

ZEHİRLENMENİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Kenneth Y. Hartigan-Go

❖ Giriş ❖ Zehirlenmenin Önlenmesi ❖ Zehirlenmenin Tedavisi ❖ Devam Eden Bakım ❖ Özet

I. GİRİŞ

I.a. Farklı Toplum ve Medeniyetlerde Zehirlenmenin Önemi

Paracelsus, 16. yüzyılda, şöyle demiştir: 'Her madde zehirdir, zehir olmayan herhangi bir madde yoktur. Zehir ile panzehir arasındaki fark, doğru dozdur'. Eski medeniyetler, zehirleri doğada tanımışlardır. Afrika ve Asya'daki kabileler, günlük hayatta, avlanmada, ritüellerde ve tıbbi tedavide kullandıkları doğal zehirlere dair çok geniş bir bilgiye sahiptirler. Tedavi edici özellikleri nedeniyle doğal zehirlerin kullanılmasına dair ilk belge, M.Ö. 1550 yılına dayanan Mısırlıların papirüs kağıtları arasında bulunmuştur. Bunu, Yunanlıların ve Romalıların, zehri, siyasi etkinlikler ve idamlarda kullanmaları takip etmiştir. Ortaçağ'dan Rönesans'a kadar, siyasi suikastlarda zehir kullanılmasına sıklıkla rastlanır (Doull & Bruce 1986). 19. yüzyılda, İspanyol fizikçi ve kimyacı Bonaventury Orfila, *Traite des Poisons* adlı kitabını yayımlamıştır. Bu kitapta, biyolojik ve kimyasal bilgiler eşlenerek, hayvanlar üzerinde test edilmek için uygulanacak bilimsel prosedürler ve vücut sıvıları ve dokulardaki zehri tanımlamak amacıyla geliştirilen kimyasal analiz yöntemleri tanımlanmış, böylelikle, modern toksikolojiye (Koeman 1996) ve adli bilimde analitik prosedürlerin uygulanmasına giden yol açmıştır.

Kimyasallara ya da farmakotiklere bağlı zehirlenme, küresel bir problemdir. Birçok vakada zehirlenmenin önlenebilir olması, zehirlenmeye dair talihsiz bir gerçektir. Tıbbi ihmal, terapötik hatalar ve iyatrojenik nedenlere bağlı olarak terapötik aşırı dozun belirtilmemesi, reçetenin yanlış anlaşılması (Ferner 1996), erişilmesi kolay yerlerde bulunan ilaçların çocuklar tarafından kazara yutulması, intiharlarda bilinçli şekilde aşırı doz alınması, kriminal amaçla ilaç dopingi yapılması ve keyif verici madde alımını takip eden entoksikasyon (Karch 1996), farmakotik vasıtaların hayatımızın ayrılmaz bir parçası olduğu düşünüldüğünde, zararlı olabilecek durumlardan sadece birkaçıdır. Dünyanın birçok yerinde, toksikoloji çalışmaları üzerinde durulmamaktadır, hatta bazı durumlarda gelişmekte olan ülkelerin, eczacılık lisans eğitimi programlarında toksikolojiye birkaç saatlik bir giriş bilgisi verilmek suretiyle değinilmektedir. Bu nedenle, akademik sağlık kuruluşlarına ve klinik merkezlere, zehirlenmenin üzerinde durulması gereken bir sorun olduğunun anlatılması gerekmektedir. Bir toplumda, ilaç üretimi ve kullanımını güvenli hale getirilmek isteniyorsa, tıp öğrencilerine ve doktorlara farmakotik zehirlenmenin tanıtılması ve tedavi edilmesinin yollarının öğretilmesi gerekmektedir. Kesin şekilde belirlenmiş zehirlenme vakalarından ayırt edilemeyen ve zehirlenmeyle ortak yanları olan ilaçlar ve yan etkileri için de bu gereklilik geçerlidir. İlaç teşvikli zehirlenme

vakalarının tedavisinde, ters ilaç etkileşimlerine dair bilgi sahibi olmak avantajlı olabilir.

I.b. Zehirlenme Çalışmalarının Farklı Dalları

Kimyasalların canlı organizmalar üzerindeki zararlı etkileri ve zehirlenme çalışmaları olarak tanımlanan toksikoloji, değişik dallara ya da alanlara ayrılabilir. Deskriptif toksikoloji ya da deneysel toksikoloji, hayvan toksiklik testlerini ifade eder ve bu testlerden edinilen bilgilerin insanlar ve çevreye dair risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmasını amaçlar: Mekaniğe ait toksikoloji, kimyasalların, canlı organizmalarda toksik etkilerini nasıl bir mekanizmayla gösterdiğini inceler (toksikodinamik). Düzenleyici toksikoloji, piyasaya sürüldüğünde tüketiciler için bir risk teşkil eden ilaç ya da kimyasalların düzenlenmesiyle ilgilenen bir toksikoloji dalıdır. Bu dalın bir diğer işlevi de hava, su, gıda ve ilaçlarda izin verilebilecek kimyasal standartlarını belirlemektir. Adli toksikoloji, ya da analitik toksikoloji, analitik kimyanın ve laboratuvar prosedürlerinin temel prensiplerinin kullanılmasını vurgular, dolayısıyla birçok durumda medikolegal soruşturmalara yardımcı olabilir. Çevresel toksikoloji kirletici maddeleri ve bunların ekosistem üzerine zararlı etkilerini çalışan bir toksikoloji dalıdır (Klassen 1986). Mesleki toksikoloji, uzmanlaşma çerçevesinde, kimyasalları ve bu kimyasalların sanayide ya da diğer iş kollarında çalışan işçileri nasıl etkilediğini araştıran bir toksikoloji dalıdır. Klinik toksikoloji, doktorun hasta üzerindeki klinik kontrolünü ve toksik kimyasallara bağlı olarak gelişen hastalıkları inceler. İnsanlar üzerinde yapılanlar dahil, medikal toksikolojideki klinik deneyler, etik kaygılardan dolayı, her zaman mümkün olmadığı gibi kolay da değildir.

I.c. Çeşitli Toksik Maddeler

Birçok toksik madde türü bulunmaktadır. Sanayide ya da evlerde kullanılan kimyasallar, hatalı kullanıma ya da kazaya bağlı olarak zehirlenmeye yol açabilir. Tarım ilaçları da zehirlenmelere yol açabilir. Kimyasallar, meşru şekilde kullanılan geleneksel ilaç şeklinde bulunabileceği gibi, yasadışı yollarla üretilen keyif verici madde şeklinde de bulunabilir. Doğada bulunan, mantar, bitki toksinleri, yılan/böcek toksinleri ve deniz toksinleri gibi toksinler yanlışlıkla hastalara zarar verebilir.

I.d. Zehirlenmenin Çeşitleri

Toksik maddeye maruz kalınma şekline göre, akut ya da kronik zehirlenme şeklinde bir sınıflandırma yapılabilir. Zehirlenme, maddenin kullanılma amacına göre de sınıflandırılabilir. Zehirlenme, intihar amacıyla ya da kazara gerçekleşebilir. Keyif verici madde kullanımına ilişkin zehirlenmeler entoksikasyona ve bazı durumlarda bağımlılık ya da yoksunluk sendromlarına neden olabilir. Özellikle soygunlarda gözlenen sedatif-hipnotik ilaçlarla yapılan yasadışı doping zehirlenmelerinde bilinçli bir zarar görme söz konusudur. Bazı durumlarda, klinik toksikoloji, mesleki zehirlenmeler (tarım işçileri ve tarım ilaçları, sanayi işçileri ve solventler), çevresel toksikoloji ve kimyasal felaketler sonucu oluşan kitlesel zehirlenmeler gibi konulara da değinir. İlaç etkileşimleri de zehirlenmenin bir nedeni olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde, düşük ilaçlarının yanlış kullanımına bağlı olarak zehirlenmelere rastlanmaktadır.

I.e. Normal Tedavi Sürecindeki İlaç Kinetiği Toksikokinetikten Farklıdır

İlaçlar vücuda farklı yollarla alınır. Bu yollar arasında, dermal, oral, kas içi ya da damar içi gibi parantezal, ya da inhalasyonel yol bulunmaktadır.

Farmakokinetik, sisteme alınan bir ilaca vücudun gösterdiği tepki olarak tanımlanabilir. Doz aşımı ve takip eden entoksikasyon süresince, farmakokinetik için çeşitli parametreler değişir. Bu parametreler arasında yarılanma ömrünün geçmesi, protein bağlanması, doymuşluk kinetiği ve atılmadaki değişimler bulunmaktadır. Normal farmakokinetikten sapma gözlenmesi toksikokinetik olarak tanımlanır. Farmakokinetik ile toksikokinetik arasındaki farkların bilinmesi ve bunların anlaşılması, zehirlenmiş hastaların tedavisinde doktorlara rehber olması bakımından önemlidir (de Vries 1996; Rumack & Lovejoy 1986).

II. ZEHİRLENMENİN ÖNLENMESİ

II. a. Önlem Alınmasının Önemi

Zehirlenmeye başa çıkmanın temel yolu zehirlenmeye karşı önlem alınmasıdır. Tedbirlerin geliştirilmesi için ihtiyaç duyulan bilgiler, zehirlenme vakalarıyla ilgili verilerin yorumlanması ve/ya kimyasallarla ve ilaçlarla yakın temas halindeki kişilerle bu maddelerin zararları ve riskleri hakkında konuşulmasıyla edinilebilir. Klinik anlamda, doktorların, hastalarını ilaçların güvenlik onayları ve paketleme gibi düzenleyici kurallara uygunluk durumunun yaratacağı riskler ve zararlar hakkında uyarımları gerekebilir. Aynı zamanda, ürüne ait bilgiler de yeni uyarıların eklenmesiyle geliştirilebilir. Kendine zarar verme niyetiyle kimyasal madde kullanan kişilerin tümünü engellemek mümkün değildir, ancak bu tip kötüye kullanımları minimize etmek olanaklıdır. Birçok depresif hastanın intihar girişimi ya da intihardan önce bir doktora göründükleri söylenmektedir. Doktorlar için, hastalarının bir diğer intihar girişimini önlemek bakımından, hastaların bütünüyle değerlendirilmesi önemlidir (Zealberg 1998).

Mesleki kuruluşlarda ve okullarda kimyasalların zarar ve riskleri hakkında eğitim verilmesiyle zehir-

lenmeler önemli ölçüde önenebilir. Bunun dışında, işyerlerinde de sürekli olarak kimyasalların (ve diğer maddelerin) zararları hakkında eğitim ve bilgilendirme materyalleri sağlanmalıdır.

II. b. Zehirlenmeyi Önlemeye Dair Küresel Çabalar

1980'de Dünya Sağlık Örgütü, Birleşmiş Milletler Çevresel Programı tarafından, Dünya Sağlık Asamblesi'nin (World Health Assembly) uluslararası düzeyde kimyasalların etkilerinin sınırlandırılması ve kontrol altına alınması kararını takiben, Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı kurulmuştur (International Programme on Chemical Safety (IPCS)). IPCS'nin temel işlevlerinden biri, teknik işbirliği yoluyla, ilaçlar dahil, kimyasallara maruz kalmanın zararlı etkileri üzerindeki ulusal kontrolün artırılmasıdır. Bu program, zehir kontrol merkezlerinin kurulması yoluyla, gelişmekte olan ülkelere yardımcı olmakta ve ulusal programları desteklemekle zehirlenmenin önlenmesi ve tedavisi konusunda belirli ölçüde etkili olmuştur.

Zehirlenmenin önlenmesine dair etkinlikler arasında, içeriğinde bir veri tabanı (zehir bilgisi monografları emsal taraması) ve zehirlenme vakalarının verilerinin toplanması ve analiz edilmesi için standartlaştırılmış bir bilgi işlem merkezi bulunduran bir Zehirlenme Bilgi Paketi (Poisoning Information Package) olan INTOX projesi de bulunmaktadır. Bu alandaki bir diğer girişim ise, Antidotes projesidir. Bu projede IPCS, zehirlenme tedavisinde kullanılan panzehirleri değerlendirerek bu panzehirlerin kullanımına ilişkin bilimsel değerlendirmeler sunar. Dünya Sağlık Örgütü'ne üye ülkelerde, toksikoloji yoluyla, risk bildirim, riskler hakkında halkın bilinçlendirilmesi, güvenli kullanım ve toksik kimyasallara maruz kalmanın önlenmesi üzerine eğitim verilmesi sağlanmıştır.

II. c. Zehirlenmenin Önlenmesine Dair Yerel Çabalar-Zehir Kontrol ve Bilgi Servislerinin/ Merkezlerinin Önemi

Dünya çapında birçok ülkede, halkın ve sağlık uzmanlarının zehirlenmiş hastaların tedavisinde ihtiyaç duydukları bilgileri sunması amacıyla, zehir bilgilendirme merkezleri kurulmuştur. Geleneksel olarak, zehir bilgilendirme merkezleri, zehirlenme vakalarının tanınması ihtiyacına cevap vermek amacıyla kurulmuştur. Örneğin, A.B.D.'de buna benzer merkezler, pediyatristler tarafından, çocukların kazara zehirlenme vakalarında devreye girmek üzere kurulmuştur. Daha sonraları, diğer tıbbi uzmanlık alanları, hastanelerin acil servisleri ve merkezler toksikoloji konusunda kendi uzmanlıklarını geliştirmişlerdir. Sağladıkları bilgiler, zamanlamalı ve doğru olmalı, ve zehirlenme vakasının özel durumuna uyarlanmalıdır. Çoğunlukla, bu merkezler, klinisyenin karar alma sürecinde, zehirlenmeden kaynaklanabilecek olası komplikasyonların tanımlanması ve bu komplikasyonların giderilmesine yardımcı olurlar. Panzehirin hangi kaynaktan bulunabileceği ve uygun kullanım şeklinin ne olduğu ile ilgili de bilgi verebilirler. Bu merkezler genellikle, ürünlerin içeriklerinin ve entoksikasyonu gidermek için uygulanacak tedavi protokolünün bulunduğu ilaç kayıtlarının bir toplamına sahiptirler. Aynı zamanda, acil durumlarda yardımcı olmak amacıyla her zaman ulaşabilecek telefonlarla hizmet verilmektedir. Bu merkezlerde, zehirlenme vakalarına dair veriler toplanıp, kimyasallardan ya da ilaçlardan görülebilecek zararların duyurulması ve önlenmesi için eğitim kampanyaları düzenlenmesi amacıyla analiz edilir.

İlaçlarla ilgilenen merkezlerin işbirliği yapabilmesi için bir yetkinlik şartı getirilebilir. Teorik olarak, ilaç bilgi merkezleri (drug information centers), zehir merkezleri, ve farmakovijilans merkezleri, ters

ilaç etkileşimlerinin gözetilmesi amacıyla işbirliği yapabilirler. Ters ilaç etkileşimi vakalarıyla (zehir merkezleri ilgilenirken, doz aşımı vakalarıyla farmakovijilans merkezleri ilgilenmektedir. İlaçlar hakkında bilgi edinme koşulları zehirler hakkında bilgi edinme koşullarıyla zaman zaman örtüşmektedir. Bu merkezler arasında, değerli analiz durumu verilerinin kaybedilmemesi koşuluyla, eğitimsel fayda sağlamak, ilaç güvenliğindeki ortak sorunları tanımlamak ve bu merkezlerin giderlerinden önemli ölçüde tasarruf etmek amacıyla kütüphane kaynakları ve personel uzmanlığı paylaşılabilir.

III. ZEHİRLENME TEDAVİSİ

III.a. Zehirlenme Tedavisinde Prensipler

Zehirlenme tedavisinde uygulanan genel yaklaşım birkaç prensip ile özetlenebilir. Klinik toksikolojinin temel prensiplerinin hatırlanması ve uygulanması kolaydır. Bu prensiplerden biri zehre değil hastaya müdahale etmektir. Doğru tıbbi müdahalenin yapılması, kullanılan toksik vasıtaya yoğunlaşmaktan daha önemlidir. Zehirlenme vakalarının medikolegal tabiatı gereği, klinisyenin zehirlenme dahilindeki tüm olayları, doğrulaması, geçirileştirmesi ve onaylaması kendisinin faydasına olacaktır. Hastanın klinik hikayesinin mümkün olduğunca iyi bir dökümanın yapılması oldukça önemlidir (aşağıya bkz.); hastanın yardımcı olmaya rıza göstermediği durumda, acil servis personelinin, akrabalar, ya da diğer kişilerden hastayla ilgili bilgi alması gerekebilir. Daha sonra, edinilen bilgilerin mümkün olduğunca üçüncü bir kaynaktan onaylanmasına çalışmalıdır. Gebelik durumunda doz aşımı ve bunun sonuçlarına dair bilgiler sınırlıdır, bu nedenle doktorun, zehirlenen hastanın gebe olup olmadığını kontrol etmesi gereklidir.

Zehirlendiğinden şüphe duyulan bir hastada, klinik değerlendirilmenin ardından, ilk olarak panzehirler

uygulanarak zehrin atılması ya da dekontaminasyon (yayılmasının engellenmesi) şeklindeki acil durum sabitlemesinin uygulanması gerekmektedir. Bunu, destekleyici tedavi ve gözlem ve son olarak hastadan çıkarılması izlemelidir.

Acil durum sabitlemesinde, hayat kurtaran önlemler, diğer dekontaminasyon teknikleri karşısında öncelikli olarak ele alınmalıdır. Uygulanması tavsiye edilen yaklaşım şudur: ABCDE.

A hava yolunun açılmasını simgeler;

B soluk alma (breathing) ve havalandırmayı simgeler;

C sirkülasyon (circulation) desteğini simgeler;

D ilaç teşvikli depresyonu (merkezi sinir sistemi ve solunum sistemi) simgeler;

E elektrolit ve metabolik anormallikleri ve bunların düzeltilmesini simgeler.

III.b. Zehirlenmeyle İlgili Tıbbi Komplikasyonların Düzeltilmesi

III.b.1. Genel Acil Durum Müdahalesi

Erken müdahalede, solunum yolunun kontrolünün yapılması, solunum desteği verilmesi ve kardiyovasküler anormalliklerin tedavi edilmesi yeterli olacaktır. Bu durumda yapılması gerekenler, her hangi bir tıbbi aciliyet durumunda yapılması gerekenlerden farklı değildir; ancak, zehirlenmiş bir hastanın tedavisinde, tedavide kullanılan maddelerle şüphelenilen zehirli maddenin olası etkileşimleri dikkate alınmalıdır.

Bilinmeyen zehirlenmenin genel belirtilerinden biri konvülsiyondur (çarpınma). Bu durum, zehrin konvülsan etkisi, kardiyopulmoner depresyondan kaynaklanan serebral hipoksi ya da hava almayı en-

gellyen sekresyon, hipoglisemi, şiddetli kas spazmi, keyif verici madde kullanımına bağlı düşüş reaksiyonları ya da epileptik bir hastada nöbet eşliğinin düşmesi gibi etmenlere bağlı olarak gelişebilir. Konvülsiyon tedavisi etiyolojiye yöneltilmelidir. Diazepam ya da fenitoin kullanılabilir, ancak bu tedavinin sadece hafifletici etkisi vardır, buna rağmen nöbetin kontrol altına alınması hayat kurtarabilir. Verilecek ilacın zehrin etkilerini bastırması gerektirdiği unutulmamalıdır, bu etkiler arasında farmakodinamik ve farmakokinetik etkiler de bulunabilir.

Bir diğer genel belirti ise komadır. Bu gibi durumlarda, nedene dair bilgi edinmek mümkün olmayabilir, ya da şarta bağlanmış olabilir. Bilinmeyen bir etiyolojiye bağlı olarak komaya giren hastalara, bazı durumlarda terapötik fayda da sağlayan şu tanı testleri uygulanmalıdır: başlangıç için damar içi nalokson (en az 1.2 mg) uygulaması, toplam 2 mg'a ulaşıncaya dek her 3-5 dakikada 0.4 mg ya da i.v. çocuklarda 0.03 mg/kg/doz verilir. Eğer hastanın bilinci açılırsa, opiyat entoksikasyon düşünülmeli ve duruma göre bir tedavi uygulanmalıdır. Hastanın naloksona cevap vermediği durumda, 50-100ml D₅₀₋₅₀'yi takiben 100 mg tiyamin verilir. Hastanın tiyamine cevap verdiği durumda, alkol entoksikasyonu düşünülmeli, eğer hasta dekstrozan sonra iyileşirse hipoglisemi düşünülmelidir (Shannon & Haddad 1998). Piridoksın (5 mg), özellikle izoniazid doz aşımı ve izoniazid konvülsiyonu takip eden postiktal depresyona bağlı koma durumunda, faydalı olabilir.

III.b.2. Tanı

Klinik değerlendirme, hikayenin iyi bir şekilde alınması ve bütünsel fiziksel muayenenin yapılması anlamına gelmektedir. Öncelikle şu bilgilerin kaydedilmesi gerekir: zehre maruz kalma zamanı, maruz kalma şekli, alınan diğer maddeler, zehirlenmeden önceki koşullar, kullanılan ilaçlar, geçmişteki tıbbi

Tablo 17.1 Toksikrom örnekleri

Bilinç durumu	Soluk	Göz bebekleri	Diğer özellikler	Olası Ajan
Koma	Artan/azalan	Nokta		Mantar
Koma	Artan/azalan	Nokta	Hipersalivasyon, bradikardi, kas flasikilasyonu ve titreme, hiperaktif bağırsak gürültüsü, diyare ve idrar tutamama; bazen petrol distilatları (solvent) kokusuyla	Organofosfat pesticides
			Hipaktif ya da yok derecede bağırsak gürültüsü	
Koma	Azalan	Nokta	Hareket bozuklukları, ekstra-piramidal belirtiler, katılaşma, yüksek ateş, kardiyak aritmi	Opiyatlar
Koma	Azalan ya da burun deliklerinden	Nokta	Aritmi, konvülsiyon Hipotermi Diaforesis, tinnitus, ateş	Fenotiyazin ve haloperidol
Koma	Azalan	Büyümüş	Nöbetler, metabolik asidoz	Trisiklik antidepressanlar
Koma	Azalan	Büyümüş	Psikoz, taşikardi, hipertansiyon, insomni	Barbituratlar ya da diğer sedatifler
Koma	Artan		Psikoz, halüsinasyonlar	Salisilatlar
Koma	Artan/azalan		Taşikardi, aritmi, nöbetler	Izoniazid
Ajite	Artan	Büyümüş	Halüsinasyonlar, hipertansiyon ve taşikardi, deride kuruluk, mukoz membranları, ateş ve deride kızarıklık	Metamfetamin
Ajite	Artan	Nokta		Fenisiklidin
Ayakta, ya da komada		Büyümüş		Teofilin
Ajite	Artan	Büyümüş		Antikolinergik ilaçlar

hikaye, uygulanmış olan ilk yardım ya da ev müdahaleleri. Zehirlenme vakasının bilinçli şekilde mi yoksa maruz kalma şeklinde mi gerçekleştiği aydınlatılmalıdır. Zehirlenme kaza sonucunda mı yoksa akut ya da kronik mi bu konuya da bir açıklık getirilmelidir. Unutulmamalıdır ki, bazı zehirler toksiklik-zehirlenme belirtilerini çok geç gösterirler. Etilen glisöl (6 ya da daha çok saat sonra), salisilatlar (12 saat sonra), barbituratlar (24 saat sonra), parasetamol (36 saat sonra), metanol (48 saat) ve tiroksin (4 hafta) bu tip zehirlere verilebilecek örneklerdir. Fiziksel muayene genel durum çerçevesinde yapılmalıdır: deri kontrol edilmeli, hastanın nefesi koku lanmalı, kalp ve akciğerler dinlenmeli, ve abdomen kontrol edilmelidir. Özenli bir şekilde nörolojik muayene yapılması da şarttır. Baş travmasından şüphelenildiği durumda, nefesten alınan koku alkol alımına işaret ediyorsa, etanol entoksikasyonuna açık nörolojik eksiklik tanısı konulurken dikkatli olunmalıdır.

Toksidrom, birlikte ele alındığında söz konusu zehri karakterize eden belirti ve semptomların toplamını tanımlamakta kullanılan bir terimdir. Bu, özellikle hastanın algısının değiştiği durumda ve bilgi alınabilecek kimselerin bulunmaması halinde önemlidir. Zehirlenen hastanın fiziksel özelliklerinin incelenmesi ve diferansiyel tanının konulması, uygun zehirlenme tedavisini uygulamak için önemli olabilir (Olson v.d. 1987). Toksikodrom örnekleri için Tablo 17.1'e başvurulacaktır.

Toksidromlarla ilgili merak edilen bir noktayı aydınlatmak gerekir: Bu kurallar zor ve hızlı uygulanabilir kurallar değildir ve mevcut durum beklendik durumu yansıtmayabilir. Doğru klinik değerlendirmenin yapılması şarttır. Acil servise getirilen halüsinasyon, ateş, ve katılaşma şikayetli ajite olmuş bir hastanın, metamfetamin, kokain, ya da diğer 'yükseltici' maddeleri kullandığına kanaat getirilmeden önce, bu

vakanın bir bakteriyel menenjit vakası olabileceğine de ihtimal verilmelidir. Eğer elinizdeki tek alet çekiç ise, ancak o zaman her vakayı çivi gibi değerlendirilebilirsiniz!

Laboratuvar testleri faydalı olabilir, ancak, bu sonuçların olası hataların fark edilebilmesi adına dikkatli bir şekilde yorumlanması gereklidir. Bu testlerin, ancak belirli önlemler hesaba katıldığında ve sonuçlar dikkatlice değerlendirildiğinde yardımcı olduğu deneyimle sabittir. Örneğin, kan numunelerinin çok erken ya da çok geç alınması, ya da bu numunelerin uygun sıcaklıkta tutulmaması (eritrosit kolinesteraz belirlenmesi vakasında olduğu gibi), yanıltıcı sonuçların alınmasına neden olabilir. Yemek durumuna göre numunelerin alınma zamanı her zaman kaydedilmeli ve değerlendirme esnasında göz önünde bulundurulmalıdır.

III.b.3. Spesifik Kontrol Yöntemleri

Dekontaminasyon internal ya da eksternal olarak sağlanabilir. Eksternal dekontaminasyon, toksik ajanlara deri temasının olduğu durumlarda su ve sabunla sağlanır. Internal gut dekontaminasyonu uygulamasıyla ilgili bazı tartışmalar söz konusudur. Emez indüksiyonu, sağlanan fayda uygulamadan kaynaklanan riskleri karşılamayabileceğinden, çok tavsiye edilmemektedir. Mide yıkama tedavisi, erken uygulanması halinde, faydalı olabilir. Aktif kömür birçok zehre karşı etkilidir. Müshil ilaçlarının, farmakotik doz aşımı vakalarının çoğunda etkili olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur, bununla birlikte, çok az faydalarının olduğu ve birçok komplikasyona neden oldukları bilinmektedir. Özellikle vücut içine alınmış paket olması durumunda tüm bağırsak lavajı yöntemine başvurulabilir (plastik kaplı maddeleri yutmak kaydıyla, taşınması yasak maddeleri taşıyan kişilerde, paket, defeksiyon sırasında zarar görmemişse).

Zehirlenmelerde emilmiş maddenin atılması, enterohepatik dolaşım ile uygulanan aktif kömürün çoklu dozuyla ya da atılımı arttırmak için ürün pH'nın değiştirilmesiyle sağlanabilir. Zorunlu diürez, gerek duyulduğunda, ancak yeterli hidrasyonun ve elektrolit dengenin sağlanması gibi önlemler dikkatlice kontrol edildikten sonra uygulanmalıdır.

Panzehir tedavisi, yukarıda söz edilen uygulamalar gerçekleştirildikten sonra, faydalıdır. Zehirlere karşı kullanılacak birçok spesifik panzehir vardır, ancak bunlara nadiren ihtiyaç duyulur ve ancak uygun destekleyici tedavi sağlandığında faydalıdır.

Zehirlenme vakalarının çoğu intihara bağlı olarak gerçekleşir, bu nedenle evde ya da hastanede bir diğer intihar girişimi ihtimaline karşı önlemler alınmalıdır. Destekleyici tedavi, tedavinin başından hastanın hayatı kurtarılabıncaya kadar, zehrin neden olduğu her türlü komplikasyonun izlenmesini ve iyileşmenin klinik ve laboratuvara ait parametrelerinin dikkatlice kaydedilmesini gerektirir. Bu tip vakalarda psikiyatrik değerlendirme yapılması çoğunlukla zorunludur.

Klinisyenler toksikojenilansın önemini kavramalıdır. Böylelikle, aile bireyleri ve hastaların eğitilmesi gibi zehirlenmeyi engelleyecek önlemler alınabilir. Sorumlu kuruluşları indeks zehirlenme vakaları hakkında bilgilendirmek, sağlık uyan ve politikalarının değiştirilmesine ve epidemiyolojik araştırmaların daha iyi şekilde yürütülmesine katkıda bulunabilir.

III.c. Zehrin İleri Derecede Emilmesinin Engellenmesi: Dekontaminasyon

Oral doz aşımı vakalarının tedavisindeki temel prensip, ileri derecede emilimin kısıtlanması, maruz kalmanın azaltılması ve hasarın önlenmesidir. Ağız yoluyla alınan maddelerden kaynaklanan ze-

hirlenmenin en yaygın zehirlenme nedeni olduğu düşünüldüğünde, erken dekontaminasyonun önemi anlaşılmaktadır. Medikal toksikolojinin tartışmalı konularından biri de gastrointestinal dekontaminasyondur. Bunu yapmanın birçok yolu vardır: emezin farmakolojik olarak endükleme, aktive edilmiş kömürle kimyasal emilimin sağlanması, gastrik lavaj ve alkali ve zayıf asit vakalarında seyreltme ve nötralizasyon, ve katartiklerin kullanılması bu yollar arasındadır. Bu tartışmanın, literatürdeki gastrointestinal dekontaminasyon çalışmalarında izlenen protokoller ve tekniklerdeki tutarsızlıklardan kaynaklanan kritik değerinden kaynaklanması muhtemeldir. Acil servis doktorları ve toksikologlar arasında, hafiften ağıra zehirlenme vakalarında kullanılacak dekontaminasyon teknikleri üzerinde uzlaşma sağlanmış değildir. Bu bölümde, dekontaminasyonda kullanılan değişik yöntemler tanımlanacaktır.

Mevcut bilgiler ışığında, eksternal zehirler için ılık su ve sabunla yapılan yıkama (göz için sadece soğuk su) ve aktif kömürle yapılan dekontaminasyonun etkin ve basit tedaviler olduğu söylenebilir.

III.c.1. Emez

İpeka veya ipeka şurubu, kurutulmuş köksap ve *Cephaelis acuminata* ya da *C. Ipecacuanha* bitkisinin köklerinden elde edilir. İçinde, alkolit emet ve sefalın bulunmaktadır. Her iki maddenin de emetik potansiyeli olup, bulantı ve kusmayı teşvik eder. Uygulandığında, etkisi iki saat sürer ve bu sürede bir defadan sekiz defaya kadar kusma nöbeti görülür (Harris & Kingston 1992). Bu yöntem, hastanın uzun süre acil serviste tutulmasını gerektirmesi ve aktive edilmiş kömür uygulamasını geciktirmesi dolayısıyla, çok tercih edilen bir gastrik dekontaminasyon yöntemi değildir. Son olarak, bu yöntem hastanın iyileşmesinde etkin bir yöntem değildir, nitekim iyileşme oranı %50 civarındadır (Tandberg & Murphy

1989). Midedeki maddelerin duodenuma itilmesi ihtimali korku uyandırmaktadır. Hastanın erken ve acil boşaltılmasının sağlanması mantıklı görünse de, emezin teşvik edilmesinden sağlanacak klinik fayda için daha çok kanıtı ihtiyaç vardır.

Emezin teşvik edilmesinin kontrendike olduğu durumlar arasında, düzensiz öğürme refleksinin aspirasyona yol açma ihtimali nedeniyle, baygınlık ya da koma gibi bilinç durumu değişiklikleri, yemek borusunun ve midenin ileri derecede hasar görmüş olması ihtimali nedeniyle aşındırıcı madde yutulması vakaları, hidrakerbonun solunum yoluyla akciğerlere dolmuş olması ihtimali nedeniyle uçucu petrol sıvısı alımı, ve konvülsiyon olasılığı bulunmaktadır.

III.c.2. Gastrik Lavaj

Gastrik lavaj, zehirlenme durumunda en çok tercih edilen gastrik dekontaminasyon yöntemidir, ancak her zehirlenme vakasında rutin şekilde uygulanması gereken bir tedavi yöntemi olarak düşünülmemelidir. Toksik olmayan vasıtalarda faydasızdır. Konu üzerine yapılmış uygun çalışmaların sayısı sınırlı olduğundan, lavajın faydası tartışmalıdır. Bununla birlikte, eldeki kanıtlara bakılarak, etkili olduğu ve ipeka teşvikli emezden daha iyi bir yöntem olduğu söylenebilir (Tandberg v.d. 1986). Maddenin oral alınımından sonra 1 saat içinde, aktif kömür tedavisiyle birlikte uygulanan lavajın faydalı olabileceği gösterilmiştir (Kulig v.d. 1984). Bu teknik, eğitimli personeli bulunan hastanelerde en iyi şekilde uygulanır. Bu teknikte, başın vücuttan daha aşağıda durmasına bağlı olarak hastanın beklenmedik şekilde kusmasını engellemek amacıyla, hastanın sol lateral dekübitis pozisyonunda durması gereklidir. Geniş çap ebatlı orogastrik tüp ya da büyük çap ebatlı nazogastrik tüp kullanılarak, tüpe hava verirken epigastriumu askulte etmek suretiyle tüpün mide pozisyonunda olduğundan emin olunmalı,

alikoat olarak 200-300 ml su verilmelidir, bunu takiben biriktirme kabına dolması beklenmelidir. Bu işleme lavaj sıvısı temizlenene kadar devam edilmelidir. Ilık suyun, atılımı hızlandırmak ve alınan maddenin pilorusa itilmesini önleyen peristalsisi azaltmak bağlamında fayda sağlaması olasıdır. Gastrik lavajın kontrendike olacağı durumlar arasında, hastaların solunum yolunun korunumsuz olduğu, güçlü kimyasal aşındırıcı maddelerin, hidrokarbonların ve köpürtücü maddelerin yutulması vakaları ve hastanın henüz bir cerrahi müdahale geçirdiği ya da sabit olmayan klinik durumunun olduğu vakalar bulunmaktadır. Gastrik lavaj komplikasyonları arasında, laringeal spazm, midede regürjitasyon, özofagogastrik lezyon ve pnömotoraks bulunmaktadır. Lavaj aracılığıyla alınan sıvının, uygun laboratuvar koşullarının olması halinde, niceliksel ve niteliksel olarak kontrol edilmesi gereklidir.

III.c.3. Kimyasal Emilim ve Aktif Kömür

Aktif kömür, prolinin ve odun küspesi ve fındık kabuğu gibi farklı organik maddelerin destrüktif damıtımının ve bunların yüksek sıcaklığa ve emiş kapasitesini arttırmak için buhar, karbondioksit, ve güçlü asitler gibi okside edici gazlara maruz bırakılmasının bir ürünüdür (Howland 1990;Lall v.d. 1993). Sonuçta, ilaçlara bağlanma etkinliğinin artması için yüzey alanını genişleten (100 m²/g) incelmış bir siyah toz oluşur, ve bu maddeye ilaç etkin kömür kompleksi denir.

Aktive edilmiş kömür, oral doz aşımı tedavisinin, erken evrede uygulandığında, temel dayanak noktasıdır (Kulig 1992). Kömür kullanılmasını destekleyen bazı klinik kanıtlar vardır, gastrik lavaj ve ipeka şurubuna kıyasla, daha güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir (Neuvonen v.d. 1983; Danel v.d. 1988). Zehirlenen hastanın intestinal obstrüksiyonunun olması durumunda kömür kullanılmamalıdır. Bu-

nunla birlikte, kömür aracılığıyla giderilebilecek toksik maddeler sınırlıdır. Bu maddeler arasında, aşındırıcılar, siyanür, etanol, etilen glisöl, demir, lityum, metanol, ve petrol distilatları bulunmaktadır.

III.c.4. Kimyasal İnaktivasyon

Kimyasal inaktivasyon, seyreltme ve nötralizasyon olarak da bilinir. Prensipte aşındırıcı olmayan madde alınırken (ilaçların çoğu), faydalı olmayacağından ve daha fazla hasara neden olabileceğinden, hiç bir zaman uygulanmaz. Bir gastrointestinal dekontaminasyon yöntemi olarak seyreltmenin, emilimi artırarak toksisiteye yol açmasından dolayı zararlı olduğu bildirilmiştir (Dean v.d. 1982). Oral yolla alınmış alkalın ya da zayıf aşındırıcı asitlerin, suyla seyreltilmesi, maruz kalmanın hemen sonrasında uygulanırsa faydalı olabilir. Bu yöntemin amacı, orofaringeal, özofajikal, ve gastrik mukozaya temas süresini kısaltmak ve bu kimyasalların oluşturduğu ateşi azaltmaktır. Bir ilk yardım önlemi olarak, serin su ya da sütün nötralizasyonu sağlamaya yardımcı olduğu söylenebilir. Seyreltme ve nötralizasyon, konsantrasyon alan hastalarda nazogastrik tüple asidin çoğu giderilmeden asla uygulanmamalıdır (halihazırda zarar görmüş olan yemek borusunun perforasyonu riskinden dolayı tercihen endoskopiyle birlikte uygulanır). Aksi halde, su katkısı ekzotermik ısı reaksiyonuna ve gazın serbest kalmasına neden olabilir. Literatürde bildirilmiş birçok aşındırıcı madde alımı vakası vardır; buna rağmen, seyreltme ve nötralizasyon amacıyla sıvı uygulanmasının faydası üzerine yeterli kanıt yoktur.

Seyreltme ve nötralizasyona bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar, mide distansiyonu, kusma, aspirasyon, mukoza hasarının kötüleşmesi ya da perforasyondur. Bu işlemler, bilinç durumu değişmiş, yutkunamayan, solunum tehlikesi olan, ya da şiddetli abdominal ağrısı olan hastalara kesinlikle uygulanmamalıdır.

III.c.5. Katartikler

Katartikler, zehirlenme tedavisinde, bir intestinal temizleme vasıtası olarak, geleneksel olarak kullanılmaktadır. Kullanımlarının altında yatan temel teori, intestinal evakuasyonun artırılmasıyla gastrointestinal geçiş süresinin azaltılmasıdır. Medikal toksikolojideki kullanımlarına ilişkin ekstrapolasyon, konstipasyon tedavisi, ameliyat öncesi bağırsak temizlenmesi ve bazı radyografik prosedür deneyimleriyle açıklanabilir. Katartiklerin lokal ve geleneksel kullanımı çoğunlukla zehirlenmenin klinik tedavisindeki kullanımını belirlese de, amaç, yavaş süre salınımlı ilaçların biyoelverilişliliğini azaltmak, tersinebilir ilaç-etkin kömür kompleksinin atılmasını sağlamak, ya da olası, ancak nadiren görülen, aktive edilmiş kömürün çoklu uygulamasına bağlı olarak gelişen konstipasyon komplikasyonunu önlemektir. Oral ilaç doz aşımı vakalarının tedavisinde katartiklerin kullanımına ilişkin mevcut kanıtlar yetersizdir. Katartiklerin oral zehirlenme vakalarının tedavisindeki faydası, oral yolla alınan ilaçların çoğu süratle emildiğinden, şüphelidir. Katartiklerin, kalıcı gut tedavisinde kullanımına ilişkin klinik risk-fayda sonuçlarının daha iyi bir şekilde kanıtlanması gereklidir.

Katartikler, tarihsel olarak, aktif kömürle birlikte uygulanır. Aktif kömür ve katartiklerin kullanımına ilişkin çalışmalar, klinik faydaya dair kesin bir kanıt sunmamaktadır. Ayrıca, katartiklerin zehirlenmeyi takiben kullanılmasındaki faydaya ilişkin bilgiler de sınırlıdır. İnsanların gönüllü olduğu çalışmalarda, akut doz aşımı durumunda bulunan çeşitli değişkenlerle ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır (gastrik motilite, pH, gutta yemek olması ya da olmaması, eşzamanlı tedaviler, tıbbi tedavi arayışının ertelenmesi gibi). Bu nedenle, katartiklerin tek başına uygulanması halindeki etkililiğini değerlendirmek son derece zordur. Bununla birlikte, değişiklik

katartik ajanların etkililik parametrelerinin kıyaslanabilirliğine ilişkin veriler de sınırlıdır. Katartiklere dair analiz durumu veri raporlarının çoğu, ADR'ye ilişkin zehirlenmelerin, iyon emilimine bağlı metabolik dengesizliklerin (yani, Hipematremi, hipermagnesemi, hiperfosfatemi) ya da sıvı ve elektrolit kaybının (yani, hipokalemi ve hipokalsemi) metabolik bir sonucu olduğunu bildirmektedir.

İdeal bir katartik, bazı etkinlik mekanizmalarına sahip emilemeyen bir maddedir. Bu etkinlik mekanizmaları arasında, zehrin gastrointestinal emiliminin inhibisyonu, intestinin su ve iyon sekresyonunun artırılması, evakuasyon için hacim ve basıncın oluşturulması, ve peristalsis ve katarsisin teşvik edilmesi bulunmaktadır. Tuz katartiklerin, intestinal su ve elektrolit emilimini inhibe eden gastrointestinal motilite ve su sekresyonunu hızlandıran, kolesistokinin-pankrezozimin sekresyonunu teşvik ettiği iddia edilmiştir (Harvey & Read 1973; Boehnert v.d. 1985).

Bu kriterlerin bazılarını karşılayan iki tip katartik vardır. Bu katartikler, geleneksel olarak, gut dekontaminasyonunda kullanılır.

- Şeker ozmotikleri
 - Laktuloz
 - Manitol
 - Sorbitol
- Zayıf emilimli tuz katartikler
 - Sodyum içeren katartikler
 - Sodyum fosfat
 - Sodyum sülfat
 - Magnezyum içeren katartikler
 - Magnezyum sitrat
 - Magnezyum hidroksit
 - Magnezyum sülfat

Katartiklerin bazı koşullar altında kesinlikle verilmemesi gerekir. Katartikler, siyanid gibi halihazırda emilebilen ilaç ya da kimyasallar ya da toksik olmayan ajanlar için faydasızdır. Genel olarak, paralitlik ileusu teşvik eden zehir (opiatlar ve antikolinerjik vasıtalar gibi) alınma işaret eden bağırsak gürtütüsü yokluğu görülen hastalarda ve yakın zamanda bağırsak ameliyatı olmuş hastalarda, katartikler özellikle kullanılmamalıdır. Ciddi sıvı ve elektrolit rahatsızlığı olan hastalarda, gerekli gözetim, ikame ve tedavi için gerekli şartlar sağlanmadığı müddetçe katartikler kullanılmamalıdır. Katartikler çok yaşlı ve çok genç hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır. Bu tip hastalarda kullanıma amacının sağlayacağı faydalar, olası zararlı etkilerle kıyaslanmalıdır. Sodyum içeren katartikler kardiyak dekompansementli hastalarda kontrendikedir, magnezyum ya da fosfat içeren katartikler, bağırsak rahatsızlıkları ya da renal bozuklukları olan hastalara kesinlikle verilmemelidir. Katartikler aşındırıcı madde almış hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır.

Katartikler aktif kömür uygulamasının tamamlayıcısıdır, bu nedenle, zehirlenmenin gut dekontaminasyonunda tek başına kullanılmamalıdır. Tüm zehirler sistemik olarak hemen emildiğinden, etkilerinin 1-2 saatten uzun sürmesi olası değildir. Organofosfat alımdan 10 gün sonra üç hastaya verilen katartikler kalıcı gut içeriğinin evakuasyonunu sağladığı için, katartiklerin bu tip zehirlenmelerde teorik bir rolünün olduğu söylenebilir (Martinez-Chuecos v.d. 1992). Bir diğer kullanım alanı, aktif kömürden ilacın desorpsiyonunun gerçekleştiği biliniyorsa, aktive edilmiş kömür-ilac kompleksinin ya da aktive edilmiş kömür-kimyasal kompleksinin evakuasyonu olabilir (Krenzok v.d. 1985, Filippone v.d. 1987). Aktif kömürden aspirin desorpsiyonu 24 saati aşkın süre boyunca devam edebilir. Buna rağmen, desorpsiyon kinetiğinin klinik olarak önemli

olduğu düşünülmemektedir (Tenenbein 1987). Katartik vasıtaların, oral ilaç doz aşımı vakalarının tedavisindeki görece faydasının değerlendirilmesi, bu tip tedavilerde çoklu tedavi kullanıldığından, çoğunlukla zordur.

Mevcut bilimsel kanıtlar, katarsisin teşvik edilmesinden sağlanacak faydanın şüpheli olduğunu, bu nedenle katartiklerin, ilaç doz aşımına bağlı oral zehirlenme vakalarının tedavisi dışında kullanım alanının bulunmadığını bildirmektedir. Farklı güvenilirlik ve etkili çalışmaların sonuçlarına dayanarak, katartik kullanımına ilişkin net bir klinik fayda bildiren kanıtların olmaması ve yan etkileri ve yol açtıkları komplikasyonlara dair çok sayıda bulgu olması nedeniyle, oral zehirlenme vakalarının tedavisindeki kullanımlarının da sonlandırılabilceği söylenebilir. Teoride, katartiklerin emilmeyen zehrin guttan atılımını artırması, dolayısıyla biyoelverişliliğini kısıtlaması gereklidir; diğer yandan, katartiklerin teşvik ettiği peristalsis neticesinde ilaç çözülümünün artarak zehir emilimini artırmasından endişe duyulmaktadır. Katartikler kolonda etkinlik gösterirken çok miktarda su kullanılması gerekir, bu nedenle suyun küçük intestinlerdeki ilaç emilimini artırması olasıdır. Katartikler yalnız başına kullanıldığında ilaç emiliminin bir ölçütü olan bazı ilaçların grafik eğrilerinin altında kalan alan artmıştır (Al-Shareef v.d. 1990). Her ne kadar katartiklerin, aktif kömürün tamamlayıcısı olarak kullanılması gerektiği söylene de, sonuçlarda farklılıklar görülür. İnsan gönüllülerle gerçekleştirilen bazı çalışmalarda, adsorbanların yüzey bağlanma kapasitelerinin azalmasına dair kaygılar bildirilirken (Sketris v.d. 1982), diğer yandan, bazı durumlarda kömür bağlanma etkisini arttırabileceği bildirilmiştir (Keller v.d. 1990). Evakuasyon hızına dayanan parametreler kullanılarak yapılan çalışmada (Krenzelok v.d.1990) farklı katartikler karşılaştırılmıştır; ancak kullanılan katartik dozu

ölçülemediğinden, bu çalışmayı değerlendirirken dikkatli olunmalıdır.

III.c.6. Tüm Bağırsak Yıkaması

Gutun 4-6 saat içinde hızla evakuasyonunu sağlayan bu uygulama, etkili ve güvenli bir yöntemdir. Bu yöntemde, yüksek-moleküler ağırlıklı polietilen glisol (PEG-3350) ve izomolar elektrolit solüsyon (PEG-ELS) kullanılır. Bu yöntemle, aktif sodyum taşınımı ve sıvının intestinal duvara kayması engellenerek, bağırsakta bulunan tüm maddeler çıkartılır. PEG'in gastrointestinal bölge tarafından emilimi zayıftır. Bu teknik, katartik uygulamasında olduğu gibi serum elektrolitleri ve ozmolalitenin önemli ölçüde değişmesi sonucunu doğurmadığından, güvenlidir. Tüm bağırsak yıkama, aşırı toksik ilaçların gut dekontaminasyonunda, uzun süre salımlı ilaçların önemli doz aşımında, ilaç paketlerinin yutulması vakalarında, ve aktive edilmiş kömür tarafından etkin bir şekilde emilemeyen maddelerin alınması halinde faydalı olabilir (Ellenhorn 1997). Bu uygulama için gerekli olanlar, küçük çap ebatlı (12 Fr) bir nazogastrik tüp, bir beslenme çantası ve i.v. uç, bir klozet ve PEG lavaj solüsyonudur (PEG-3350, sodyum klorür, potasyum klorür, sodyum bikarbonat, sodyum sülfat ve su).

III.c.7. Zehrin İnhalasyonu ve Zehre Deri Yoluyla Maruz Kalma

Zehre inhalasyon yoluyla maruz kalınması halinde, uygulanacak temel prensip hastanın iyi havalandırılan bir yere taşınmasıdır. Dermal maruz kalma ve deri kontaminasyonu halinde kural, bol miktarda ılık suyla yıkamadır. Deri vazodilasyonuna neden olacak kadar sıcak su kullanımından, teorik olarak zehrin yüzeyden emilimini arttıracığı gerekçesiyle, kaçınılmalıdır. Tüm zehir bulaşmış giysiler çıkarılmalı, saç, turnak ve deri kıvrımlarının temizlenmesi sağlanmalıdır.

III.d. Zehrin Geliştirilmiş Eliminasyonu

III.d.1 Biyotransformasyon

Canlı organizmalar ksenobiyotik ve toksik maddelerin etkinliğini, enzimatik dönüştürme ya da karaciğer biyotransformasyonu yoluyla değiştirebilirler. Bu süreç, zorunlu olarak, toksik maddenin, bir dizi oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz işlemiyle deaktivasyonunu (bu maddeleri yüksek lipofilik ve lipofilitikten, polar bileşiklere, bunu takiben de hidrofilik bileşiklere dönüştürme) gerektirir. Konjugasyon tepkimeleriyle ileri seviyede dönüşüm gerçekleştirilir ve bu tepkime sonucunda toksik madde safra ve ürün şeklinde atılır (Blaauboer 1996). Konjugasyon tepkimesinin saturasyonu ve glutatyon substratı, parasetamol doz aşımı vakalarında hepatik hücre ölümüne yol açabilir.

III.d.2 Safra Atılımı

Bu terim, toksik maddenin safra şeklinde atılmasını arttıran enterohepatik döngü aracılığıyla ilaçları engelleyen bir araç olarak, aktif kömürün çoklu dozunun kullanılması anlamına gelmektedir. Kömürün çoklu dozunun intestinal bölgede henüz emilmemiş olan ilacın (çoğunlukla, kısa süre salınımlı ilaçlar gibi yavaş emilen maddelerde ya da trisiklik antidepressan doz aşımına bağlı gecikmiş gastrik boşaltım durumunda) emilmesini sağlamak gibi çeşitli etkinlik mekanizmaları vardır. Emilen ilaçların safradan salgılanması enterohepatik döngüyü durdurur. Enterohepatik döngülü ilaçlara barbituratlar, trisiklik antidepressanlar ve digitalis örnek olarak verilebilir. Gutu aktif salgısal mekanizmaya yönelten ilaçların adsorpsiyonunda, atılımı arttıran kömürün çoklu doz uygulaması fayda sağlayabilir (Lall v.d. 1993).

III.d.3 Üriner Atılım

Sıvı yükünü kaldıramayan ve elektrolit dengesizliği olan hastalarda, özellikle renal yetmezlik ve kalp

yetmezliği olan ve yaş spektrumunun uçlarında bulunan hastalarda zorunlu diürez uygulaması dikkatlice ele alınmalıdır.

Prensip olarak, ilaçlar ve zehirlerin sistemik sirkülasyondan çıkarılması, zorunlu ozmotik diürez, zorunlu alkalik ve zorunlu asit diürez ile gerçekleştirilebilir. Bunlar, geçmişte zehirlenme vakalarının klinik tedavisinde kullanılan teorik kavramlardır; buna rağmen, kontrollü çalışmaların yararına sunulmamıştır. Sıvı ve elektrolit dengesinin gözetilemediği ve hastanın klinik özelliklerinin yeterince değerlendirilemediği zamanlarda, bu tekniklerin kullanımından oluşan hasar faydayı aşabilir. Zorunlu ozmotik diürez, hacmin doldurulması yoluyla ürün akışını arttırmak (1 l/h 500 ml izotonik salin solüsyonu) toksik madde atımını arttırmak ve ürünün tübüler emilimini azaltmak amacıyla diüretiklerin (yani, manitol ya da furosemid, 40 mg i.v.) uygulanmasıdır. Zorunlu asit diürez, miyoglobini ve renal yetmezlik riski nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Ürün pH seviyesinin asidik olacak yönde değiştirilmesindeki amaç, amfetamin ve fenisiklidin gibi alkalik pKa'lı ilaçların atılımını arttırmaktır. Sodyum bikarbonat kullanılarak uygulanan zorunlu alkalik diürez, ürün pH seviyesini 7.5-8.0 seviyesine getirerek, fenobarbital ve salisilatlar gibi asit pKa'lı ilaçların giderilmesine yardımcı olabilir. Asit ve alkalik diürez, renal tüplerde iyon tutulması prensibini uygular.

III.d.4. Diyaliz

Bu teknikler, moleküllerin, toksik maddeyi pasif olarak dağıtmasını sağlayarak bu maddelerin kandandan ve vücuttan atılmasını sağlayan (hemodiyaliz), kanın yarı geçirgen bir membran yoluyla ekstrakorporal olarak dolaştığı invazif tekniklerdir. Hemodiyalizin zehirlenme vakalarının tedavisinde kullanılmasından, ilacın dağılma hacminin küçük (V_d) ve kandaki serbest ilaç oranının yüksek olduğu

durumda; ya da toksik maddenin küçük moleküllü (<500 Da), suda çözünebilen, ve düşük protein bağlayan özellikte olduğu durumda fayda sağlanabilir. Hemodiyaliz yönteminin fayda sağlayabileceği ilaçlara, etanol, metanol, etilen glisol, lityum ve asetilsalisilik asit örnek olarak verilebilir.

Hemoperfüzyon, hemodiyalizle benzerlik gösterir; ancak, hemoperfüzyonda, molekülleri elektrostatik olarak bağlayan resin ya da kömür gibi emici bir maddeyle kan, bir kolon yoluyla ekstrakorporal olarak dolaşır. Atılması olası moleküller, kısıtlı olarak diyaliz edilebilen, yağda çözünen, ve protein bağlanabilen moleküller olarak tanımlanır. Zehirlenme tedavisinde kullanılan hemoperfüzyonun endikasyonları arasında şunlar bulunmaktadır: boşaltım sistemi bozukluğu olan (yani böbrek hasarlı) hastaların zehirlenmesi durumu, toksisite etkisini geç gösterdiği bilinen ya da daha toksik bir metaboliteye katalizlenen (yani, parakuat ya da metotreksat) ilaçların entoksikasyonu, koruyucu tedaviye rağmen zehirlenen hastanın klinik durumunun kötüleşmesi durumu (yani, teofilin entoksikasyonunu takiben oluşan konvülsiyon ya da kardiyak aritmi), ve bir komplikasyon olarak komaya girilmesi durumu.

Hemofiltreleme, hemoperfüzyonla benzerlik gösterir; ancak, bu yöntemde kan, arteryo-venöz basıncının değişmesiyle pompalanan bir filtreye girer. Bu tekniklerin etkililiğini değerlendiren kontrollü klinik çalışmalar yapılmamış olduğundan bu yöntemlere özgü riskler vardır. Bu riskler arasında, hipotansiyon, kanama, hava embolizmi ve metabolik dengesizlikler bulunmaktadır (Ellenhorn 1997).

III.d.5 Panzehir: Karşıt Etkinlik ya da Emilen Zehrin Kimyasal İnaktivasyonu

Panzehirler, belirli bir ksenobiyotığın toksik etkinliğine karşı etkinlik göstermesi amacıyla kullanılan, terapötik maddeler olarak tanımlanır. Vaktinde

uygulandığında, zehirlenmiş hastanın durumunu düzeltebilir. Panzehirler, zehre bağlanarak onu nötralize ederler (yani, digoksine karşı spesifik antikör parçacıkları; ağır metal zehirlenmelerine karşı bazı kısırtıcı maddeler). Toksik maddenin metabolizması toksisiteyi azaltacak ya da tamamen yok edecek yönde değiştirilir (yani, parasetamola karşı asetilsistein kullanılması). Zehrin toksik etkinliğine, reseptör bölgelerde karşı çıkarılır (yani, benzodiazepinlere karşı nalokson kullanılması; narkotik doz aşımına karşı nalokson kullanılması). Panzehirin son mekanizması, toksik hasara karşı etkinlik göstermek ya da hasarı ortadan kaldırmaktır (yani, varfarine karşı pitomenadion ya da K₁ vitaminin kullanılması).

IV. DEVAM EDEN BAKIM

Zehirlenen hastanın aktif tedavisinin ardından, uygun gözetimin sürdürülmesi gerekebilir. Nörolojik durumun düzenli olarak kontrol edilmesi, hipoglisemi gibi metabolik komplikasyonların oluşması ihtimali nedeniyle, önemlidir. Dekontaminasyon ve eliminasyon tekniklerinin sonucunda oluşabilecek sıvı ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi gerekebilir. Hastaların panzehirle tedavisinde, ilaç-teşvikli advers vakalar görülebilir; örneğin, organofosfat zehirlenmesi yaşayan bir hastaya atropin uygulanması, yükseltmiş bir antikolinerjik tepkiye yol açabilir.

V. ÖZET

Toksikoloji, medikal biliminin ilginç bir alanıdır. Tedavi prensipleri, önlem almak, toksikovijilans ve zehirlenen hastanın klinik özelliklerini dikkatli bir şekilde belirleyip uygun tedaviyi uygulamaktan ibarettir. Çoğu durumda semptomatik ve destekleyici amaçla yapılan bu tedavi, dekontaminasyon, zehrin temizlenmesi ve spesifik panzehirin temini şeklindedir.

KAYNAKÇA

- Al-Shareef AH, Buss DC, Allen EM, Routledge PA (1990) The efficacy of charcoal and sorbitol (alone and in combination) on plasma theophylline concentrations after sustain-release formulation. *Human Exp Toxicol* 9,179-82.
- Blaauboer BJ (1996) Biotransformation: detoxication and bio-activation. In *Toxicology Principles & Applications*, editors Niesink RJM, de Vries J, Hollinger MA. CRC Press, Boca Raton, pp. 40-66.
- Boehnert MT, Lewander WJ, Gaudreault P, Lovejoy FH (1985) Advances in clinical toxicology. *Paediatr Glin N Am* 32 (1), 193-211.
- Danel V, Henry JA, Glucksman E (1988) Activated charcoal, emesis, and gastric lavage in aspirin overdose. *Br Med J* 296, 1507.
- De Vries J (1996) Toxicokinetics—quantitative aspects. In *Toxicology Principles & Applications*, editors Niesink RJM, de Vries J, Hollinger MA. CRC Press, Boca Raton, pp. 137-183.
- Dean BL, Peterson R, Garrettson LK, Picchioni AL (1982) American Association of Poison Control Centers Policy Statement: Gastrointestinal dilution with water as a first aid procedure for poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 19 (5), 531-2.
- Doull J, Bruce MC (1986). Origin and scope of toxicology. In *Casarett and Doull's Toxicology*, 3rd edition, Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. MacMillan Publishing Co., New York, pp. 3-10.
- Ellenhorn MJ (1997) *Medical Toxicology*, 2nd edition. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Ferner RE (1996) *Forensic Pharmacology*. Oxford University Press, Oxford.
- Filippone GA, Fish SS, Lacouture PG, Scavone JM, Lovejoy FH (1987) Reversible adsorption (desorption) of aspirin from activated charcoal. *Arch Intern Med* 147,1390-2.
- Harris CR, Kingston R (1992) Gastrointestinal decontamination. *Postgrad Med* 92 (2), 116-28.
- Harvey RF, Read AE (1973) Saline purgatives act by releasing cholecystokinin. *Lancet* 2,185-7.
- Howland MA (1990) Antidotes in depth: activated charcoal. In *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, editors Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA v.d. Appleton & Lange, Norwalk,CT, pp. 129-33.
- Karch SB (1996) The Pathology of Drug Abuse. CRC Press, Boca Raton, pp. 171-4.
- Keller RE, Schwab RA, Krenzelok EP (1990) Contribution of sorbitol combined with activated*charcoal in prevention of salicylate absorption. *Ann Emerg Med* 19 (6), 654-6.
- Klaassen CD (1986) Principles of toxicology. In *Casarett and Doull's Toxicology*, 3rd edition, editors Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. MacMillan Publishing Co. New York, pp. 11-32.
- Koeman JH (1996) Toxicology: history and scope of the field. In *Toxicology Principles & Applications*, editors Niesink RJM, de Vries J, Hollinger MA. CRC Press, Boca Raton, pp. 2-14.
- Krenzelok EP, Keller R, Stewart RD (1985) Gastrointestinal transit times of cathartics combined with charcoal. *Ann Emerg Med* 14,1152-5.
- Kulig K (1992) Initial management of ingestions of toxic substances. *N Engl J Med* 326,1677-81.
- Kulig K, Bar-Or D, Cantrill JV v.d. (1984) Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann Emerg Med* 14, 562-7.
- LaH SB, Kumar S, Seth SD (1993) Activated charcoal in acute poisoning: current status. *Ann Natl Acad Med Sc (India)* 29 (4), 289-96.

- Martinez-Chuecos J, Del Carmen Jurado M, Gimenez MP v.d. (1992) Experience with hemoperfusion for organophosphate poisoning. *Crit Care Med* 20 (11), 1538-43.
- Neuvonen PJ, Vartiainen M, Tokola O (1983) Comparison of activated charcoal and ipecac syrup in prevention of drug absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 24, 557-62.
- Olson KR, Pentel PR, Kelley MT (1987) Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient. *Med Toxicol Adverse Drug Exper* 2 (1), 52-81.
- Rumack BH, Lovejoy FH (1986) *Clinical toxicology*. In *Casarett and Doull's Toxicology*, 3rd edition, editors Klaassen CD, Amdur MO & Doull J. MacMillan Publishing Co., New York, pp. 879-907.
- Shannon MW, Haddad LM (1998). The emergency management of poisoning. In *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 3rd edition, editors Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. WB Saunders Co. Philadelphia, pp. 2-31.
- Sketris IS, Mowry JB, Czajka PA v.d. (1982) Saline catharsis: effect on acetyl-salicylic acid bioavailability in combination with activated charcoal. *J. Clin Pharmacol* 22,59-64.
- Spyker DA (1985) Activated charcoal reborn, progress in poison management. *Arch Int Med* 145,43-44.
- Tandberg D, Murphy LC (1989) The knee-chest position does not improve the efficacy of ipecac-induced emesis. *Am J Emerg Med* 7 (3), 267-70.
- Tandberg D, Diven BG, McLeod JW (1986) Ipecac-induced emesis versus gastric lavage: a controlled study in normal adults. *Am J. Emerg Med* 4,205-9.
- Tenenbein M (1987) Cathartics for drug overdose. *Ann Emerg Med* 16.153.
- Zealberg JJ (1998) Psychiatric evaluation of the suicidal patient. In *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 3rd edition, editors Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. WB Saunders Co. Philadelphia, pp. 293-9.