

TRİSİKLIK ANTİDEPRESAN ZEHİRLENMELERİN PEDIATRİDE ÖNEMİ

Dr. Selim Kurtoğlu* Dr. Mustafa K. Öztürk** Dr. Şeref Koşun***

ÖZET : Son 4 yıl içinde Gevher Nesibe Tıp Fakültesi pediatri servisinde yatırılan trisiklik antidepresan zehirlenmesi takdim edildi ve yeni literatür gözden geçirildi.

Hafif zehirlenme gösteren 3 vaka dalgınlık şikâyetleri ile getirildi. Aşırı doz ilaç alan diğer iki vaka dalgınlık yanında havale geçiriyordu. EKG değişiklikleri gösteren virinci vaka eksitus olurken diğeri hafif ataksi ile taburcu edildi.

SUMMARY : Five cases of tricyclic antidepressant poisoning, admitted to pediatric clinic of Gevher Nesibe Medical School in last 4 years, have been presented with a review of recent literature.

Three of our cases had mild toxicity and the main complaint was drowsiness, The other two cases had convulsions and drowsiness; one of them had electrocardiographic changes and died. The other case was discharged with mild ataxia.

Günümüzde toplumda antidepresan ilaçların kullanımı arttıkça bunlarla oluşan zehirlenmelerde artmıştır. Bir trisiklik antidepresan olan imipramine (tofraniil) pediatride enuresis nokturna vakalarında sık müracaat edilen bir ilaç olduğundan zehirlenme olaylarının artışında belirli bir katkısı olmuştur (11-13). Vakaların çoğu kez statüs epileptikus sanılması tanıyı geciktirmekte ve proznozu etkilemektedir (1, 18, 21).

Bu yazımızda son 4 yıl içinde Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Pediatri servisine yatırılan 496 zehirlenme vakası içinde 5 trisiklin antidepresan zehirlenmesi vakalarını takdim ederek bu ilaçlarla zehirlenmelerle ilgili son bilgileri gözden geçirdik.

I. VAKA : S.A. (69664 protokol no) 1,5 yaşındaki kız çocuğu bilinmeyen miktarda tefraniil tablet alımından 2 saat sonra dalgınlık ve sıçrama şikâyetleriyle hastanemize getirildiğinde, şuuru kapalı, yaygın konsülsiyon geçirmekte ve ağırlı uyarılara karşı cevapsızdı.

FİZİK MUAYENESİNDE : Ateş 36,5°C, nabız : 146/dk, boy : 80 cm ağırlık : 13 kg, TA : 110/80 mmHg ve femoral nabızlar bilateral olumluydu. Pupiller midriyatik, ışık refleksi tembel ve göz dipleri normaldi. Kalp taşikardik ve ritmikti, karaciğer koste kenarında 2 cm ele

* K.Ü.G.N. Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

** K.Ü.G.N. Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı Doçenti

*** K.Ü.G.N. Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı Başasıstani

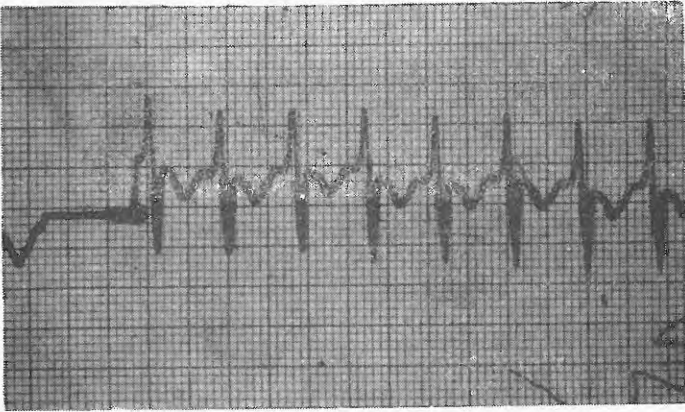
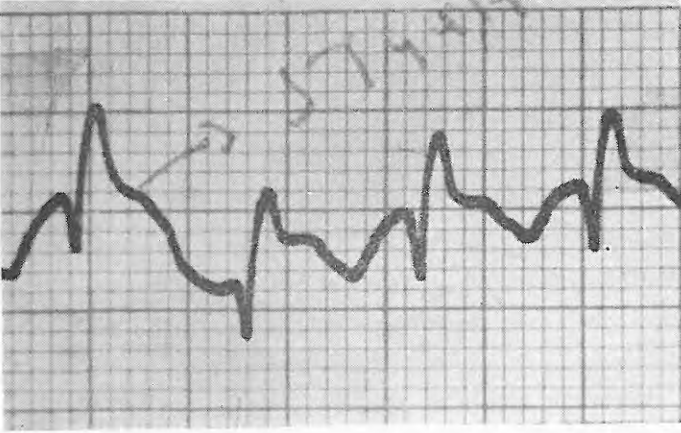
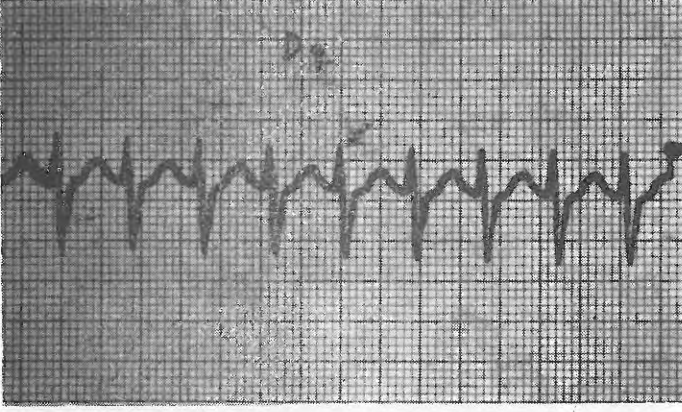
geliyor dalak nonpalpabl, barsak sesleri normoaktif, DTR bilateral canlı bilateral babinsky pozitif, menengeal bulgular menfi, diğ er sistem bulguları normaldi.

LABORATUAR MUAYENESİNDE : Hb : % 9,3 gr. BK : 17600 mm³ kanda, PY da % 80 parçalı % 20 lenfosit mevcuttu, trombositleri kümeli ve alyuvar yapısı normaldi. Elektrokardiografisinde (Resim 1) kalp hızı 176/dk elektrikî aksi 115°, QT mesafesi uzun, P ile T dalgaları iç içe, aVR de ST yükselmeleri görülmekte idi, bu bulgularla supraventriküler taşikardisi mevcuttu. İdrar tetkiki normaldi. Hastaya hemen serum fizyolojik ile mide lavajı uygulandı. İntravenöz beslenmeye başlanan hastanın konvülziyonları 0,3 mgr/kg diazem İ.V. yapılarak kontrol altına alındı. Solunumu yavaşlayan ve bradikardisi olan hastaya entübasyonla O₂ verildi. ve yeterli doz NaHCO₃ puşe edildi. Ayrıca 1 mgr prostiğmin İ.M. yapıldı. Daha sonra tekrar taşikardisi çıkan hastada hipotansiyon, solunum ve dolaşım depresyonu gelişti ve exitus oldu.

II. VAKA : T.Y (154042 protokol no) 4 yaşında erkek hasta haval e geçirme şikâyetiyle baş vurduğ unda generalize biçimde 20 sn kadar süren konvüzyonlarının 4 saat kadar önce başladığı, 3 kez tekrar ettiği, ateşinin bulunmadığı, kafa travması geçirmed iğ i öğrenildi. Epilepsi ön tanısıyla yatırıldı.

FİZİK MUAYENESİNDE : Ateş 36,5°C, nabız : 116/dk, boy : 108 cm, ağırlık 15 kg solunum 24/dk ve TA : 100/60 mmHg idi. Şuur yarı kapalı, ağırlı uyarılara cevap veriyordu. Pupiller izokorik ve midriatik, göz dipleri normaldi. Solunum sistemi normaldi, kalp sesleri ritmik, karaciğ er dalak nonpalpabl vesikal glob yoktu. DTR leri hipoaktif, patolojik refleks yok, diğ er sistem bulguları normaldi.

LABORATUAR MUAYENESİ : İdrar tetkikinde renk sarı, UH : 6, dansite : 1015 protein eser, glikoz yok, mikroskopik tetkik normaldi. Hb : % 10,5, BK : 5000/mm³ kanda % 64 ç omak, % 20 parçalı, % 16 lenfosit, trombositleri kümeli, alyuvar yapısı normaldi. BOS tetkikinde hücre yoktu. Akciğ er grafisi normal, boğ az kültüründe NBF üredi. Kan şekeri % 155 mgr, BUN % 27 mgr, Na : 135 mEq/lt, K : 3,9 mEq/lt, Cl : 95 mEq/lt, kan gazları çalışmasında UH : 7,369, PO₂ : 72 mmHg PCO₂ : 21,9, BE : 12,5 HCO₃ minimol/litre, total CO₂ : 13 minimol/litre, kompanze metabolik asidozu mevcuttu. EKG sinus ritmi, kalp hızı 150/dk da, PR : 0,14 sn QT düzeltilmiş 0,443 sn nonspesifik ST değ iş iklikleri mevcuttu. Konvülziyon ve midriasis nedeniyle anemnez derinleşt irince maprotinin hidroklorid (ludiomil 25 mg) tabletlerinden 5-6 adet iç tiğ i anlaşıldı. Trisikli kantidepresan intoksikasyonu kabul edilen hastaya mide lavajı uygulandı. Tansiyon düş üklüğ ü ve



Resim 1 : 1. vakanın EKG sinde DI, aVR ve V2 örnekleri görölmektedir

aritmi yakından izlendi. İ.V. beslenen hastaya 2 kez 1 mgr neostiğmin İ.M. yapıldı. 96 saat gözlem altında tutulan hastada aritmi ve hipotansiyon ortaya çıkmadı. oKnvülziyonu neostigmin yapıldıktan sonra görülmedi. Hasta taburcu olurken sadece hafif ataksisi vardı.

VAKA 3 : D.S. (7919 protokol no) 4 yaşında kız hasta 5-6 adet laroxyl (Amitriptilin) draje içme şikayetleri ile yatırıldı. 3 saat önce içtiği, sonra huzursuzluk ve ataksi gösterdiği öğrenilen hastanın muayenesinde dalgınlığa eğilimli olduğu, pupillerin izokorik, kalp atımları ritmik ve nörolojik bulgularının normal olduğu görüldü, mide lavajı yapılan hastaya diürez uygulandı. 24 saat sonra durumu iyileşen hasta taburcu edildi.

VAKA 4 : (85386 protokol no) 1,5 yaşındaki kız hasta laroxyl (amitriptilin) içme şikayetleriyle getirildi. 3 saat önce 10 mgr lık drajelerden 6 adet içtiği, bir müddet sonra dalgınlığının olduğu öğrenilen hastanın dalgınlığı dışında anormal bulgular görülmedi. Mide lavajı uygulanarak, 2000 cc/m²/gün mayi tedavisi verilen hasta ertesi gün taburcu edildi.

VAKA 5 : M.K. (101640 protokol no) 4 yaşındaki erkek hasta bilinmeyen miktarda laroxyl içme şikâyetleriyle getirildi. İlaç alımını izleyen 2 saat içinde ayakta duramadığı ve dalgınlaştığı öğrenildi. Muayenesinde yarı dalgın, pupiller izokorik, kalp ritmik ve nörolojik bulgular normaldi. Midesi yıkanan hastaya diürez uygulandıktan sonra 24 saat içinde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bu grup ilaçlar önceleri antistihaminik etkilerinden faydalanmak amacıyla kullanılmış daha sonra antidepresan etkileri dikkati çekmiştir. Çekirdekleri üç halkalı olduğu için trisiklik antidepresanlar deyimi kullanılır (II) Farmakolojik etkileri sedasyon, antikolinergik etki ve sinapslarda amin pompasını bloke etmek gibi üç yolla ortaya çıkar. Bu etkileri değişik ilaçlara göre farklı düzeylerde görülür. Tablo : I

Tablo 1 : Trisiklik Antidepresanların Farmakolojik Etkileri

İlacın Adı	Sedasyon	Antiko- linerjik Etki	Amin Pompasını Blok	
			Serotonin	Norepinefrin
İmipramine (Tofranil)	+	++	++	++
Amitriptilin (Laroxyl, Libroksil ve triptilin)	+++	+++	+++	+
Desimipramin (Norpramine)	+	+	—	+++
Nortriptilin (Norfen)	++	++	+	++
Doxepin (Dolat, sinequan)	+++	+++	Zayıf	Zayıf
Protriptilin	—	++	?	?

Oral yolla alınan ilaçlar barsaklardan emildikten sonra karaciğerde konjugasyon ve demetilasyon yoluyla metabolize olunurlar (5, 11, 18).

Tersiyer aminler demetile edilince yine aktif metabolitler oluşurki bunlar nortriptilin ve desimepramindir. Bu nedenle tersiyer aminlerle olan zehirlenmelerde atılım çok yavaş olacağı için hasta en az 72-96 saat gözlemlenmelidir (7, 11). Trisiklik ilaçlar ve aktif metabolitleri enterohepatik dolaşıma katılırlar ve mideye tekrar sekrete olurlar (17, 21).

Trisiklik ilaçların sedatif etkileri alkol ve diğer sedatiflerle birlikte kullanılırsa artar ve yine thioridazine (Melleril) ile tablo daha ağırlaşır. Kardiyak aritmiler daha ağır seyredir.

Trisiklik antidepresanların toksik ve fatal dozları farklıdır. Kişisel faktörlerde önemli olmakla birlikte imipraminde toksik semptomlar 10 mg/kg. da başlar, 20 mgr. dan sonra da belirginleşir (18). İmipramine adultte 5 gr. öldürücüdür, iki yaşındaki çocukta 250 mgr., 16 yaşındaki çocukta 500-700 mgr. fatal olabilir (7). STEPHENE ve arkadaşları ise 142 mgr/kg. imipramine olan hastanın kurtulduğunu rapor ettiler (18).

Amitriptilin 1 yaşındaki çocukta 1 gr. dozunda, desimipramine 4 yaşındaki çocukta 1,5 gr. dozunda fataldir (7). Belirtiler alındıktan 3 saat sonra bazen 11 saate kadar uzayan sürede ortaya çıkar (10). Çocuklarda konvülsiyonlarkoma, atropinizm bulguları ve kardiyak aritmiler şeklinde tipik klinik TRİAD'ı oluştururlar (11, 18, 21). Bazı ilaçlarda mesela doxepin'de aritmi hafif veya olmayabilir (21).

Akut zehirlenmelerde düşük dozda nistagmus midriasis, susuzluk ve ağız kuruluğu, idrar ve ince barsak retansiyonu, taşikardia ajtasyon ve ataksi oluştururlar, aşırı dozda alınırsa koma, hipotermi ve sonra hipertermi, solunum depresyonu, klonik hareketler ve konvüzyonlar, hipotansiyon, midriasis kalpte çeşitli biçimlerde iletim ve ritm bozukluklarına yol açarlar (5, 7, 11, 18). Kronik zehirlenmelerde ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, cilt döküntüleri, kabızlık, aşırı terleme, üriner retansiyon, taşikardi ve tansiyon düşüklüğu tremor, ataksi, abdominal ağırı ve karaciğer hasarı sarılık oluştururlar.

Antikolinergic dominanslı bir hastada bir grup etiyoloji düşünölüp ayırıcı teşhise gidilmelidir (11, Tablo II).

TABLO II : Antikolinergic etkili ilaçlar :

- 1 — Trisiklik antidepresanlar
- 2 — Antistihiaminikler : Klorpromazine (largactil) difenhidramin (Benadryl) pirilamine (Triaminic) ve klorfeniramin
- 3 — Fenotiazin grubu ilaçlar
- 4 — Antispazmodikler : Dicyclamina (Dactil) ve propanthaline (pro - Banthire)
- 5 — Diğer değişik nedenler :
 - Atropin (otlar, mantarlar, ilaçlar)
 - Skopolamine (ilaçlar ve otlar)
 - Yaban yasemini
 - Patatez çillenmesi, yapraklar ve kökü
 - Datura stramonium

Trisiklik antidepresan zehirlenmesinde tabloyu ağırlaştıran konvüzyon tansiyon düşüklüğu ve kardiyak aritmilerdir.

Bu tür ilaçların yan etkileri ilk kez psikiyatri kliniklerinde taşikardia sağ dal bloku, PR uzaması, A.V. bloklar şeklinde dikkati çekmiştir (11). Trisiklik antidepresanların kardiyok toksik etkilerinin mekanizması hakkında değişik görüşler ileriye sürülmüştür. Vagusun myokard uçlarını bloke ederek antikolinergic etki yaptığı ve kalp kasına

direkt toksik olduğu söylenir (10, 19). Vagal blokaj taşikardi oluşturarak diastolik doluşun azalmasına sonuçta atım volümü azalışına ve tansiyon düşüklüğüne götürür görüşü vardır(1, 9, 12, 14, 15). MOİR ve arkadaşları 119 amitriptilin kullanan hastalarda 13 ani ölüm izlemişler kardiotoksik etkiyi sempatik dominans, digoxin etkisini artırma ve ilacın yavaş metabolize ediliş hızı ile açıklamışlardır (14). Buna karşılık COULL ve arkadaşları ani ölüm yapmadığı görüşünü taşırlar (6). TAYLOR ve arkadaşları ise nortriptilin kullanan hastalarda pre-ejeksiyon intervalinin azaldığını, karaciğer hastalıklarında olduğu gibi hepatik klirens azalınca düşük dozlarda toksisite çıktığını belirtmişlerdir (20).

Trisiklik antidepresan ilaçlarla normal ve toksik dozlarda tespit edilen çeşitli kardiyak etkiler vardır. Bunlar sinuzal veya supraventriküler taşikardia, PR uzaması, QT uzaması, QRS genişliği, AV ve intraventriküler blok, ventriküler taşikardi, multifokal ekstrasistoller, atrial flutter, fibrilasyon, dal blokları, ST depresyonu, düz veya invert T dalgaları olarak bildirilmiştir (2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 18, 20).

İNTOKSİKASYON DURUMUNDA TEDAVİ :

1 — Bu tür ilaç içme anamnezi ile gelen normal çocuklar bile en az 6 saat gözlem altında tutulmalıdır (7).

2 — Hastaneye getirilen hastaya ilk etapta mide lavajı uygulanır ve aktif kömür verilir. Daha sonra mide lavajı sürekli tutulur, çünkü trisiklik ilaçlar dolaşımdan tekrar mideye sekrete olurlar (17, 21). Mide çok soğuk suyla yıkanmaz, aritmileri artırabiliriz (18).

3 — Konvülziyonların Durdurulması : Gerekirse entübe olunup solunum yolu açık tutulur. Konvülziyonlar İ.V. diazepam yapılarak durdurulabilir. Fakat solunum depresyonu riski olduğundan fenobarbital tercih olunmalıdır. Yine süksinilkolinde verilebilir (7). Uzun etkisi nedeniyle paraldehit eklenebilir. Konvülziyon durdurulamazsa İ.V. tiopental yapılabilir.

4 — Antikolinergik ve kardiyak etkileri önlemek için fizostigmin hidroklorid kullanılır (7, 9, 15, 17, 18). Rumaek kolinerjik etkiler çıkana dek her 5 dakikada bir 0,5 mgr. veya 0,03 mgr/kg total İ.V. yapılmasını tavsiye eder (17). Kompetitif bir kolinerjastaz inhibitörü gibi davranan fizostigmin sinir sistemine ulaşarak ilaçların santral etkilerinde bloke eder (17, 18). Henüz Türkiye'de olmadığı için sadece periferik etkileri bloke edebilen neostigmin 0,025 - 0,045 mgr/kg. yapılabilir. Aşırı doz fizostigmin ile kusma, konvülsiyon hipersalivasyon

üriner fekal inkontinans görülürki bu zaman yapılan dozun 1,5 katı atropin glikoprolat veya 0,75 - 1 mgr. skopolamin yapılabilir(18).

Kardiak aritmilerde yine fizostigmin yararlı olmaktadır. STEPHE-NE ve arkadaşları 142 mgr/kg. imipramine için 3 yaşında bir çocukta, tekrarlayıcı fizostigmin ile aritmilerin düzeldiğini, tansiyonun yükseldiğini, şuurun açıldığını ve üriner outputun arttığını gözlemişlerdir (18).

Aritmi durumunda 0,03 mgr/kg. fizostigmin 5 cc. serum fizyolojik ile sulandırılarak 2 dakikada İ.V. verilir ve bu 5 - 10 dakikadan tekrarlanabilir. Aritmileri hızlandırıcı etkenler olan metabolik asidoz ve hipokalemi varsa tedavi edilir (1, 3, 4, 7). Gerekirse 1/6 sodyum bikarbonat infzyonunda yapılabilir (7). İnatçı aritmilerde difenilhidantoin ve lidokainde kullanılabilir. 0,5 - 1 mgr/kg. difenilhidantoin İ.V. 3-5 dakikada verilir, günlük doz 10 mgr/kg. a çıkılabilir (1, 7, 11, 16). Taşırkardi durumunda beta - blokerler kullanılabilir (16). Aritmi tedavisinde klinidin ve prokainamid kontrendikedir (11).

5 — HİPOTANSİYONDA : Tansiyon düşüklüğü serum fizyolojik veya plazma verilerek önlenir (7, 18). Aramine verilmesi bazı yazarlarca tavsiye edilir (18). Buna karşılık kotekolaminlerin zaten yüksek olduğu ve verilmesinin gereksiz olduğu görüşü vardır (14). İsoproterenol ve epinefrin beta - resöptör uyarıcı etkileri aritmilere yol açıklarından kullanılmaz (1, 7, 18).

6 — Supportif tedavi : Solunum aşırı deprese ise entübe edilir, oksijen verilir, hiperpireksi varsa soğutulur.

7 — Hastalar en az 72 - 96 saat gözlem altında tutularak devamlı EKG kontrolü yapılır. Hastalarda 10 güne kadar uzayan ataksi görülebilir (21).

KAYNAKLAR

1. Arena M.D.: Tricyclic compound poisoning Current Therapy 1978 page 900-901
2. Barnes R.J. and Kong S.M.: Electrocardiographic changes in amitriptyline poisoning. British Medical Journal 3: 222 - 223, 1968.
3. Brown T.C. and Barker G.A.: The Use of sodium bicarbonate in the treatment of tricyclic antidepressants - Induced arrhythmias. Anesthesia and intensive Care 1: 203 - 210, 1973.
4. Brown T.C.K.: Sodium bicarbonate treatment for tricyclic antidepressant arrhythmias in children, Med. J. Aust 2: 380, 1976.
5. Burks J.S. et al: Tricyclic antidepressant poisoning J.A.M.A. 230: 1405, 1974.
6. Coull D.C.: Amitriptyline and cardiac disease Lancet 2: 590 - 591 1970.
7. Dreisbach R.H.: Handbook of Poisoning Lange Medical Publication California 1977 Ninth edition page 300 - 401.

8. Duane G.S. et al: Tricyclic drugs overdose J.A.M.A. 238: 135 - 138 1977.
9. Duvoisin R. and Katz R.: Revers of anticholinergic Syndrome in man by physostigmine J.A.M.A. 206: 1963 - 1968.
10. Fouran J. and Chicoine R.: ECG changes in fatal imipramine intoxication Pediatrics 48: 777, 1971.
11. Jan K. and Weser: Tricyclic antidepressants. The New, Eng. J. Med. 299: 1106 - 1109, 1978.
12. Kantar S.J.: Imipramine induced heartblock JAMA 231 % 1364 - 1366, 1974.
13. Mc. Kendry J.M. and Stewart D.A.: D.A.: Enuresis. Ped. Clin North. Am. 21: 1019, 1974.
14. Moir D.C. and Crooks .: Cardiotoxicity of amitriptyline. Lancet 2: 561 - 564, 1972.
15. Newton R.W.: Physostigmine salicylate in the treatment of tricyclic antidepressants overdose. JAMA 231: 941 - 943, 1975.
16. Roberts R.J. et al: Propranolol in the treatment of cardiac arrhythmias associated with amitriptyline intoxication Journal of Pediatr. 82: 65 - 67 1973.
17. Rumack B.H.: Anticholinergic poisoning and treatment with physostigmine Pediatrics 52: 449, 1973.
18. Stephen P.W.: The usefulness of physostigmine in imipramine poisoning. Clin. Pediatrics 15: 1123 - 1128, 1976.
19. Stinnett J. Nortriptyline hydrochloride overdose JAMA 204: 167, 1968.
20. Taylor D.J.E. et al: Cardiac effects of tricyclic antidepressants. Brit. Heart Journ. 9: 1005 - 1009, 1978.
21. Walter D.C. and Kauffman R.E.: Doxepin poisoning in a Child. Am. J. Dis. Child, 134 (2): 202 - 203, 1980.