezisi ve nefrojenik diyabets insipidus (poliüri, polidipsi) ile kendini gösteren renal konsantrasyon defektleri, bazen renal yet.
Endokrin	Artmış I ¹³¹ uptake'i ve azalmış PBI ile guvatr, miksödem
Cild	Lokalize ödem, dermatit, ülserler
Hematolojik	Lökositoz, aplastik anemi
Fetal	Siyanoz, hipotoni, halsizlik, muhtemelen guvatr, kardiovasküler anomaliler
Nörolojik özellikler	HAFİF: Adale zayıflığı, yorgunluk, istirahathte ince tremor, baş dönmesi, uyuklama, hafif konfüzyon ORTA: Artmış tremor, ataksi, ileri derecede halsizlik, peltekleşmiş konuşma, bulanık görme, tinnitus AĞIR: Ağır tremor, konfüzyon, huzursuzluk, ekstrapiramidal işaretler, adale fasikülasyonlan, nöromüsküler irritabilite, koreoatetoz, hiperrefleksi, opistotonus, nistagmus, stupor, koma, nöbetler, EEG'de diffüz yavaşlama ve dezorganizasyon
ÖLÜM	

Goldfrank L., N. Flomenbaum, R. Weisman: Management of Overdose with Psychoactive Medications. Emerg. Med. Clin. North. Am. 2:74, 1984'den

miş T dalgaları) ile birlikte. Renal konsantrasyon defektine bağlı nefrojenik diabetes insipidus görülebilir. Lityum aşırı dozu almış şahıslarda önce bulantı, kusma, adale zayıflığı, yorgunluk, ince tremor, baş dönmesi, letarji ve konfüzyon ortaya çıkar. Toksikite arttıkça (3 mEq/l'den fazla) ekstrapiramidal işaretler, Stupor, koma, EEG değişiklikleri ile birlikte nöbetler görülür (7). Lityum entoksikasyonunda çok spesifik afaziler (saf kelime sağırlığı) de bildirilmiştir (4). Nörolojik semptomlar doz azaltılınca reverzibl olmakla beraber, kalıcı serebellar hasar da bildirilmektedir (22).

Genel tedavide, aktif kömürün lityum adsorpsiyonunda etkili olduğuna dair az delil mevcutsa da denenebilir.

Serum ve doku elektrolit balans bozukluğu kronik toksisiteye yol açabilir, bu bakımdan hastanın sıvı-elektrolit balansı dikkatle değerlendirilmelidir. Normal renal fonksiyonlu hastalarda ozmotik ve salin diürez lityum klirensini artırır. Sodyum bikarbonat proksimal tubullerden lityumun reabsorpsiyonunu azalttığı için, idrarın alkalizasyonu lityum ekskresyonunu etkileyebilir. Acetazolamide (Diamox, Diazomid) 5-15 mg'de proksimal tubullerden lityum reabsorpsiyonunu engellediği için faydalıdır. Henle kulpunun çıkan kolu ve distal tubuller üzerine etkili diüretikler (Etacrinic aside - Edecrine, tiazidler-Triazid) ise lityum reabsorpsiyonunu etkilemedikleri için faydasızdırlar (7). Theofillin'in lityum ekskresyonunu artırdığı bildirilmiştir (5).

Başlangıçtaki sakin seyre rağmen kardiovasküler kollaps, nöbetler ve koma gibi durumlar ortaya çıkmışsa hemodiyaliz esastır (7, 19). Serum seviyesi ilaç alındıktan 6 saat sonra 4 mEq/l'e ulaşıyorsa, hasta asemptomatik bile olsa hemodiyaliz gereklidir (7, 19). Bu hastalarda diyaliz süresi uzun olmalıdır. Çünkü lityum total vücut sıvısında geniş dağılım ve redistribüsyon gösterir. Eritrosit plazma/lityum oranlarının entoksikasyonlarda incelenmesi, eritrosit dışı ve içi arasında lityum dengesi yeniden teessüs edinceye kadar hücreye saatlerce lityum girişi olduğunu ortaya koymuştur (19).

SONUÇ

Aktarılan ilaç guruplarından herbiriyle zehirlenmelerde âcil servis doktorunun farmakoloji ve klinik tıp bilgisinin, teknik tedavi ve ayırıcı teşhisin başarısında büyük önemi vardır.

Psikotropik ilaçlarla zehirlenenlerin çoğu temelde psikiyatrik bozukluğu olan şahıslardır. Bu sebeple yakın prognozu tayin ettirecek olan entoksikasyon tedavisinin, daha sonra psikiyatrik tedavi ile birleştirilmesi gerekmektedir. Bununla beraber, psikotropik ilaç entoksikasyonu tedavisi uygun şekilde yapılmadığı takdirde, zehirlenen şahıs için psikiyatrik destekle sağlanabilecek bir gelecek olamayacağından dolayı, konu hem psikiyatrist olan hem olmayan hekimler için önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Appelbaum P.S., Kapoor W.: Imipramine - Induced Vasospasm: A Case Report. *Am. J. Psychiat.* 140: 913-5, 1983.
2. Arkonaç O.: Psikofarmakoloji ve Psikofarmoterapi. *özalMat.* İstanbul, pp. 281-3, 1978.
3. Bell E.F.: The Use of Naloxone in the Treatment of Diazepam Poisoning. *J. Pediatr.* 87:803-4, 1975.
4. Donaldson J.O., Hame M.S., Klau M.: A Case of Reversible Pure-Word Deafness During Lithium Toxicity. *Am. J. Psychiat.* 138:242-3, 1981.
5. Duff TJP.: Medical Emergencies in: Harvey A.M., Johns R.J., Owens A.H. and Ross R.S. (eds.) *The Principles and Practice of Medicine.* 19th Ed. Appleton-Century-Crofts, New York, p: 1731, 1976.
6. Easom JJV., Lovejoy F.H.: Efficacy and Safety of Gastrointestinal Decontamination in the Treatment of Oral Poisoning. *Pediatr. Clin. North Am.* 26:827-36, 1979.
7. Goldfrank L., Flomenbaum N., Weisman R.: Management of Overdose with Psychoactive Medications. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2:63-76, 1984.
8. Kessler K.A., Waletzky J.P.: Clinical Use of Antipsychotics. *Am. J. Psychiat.* 138:202-9, 1981.
9. Koch H.: Ro 15-1788: Selective Antagonist to the Benzodiazepins. *Pharm. In.* 4:27-8, 1983.
10. Kurtoğlu S., öztürk M., Koşun Ş.: Trisiklik Antidepressan Zehirlenmelerinin Pediatride Önemi. *K.O. Gevher Nesibe Tıp Fak. Mecm.* 2:101-9, 1980.
11. Kurtoğlu S.: Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinde Tanı ve İlk Tedavi Prensipleri. *İzmir Devlet Hast. Mecm.* 21:355-66, 1983.
12. Lacouture P.G., Mitchell A.A., Lovejoy F.H.: Thiethylperazine Associated Dystonia Reactions in Children. *Pediatrics.* 64:554-5, 1979.
13. Lewis D.A.: Unrecognized Chronic Lithium Neurotoxic Reactions. *J. A.M.A.* 250:2029-30, 1983.
14. Lipton A.M., DiMascio A., Killam K.F.: *Psychopharmacology: A Generation and Progress.* Raven Press New York, pp: 1009-30, 1981.
15. Lipton A.M., DiMascio A., Killam K.F.: *Psychopharmacology: A Generation and Progress.* Raven Press New York, pp: 1041-6, 1981.

16. Nimmo W.S.: Drugs, Diseases and Altered Gastric Emptying. Clin. Pharmakin. 1:189, 1976.
17. Öztürk M., Kurtoğlu S., Pekcan H.: Kayseri Bölgesinde Çocuklarda Zehirlenmeler. K.O. Gevher Nesibe Tıp Fak. Mecm. 21:355-6, 1983.
18. Peterson C.D.: Seizures Induced by Acute Loxapine Overdose. Am. J. Psychiat. 138:1089-91, 1981.
19. Pringuey D., Yzombard C, Charbit JJ., et al.: Lithium Kinetics During Haemodialysis in a Patient with Lithium Poisoning. Am. J. Psychiat. 138:249-51, 1981.
20. Pope C.R.R.: Treatment with Diazepam of Children with Drug-Induced Extrapyramidal Symtopms. S. Afr. Med. J. 55:328, 1979.
21. Vestergaard P.: Clinically Important Side Effects of Long-Term Lithium Treatment: A Review. Acta Psychiat. Scand. (Suppl.), 67:11-29, 1983.
22. Zorumski C.F., Bakris G.L.: Choreoathetosis Associated with Lithium: Case Report and Literature Review. Am. J. Psychiat. 140:1621-3, 1983.
23. Zubenko G., Hope H.G.: Management of a Case of Neuroleptic Malignant Syndrome with Bromocriptine. Am. J. Psychiat. 140:1619-20, 1983.