

171882

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**AMİTRAZ ZEHİRLENMESİNDE KLİNİK, HEMATOLOJİK,
BİYOKİMYASAL BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI VE
NALOKSON'UN TEDAVİYE ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA**

Dr. METİN TOPAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. HAYRİ LEVENT YILMAZ

ADANA-2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Zehirlenen hastaya genel yaklaşım	4
2.2. Toksik Sendromlar	9
2.3. Tanısal Yaklaşımlar	11
2.4. Anyon Açığı	11
2.5. Osmolal Açık	12
2.6. Genel Tedavi İlkeleri	13
2.6.1. Gastrointestinal Dekontaminasyon	13
2.6.2. İpeka Şurubu	14
2.6.3. Mide Yıkanması	15
2.6.4. Aktif Kömür	16
2.6.5. Katartikler	18
2.6.6. Tüm Barsak İrrigasyonu	18
2.6.7. Toksik Maddelerin Uzaklaştırılması	19
2.6.8. Karşıt Maddeler	21
2.7. Amitraz	21
2.8. Nalokson	22
2.9. Klonidin	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	45
8. ÖZGEÇMİŞ	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Stimulan zehirlenmenin evrelendirilmesi ve bulgular	10
Tablo 2. Depresan zehirlenmenin evrelendirilmesi ve bulgular	11
Tablo 3. Serum osmolaritesine ilaçların etkileri	12
Tablo 4. Aktif kömür tarafından adsorbe edilen ilaçlar	17
Tablo 5. Grupların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin karşılaştırmaları	27



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Amitrazın kimyasal formülü	21
Şekil 2. Tüm gruplarda Wbc değerleri	28
Şekil 3. Tüm gruplarda Rbc değerleri	29
Şekil 4. Tüm gruplarda Hgb değerleri	29
Şekil 5. Tüm gruplarda Hct değerleri	30
Şekil 6. Tüm gruplarda BUN değerleri	31
Şekil 7. Tüm gruplarda kreatinin değerleri	31
Şekil 8. Tüm gruplarda SGOT değerleri	32
Şekil 9. Tüm gruplarda SGPT değerleri	33
Şekil 10. Tüm gruplarda Na ⁺ değerleri	34
Şekil 11. Tüm gruplarda glukoz değerleri	35
Şekil 12. 3. ve 4. gruplarda tedaviye başlama zamanı	36
Şekil 13. 3. ve 4. gruplarda dakika solunum sayılarının zamana göre dağılımı	37
Şekil 14. 3. ve 4. gruplarda dakika kalp hızlarının zamana göre dağılımı	37

ÖZET

Amitraz Zehirlenmesinde Klinik, Hematolojik, Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırılması ve Nalokson'un Tedaviye Etkisi: Deneysel Çalışma

Bu çalışmada amitraz zehirlenmesinde naloksonun tedaviye katkı sağlayıp sağlamayacağını ve klinik ve laboratuvar bulgularını araştırmayı amaçladık.

Deneyde ortalama ağırlıkları 220-260 gr olan Wistar albino tipi 60 adet ergin, dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. 1. 3. ve 4. gruplara orogastrik yoldan amitraz 800 mg/kg dozunda verildi. 2. grup kontrol grubu olarak değerlendirildi. Tüm gruplarda solunum ve kalp hızlarındaki değişiklik her 20 dakikada bir kaydedildi. Üçüncü ve 4. gruplardaki sıçanlarda zehirlenme bulguları görülünce tedaviye başlandı. Tedavi amacıyla periton içi yolla 20 ml/kg serum fizyolojik ve kalp hızları 250 atım/dakika altına düşünce 0,1 mg/kg atropin verildi. Dördüncü gruba 3. gruptaki tedaviye ek olarak 0,3 mg/kg nalokson verildi. Tüm hayvanlardan anestezi sonrası hematolojik ve biyokimyasal inceleme için kalp içi yoldan kan örneği alınarak hayvanlar öldürüldü. Hematolojik incelemede tam kan sayımı yapıldı. Beyaz küre (Wbc), kırmızı küre (Rbc), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), trombosit sayıları değerlendirildi. Biyokimyasal incelemede kan üre azotu (BUN), kreatinin (krea), glukoz (Glu), sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^+), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT) değerlerine bakıldı. Elde edilen veriler SPSS 13,0 programı kullanılarak değerlendirildi.

Hematolojik değerlendirmede Wbc, Rbc, Hgb, Hct değerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Biyokimyasal değerlendirmede BUN, kreatinin, Glu, Na^+ , SGOT, SGPT değerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Nalokson tedavisinin destek tedaviye üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak, amitraz zehirlenmesinde hematolojik ve biyokimyasal değerlerde değişiklik olmaktadır ve bu değişiklik destek tedavisi ile düzelmektedir. Naloksonun tedaviye ek bir katkısı yoktur.

Anahtar kelimeler: Amitraz, nalokson, tedavi, zehirlenme

ABSTRACT

Comparison of Clinical, Hematologic, Biochemical Findings in Amitraz Poisoning and the Effect of Naloxone to the Treatment: Experimental Study

We aimed to determine if naloxone has any additive effect in the treatment of amitraz poisoning and clinical and laboratory findings of the toxicity in our study.

In the experiment 60 adult female Wistar Albino rats of which mean weight 220-260 gr were used. The rats were divided to four groups. Eight hundred mg/kg amitraz was administered to groups 1. 3. and 4. by orogastric route while group 2 was control. The change in respiratory and heart rates of four groups were recorded every twenty minutes. When toxicity symptoms in groups 3 and 4 were observed, the treatment was initiated. As treatment 20 ml/kg normal saline and 0,1 mg/kg atropine was administered when heart rate decreased under 250 beats/minutes intraperitoneally. 0,3 mg/kg naloxone was given additionally to group 4. All of the rats were sacrificed under general anesthesia by obtaining intracardiac blood samples for hematological and biochemical analyses. Complete blood count (CBC) which contains white blood cell (Wbc), red blood cell (Rbc), hemoglobin (Hgb), hematocrit (Hct) and platelet (Plt) values as biochemical analyses blood urea nitrogen (BUN), creatine (crea), sodyum (Na⁺), calcium (Ca⁺), glucose (Glu), serum glutamic oxalasetic transaminase (SGOT), serum glutamic piruvic transaminase (SGPT) values were asseyed. The data were evaluated by SPSS 13,0.

In hematological evaluation there was statistically significant difference between groups for the values of Wbc, Rbc, Hct, Hgb as well as in the biochemical evaluation for BUN, crea, Glu, Na, SGOT, SGPT ($p<0,05$). Naloxone treatment was not superior to supportive treatment statistically.

In conclusion hematological and biochemical values varies in amitraz poisoning and this can be cured by supportive treatment. Naloxone has no additive effect to the treatment.

Key words: Amitraz, naloxone, treatment, poisoning

1. GİRİŞ

Zehirlenme ve tedavi çabası insanlık tarihi kadar eskidir. Bu konudaki ilk yazılı belgeler Milattan önce 15. yüzyılda yazılmış olan Ebers papirüsleridir. Tevrat'ta balık zehirlenmesinin tanımı yapılmıştır. Milattan önce 1. yüzyılda Pontus Kralı Mithridates'in zehirlenmelere karşı "*Evrensel bir karşıt madde*" geliştirmeye çalışan ilk insan olduğunun bildirilmesi, Platon'un, Sokrates'in Conium Maculatum'dan (bir cins çam ağacı) öldüğünü belgelendirmesi, 13. yüzyılda Abonos'lu Peters'in "*De Venesis*" adlı yapıtında tüm zehirleri hayvansal, bitkisel ve mineral kaynaklı olarak sınıflandırması ve 16. yüzyılda Paracelsus'un zehirli maddelerin toksik dozlarını tanımlaması geçmiş zamanların önemli belgeleridir.¹

Birinci Dünya Savaşı'nda kullanılan fosgen, klorin ve hardal gazları; İkinci Dünya Savaşı sırasında Naziler tarafından kullanılan karbonmonoksit ve hidrojen siyanür gazları toplu ölümlere neden olmuştur. Irak Körfez Savaşı'nda kimyasal silah olarak savaş gazları (sarin, tabun) kullanılmıştır.²

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 4-5 milyon zehirlenme olgusu bildirilmektedir. Bunların yaklaşık olarak 2 milyonu için zehirlenme merkezine (American Association of Poisoning Control Centers) bilgi verilmektedir.³

20. Yüzyıl'da toksikolojiye modern klinik yaklaşım başlangıçta pediatriye yoğunlaşmıştır. Okul öncesi dönem, kazaların ve yanıkların yanı sıra zehirlenmelerin de en sık görüldüğü yaş grubudur.⁴

Amitraz genel olarak ksilen veya petrol ürünleri ile formüle edilen *formamidine* grubu sentetik bir insektisit, akarisit veteriner ilacıdır. Çiftlik hayvanlarında kene ve bit tedavisinde kullanılmaktadır.^{3,5-7} İlk olarak 1974 yılında pazarlanmıştır. Amitraz zehirlenmeleri çoğunlukla Türkiye'den bildirilmektedir ve olguların çoğunluğu çocuklardan oluşmaktadır.⁶ Amitraz alfa-2 (α -2) adrenerjik agonisttir ve etkileri diğer alfa 2 adrenerjik agonist klonidin'e benzemektedir. Zehirlenenlerde merkezi sinir sistemi bulguları (koma-konvülsiyon), miyozis, solunum baskılanması, bradikardi, hipotansiyon, hiperglisemi, poliüri, kusma görülmektedir.⁵ Amitraz zehirlenmesinin tedavisi birincil olarak destekleyici ve bulguya yöneliktir. Bugüne kadar insanlarda özgül bir karşıt madde bildirilmemiştir. Klonidin zehirlenmesi de aynı mekanizma ile etki gösterdiğinden amitraza

benzer olarak letarji, koma, bradikardi, hipotansiyon, solunum baskılanması, hipotermi görülmektedir. Klonidinin nörolojik, solunumsal ve kardiyovasküler etkilerini değiştirmede nalokson kullanılmıştır ve nalokson tedavisiyle olumlu yanıtlar alınmıştır.⁸⁻¹⁰

Amitrazın klonidin ile benzer farmakolojik etkileri ve zehirlenme bulguları vardır. Her ne kadar amitraz zehirlenmesinin tedavisi bulgulara yönelik ve destekleyici olsa da tedaviye erken yanıt alınması mortalite, morbidite riskini ve hastanede kalış süresini azaltacaktır. Naloksonun klonidin etkisini antagonize etmesi nedeniyle amitraz zehirlenmesinde de kullanılabileceğini düşündürür. Bu varsayımla amitraz zehirlenmesinde de nalokson'un tedaviye katkı sağlayıp sağlayamayacağını ve klinik ve laboratuvar bulgularını araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Zehirlenme yaşayan organizmanın kimyasal maruziyet sonucunda organizma işlevlerinin olumsuz olarak etkilenmesidir.¹¹ Zehir deriden temasla, göz mukozasından emilim ile, gastrointestinal yoldan alınma ile, akciğerlerden inhalasyonla, enjeksiyonla ya da başka yollarla toksik belirtilere yol açan bazen de yaşamı tehdit eden maddelerdir. İlaçlar, "endüstri, tarım ve diğer iş kollarında çalışanların maruz kaldığı çeşitli kimyasal bileşikler", "evlerde temizlik ve eşya bakımı için kullanılan maddeler" veya "kişisel temizlik ve bakım için kullanılan maddeler" zehirlenmelere neden olabilirler.¹² Bir zehir vücudu çok değişik yollarla etkileyebilir. Normal hücre işlevlerini engelleyebilir veya değiştirebilir, normal organ işlevini bozabilir veya maddelerin organizmaya alımını ve taşınımını bozabilir.¹¹

Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) yoğun bakım hastalarının %5-10'unu zehirlenmeler oluşturmaktadır. Yine A.B.D'de yılda yaklaşık 4-5 milyon zehirlenme olgusu ortaya çıkmakta ve bunların yaklaşık 2 milyonu zehirlenme merkezine bildirilmektedir.³ Olguların bu kadar fazla olmasından dolayı multidisipliner yoğun bakım birimlerinin yaklaşık %5-30 kapasitesi zehirlenme olguları için kullanılmaktadır.^{13,14}

Zehirlenme olguları; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, kalp ritim bozukluğu, azalmış bilinç düzeyi, solunumsal baskılanma, havale gibi birçok değişken klinik bulgu ve belirtilerle acil servislere başvurulabilir. Acil girişim ve tedavinin yapıldığı sırada birçok olgunun ne tip bir ilaçla zehirlendiği bilinmemektedir. Zehirlenme ile acil servise başvuran hastaların çok büyük bir yüzdesi farklı maddeler ve miktarlarda ilaç aldığından dolayı olaya yol açan birincil ajanın bulunması acil hekimi için ayrıca bir mücadele gerektirmektedir.¹⁵

Zehirlenme ile acile başvuran hastalarda öykü çok önemlidir. Ancak hasta mevcut olan psikolojisi ile güvenilir bilgi vermeyebilir ya da öyküyü veremeyecek durumda olabilir. Bundan dolayı hastayı acile getiren kişilerden, ailesinden hastanın kendisinin daha önceden kullandığı ya da halen kullanmaya devam ettiği ilaçları, etrafında veya evde bulunan ilaçları, evde başkaları tarafından kullanılan ilaçları, işi ve iş çevresinde kullanılan kimyasalları, acil hekimi etrafıca sorgulamalıdır.^{15,16}

Yüksek dozda ilaç alan hastanın morbidite ve mortalitesi uygun destekleyici tedavi

ile azalmaktadır. Çok az madde için özgül karşıt madde mevcuttur.³ Hastanın çok hızlı bir şekilde stabilizasyonu, resüsitasyonu ve toksik sendromların çok hızlı ve ardışık bir şekilde düşünülmesiyle uygun laboratuvar testlerinin yapılması acil hekimine bu tip hastaların yönetiminde yardımcı olacaktır.¹⁷ Tedaviye başlamadan önce zehirlenme etkeninin tanınması tedaviyi yönlendirme bakımından yararlıdır. Ancak zehirlenme yapan etkenlerin oldukça az bir kısmına karşı karşıt madde bulunduğundan zehirlenme olgularının birçoğunda genel tedavi yöntemlerinin uygulanması, bulgu ve belirtilere yönelik destekleyici tedavi yapılması zorunluluğu vardır. Bundan dolayı zehirlenme tanısına yönelik girişimlerin sonucunu beklemeden tedaviye başlamak gerekir.¹⁸

2.1. Zehirlenen Hastaya Temel Yaklaşım

Hastanın stabilizasyonu için öncelikle acil girişimler sıra ile yapılmalıdır. İlk öncelik daima havayolu, solunum, dolaşım (ABC)'dadır. Hemen havayolu ve solunum emniyete alınmalıdır.¹¹ Hastaya düzgün bir hava yolu sağlanmalı, üst solunum yolundaki tıkanıklıklar engellenmeli, koruyucu refleksi olmayan ve aynı zamanda "mide yıkanması" gereken hastalarda endotrakeal entübasyon yapılmalıdır. Daha sonra solunum değerlendirilmeli ve gerekirse mekanik olarak solunuma yardım edilmelidir. Bu işlemler yapılırken dolaşım sağlanmalı, kan ve sıvı kaybı erken dönemde yerine konulmalı, periferik perfüzyon değerlendirilmeli, elektrokardiyografi (EKG) çekilmeli ve monitorizasyon ile ritim izlenmelidir.^{3,16} Hastanın kan basıncı, nabız, rektal ısı ve oksijen saturasyonundaki anormallikler düzeltilmelidir.¹¹

Hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile daha geniş bir değerlendirme yapılır. Tıbbi öyküde olabildiğince ayrıntılı bilgi elde edilmelidir. Zehire maruz kalanların sayısı, zehirin tipi, miktarı ve maruziyet yolu gibi sorulara yanıt temel olmalıdır. Tamamen soyulmuş hastada kapsamlı fizik bakı yapılmalıdır. Cilt; siyanoz veya flashing, diyaforez veya kuruluk, yaralanma işaretleri veya enjeksiyon, ülserler veya büller için muayene edilmelidir. Gözler pupil boyutu, ışığa tepkisi, nistagmus veya göz yaşı salgısında artış yönünden değerlendirilmelidir. Aşırı tükürük salgısı veya farinkste kuruluk not edilmelidir. Göğüs bakışı; akciğerlerde bronkore ve hışıltı, kalpte ritim, hız ve düzenliliğini içerecek şekilde yapılmalıdır. Barsak sesleri, idrar retansiyonu, batin hassasiyeti not edilmelidir. Kranyal sinirler, refleksler, istirahat kas tonusu, koordinasyon, bilinç değerlendirilmelidir.¹¹ Çocukluk çağı zehirlenmelerinin %90'ı

toksik olmayan ya da çok hafif bulguları olan maddelere bağlıdır. Çocuklarda öykü ve fizik bakı ile zehirlenme ipuçları elde edilebilir: 1-Akut başlangıç, 2-Bir ve beş yaş arası, 3-Pika öyküsü veya daha önce zehirlenme öyküsü, 4-Çevre ile ilgili stres, 5-Çocuğun gözetiminin azalması, 6-Birçok sistemi ilgilendiren bulguların varlığı, 7-Bilinç düzeyinde belirgin değişiklik, 8-Klinik tablonun bilmece gibi olması, bir yere oturtulamaması.⁴ Ayrıntılı olarak yapılacak olan fizik bakı sonrası görülen ek bulgular özgül bir zehiri düşündürülebilir.³ Zehirlenen hastada temel olan karşıt madde kullanımıdır. Çok nadir durumlarda siyanid zehirlenmesi gibi karşıt madde uygulanması birincil değerlendirme girişimlerinden öne alınabilir.¹¹

Yaşamsal bulgular, nörolojik muayene, cilt muayenesi ve koku ile bazı özgül toksinler anlaşılabilir. Bunlar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:^{3,19,20}

A) Yaşamsal Bulgulara Göre:

1- Bradikardiye Yol Açan İlaçlar:

- Beta blokerler
- Opyatlar
- Antikolinesteraz ilaçlar
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Digoksin
- Klonidin
- Etanol, alkol

2- Taşikardiye Yol Açan İlaçlar:

- Kokain
- Antikolinerjik ilaçlar
- Antihistaminik ilaçlar,
- Amfetamin
- Sempatomimetikler
- Teofilin

3- Hipotermiye Yol Açan İlaçlar:

- Karbonmonoksit
- Opyatlar
- Oral hipoglisemikler, insülin
- Sedatif hipnotikler

4- Hipertermiye Yol Açan İlaçlar:

- Nikotin
- Antiepileptikler
- Antihistaminikler
- Salisilatlar, sempatomimetikler
- Antikolinerjik ilaçlar

- Antidepresanlar

5- Hipotansiyona Yol Açan İlaçlar:

- Antihipertansifler
- Antidepresanlar
- Aminofilin

- Sedatif hipnotikler

- Opyatlar (eroin)

6- Hipertansiyona Yol Açan İlaçlar:

- Kokain
- Tiroid ekstreleri
- Sempatomimetik ajanlar
- Kafein
- Antikolinerjik ajanlar, amfetamin
- Nikotin

7- Hipoventilasyona Yol Açan İlaçlar

- Sedatif hipnotikler
- Opyatlar
- Marihuana

8- Hiperventilasyona Yol Açan İlaçlar:

- Fensiklidin
- Asetil salisilik asit

B) Nörolojik Bulgulara Göre:

1- Miyosis Yapan İlaçlar:

- Kolinergikler
- Klonidin
- Opyatlar
- Organofosfatlar
- Fenotiyazinler
- Pilocarpin
- Sedatif hipnotikler

2- Midriyazis Yapan İlaçlar:

- Antihistaminikler
- Antidepresanlar
- Antikolinergikler
- Sempatomimetikler (Kokain, Amfetamin)

3- Konvülsiyon Yapan İlaçlar:

- Organofosfatlar
- Trisiklik antidepresanlar
- Isoniazid

- İnsülin
- Sempatomimetikler
- Kamfor, kokain
- Metil-ksantinler
- Fensiklidin
- Benzodiazepinler, etanol
- Kurşun, Lityum
- Lidokain, Lindan

Ayrıca lityum tremorlara; organofosfatlar fasikülasyonlara; nöroleptikler distonik reaksiyonlara yol açabilir.

C) Cilt Bulgularına Göre:

1- Diyaforetik deri bulgusu veren ilaçlar

- Sempatomimetikler
- Organofosfatlar
- Asetil salisilik asit
- Fensiklidin

2- Kırmızı Deri Görünümü Veren İlaçlar:

- Antikolinerjikler
- Borik asit
- Karbonmonoksit

3- Mavi Deri Görünümü Veren İlaçlar:

- Nitratlar + Nitritler
- Dapson
- Fenazopiridin

4- Deride bül oluşturan ilaçlar:

- Barbitüratlar
- Karbonmonoksit
- Sedatif hipnotikler

Cilt bakısı yaparken deride iğne giriş yerlerinin olması kişide kokain, eroin bağımlılığı olduğunu düşündürebilir

D) Belirli Kokular Oluşturan İlaçlar:

- Sarımsak kokusu = Organofosfat, Arsenik
- Gaz kokusu = Hidrokarbonlar
- Keklik üzümü kokusu = Metil salisilat
- Armut kokusu = Kloral hidrat
- Kokmuş meyve kokusu = İzopropenol

2.2. Toksik Sendromlar

Fazla miktarda ilaç almış bir kişiden inandırıcı bir öykü almak zordur. Klinisyen bir dedektif gibi çalışmak suretiyle ve doğru tanı koymak için öykü ve fizik bakıda ayrıntılara inmek zorundadır. Eğer bu yöntem doğru bir şekilde kullanılırsa toksikoloji laboratuvarından daha etkin yararlanılabilir.²¹ Özkıym amaçlı alınan ilaçlar otonom işlev bozukluğuna yol açar ve bunun sonucunda tanı için çeşitli fiziksel ipuçları meydana gelir.²² Bunları toksik sendromlar olarak nitelendirebiliriz.

1) Antikolinerjik Sendrom:

Deliryum, geveleme tarzında konuşma, taşikardi, dilate pupiller, miyoklonus, üriner retansiyon, azalmış barsak sesleri, kuru ve kırmızı deri, hafifçe yükselmiş vücut ısısı ortak bulgularıdır. Çok ciddi vakalarda kasılmalar ve disritmiler oluşabilir.^{3,21} Bu sendroma yol açan ilaçlar ise antihistaminikler, antiparkinson ilaçlar, atropin, skopolamin, amantidin, antipsikotik ajanlar, antidepresan ajanlar, spazmolitik ajanlar, midriyatik ajanlar, kas gevşeticiler ve birçok bitki grubu (*amanita muscaria* vb.) bu sendroma yol açabilir.^{3,21}

2) Sempatomitik Sendrom:

Deliryum, paranoya, taşikardi (eğer ilaç sadece alfa adrenerjik agonist ise bradikardi),

hipertansiyon, hiperpreksi, diyaforez, piloereksiyon, midriyazis ve hiperrefleksi bu sendromun görülen bulguları arasındadır. Çok ciddi vakalarda kasılmalar, hipertansiyon ve disritmiler meydana gelir.^{3,21} Bu sendroma yol açan ilaçlar ise; kokain, amfetamin, metamfetamin ve dekonjestanlar (fenilpropanolamin, efedrin, psödoefedrin).^{3,21}

3) Kolinergik Sendromlar:

Konfüzyon, santral sinir sistemi baskılanması, kas güçsüzlüğü, tükürük salgısında artış, gözyaşında artış, üriner ve fekal inkontinans, gastrointestinal kramplar, kusma, diyaforez, kas fasikülasyonları, akciğer ödemi, miyozis, bradikardi veya taşikardi ve kasılmalar bu sendromun sık görülen bulgularıdır.^{3,21} Organofosfat ve karbamat insektisidler, fizostigmin, edrofonyum ve bazı mantarlar kolinergik sendromlara yol açabilirler.^{3,21}

4) Opiyat, Sedatif ve Etanol Zehirlenmesi:

Koma, solunumsal baskılanma, miyozis, hipotansiyon, bradikardi, hipotermi, akciğer ödemi, azalmış barsak sesleri, hiporefleksi bu sendromda görülen bulgulardır. Ayrıca fizik bakıda antekübital bölgede iğne izlerine rastlanabilir. Bazı narkotiklerin yüksek dozda alınması ile, örneğin propofen, kasılmalar oluşabilir.^{3,21} Narkotikler, benzodiazepinler, etilklovinol, glutetimid, metiprolon, metaqualon, meprobamat, etanol, klonidin, guanabenz bu tip zehirlenmelere yol açan ajanlardır.^{3,21}

Ayrıca zehirlenmenin şiddetinin evrelendirilmesi klinik durumun belirlenmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde etkili olmaktadır. Bu durum stimulan zehirlenme ve depresan zehirlenme şeklinde özetlenip evrelendirilebilir²³ (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. Stimulan zehirlenmenin evrelendirilmesi ve bulgular

Evre	Bulgular
I	Diyaforez, flushing, hiperrefleksi, irritabilite, midriyazis, tremor
II	Konfüzyon, ateş, hiperaktivite, hipertansiyon, taşikardi, taşipne
III	Delirium, mani, hiperpreksi, taşiaritmi
IV	Koma, konvülsiyon, kardiyovasküler kollaps

Tablo 2. Depresan zehirlenmenin evrelendirilmesi ve bulgular

Evre	Bulgular
I	Letarjik, sorulara yanıt verebilir emirlere uyabilir
II	Koma - ağrıya yanıt verir, beyin sapı ve derin tendon refleksleri sağlamdır.
III	Koma - ağrıya yanıt vermez, birçok refleks yoktur. Solunumsal baskılanma vardır.
IV	Koma-ağrıya yanıt yoktur, refleksler alınmamaktadır. Solunumsal ve kardiyovasküler baskılanma vardır.

2.3. Tanısal yaklaşımlar

Yüksek dozda ilaç almış hastaların yönetimindeki en önemli nokta ventilasyon, kardiyovasküler, metabolik ve nörolojik işlevlerin agresif olarak desteklenmesidir. Bu, alınan ilaç miktarından sıklıkla bağımsız bir durumdur. Hastanın klinik olarak etkilenmesi ve alınan ilaç miktarı arasındaki farklar alınan öykünün güvenilir olmamasına, ilacın alındığı süre ile ilacın toksikokinetiğine bağlı olabilir.²⁴ Laboratuvar bu nedenle her zaman altın standart değildir.³ Serum veya idrarda yapılan laboratuvar testlerinin çeşitli ilaçları gösterebileceği çok açık olmasına rağmen, bu bilgilerin bilinmesi klinik yönetimi pek fazla etkilemez.²⁴ Genelde toksikoloji laboratuvarın, hastanın toksik belirtilerinin en yoğun olduğu dönemde kullanılması önerilmektedir.²⁰

İlaçlar belirli moleküller ve kütleli ağırlıkları nedeni ile serumda ozmotik olarak aktif rol oynarlar ve bu sayede osmolar açığı artırabilir ve anyon açığını etkileyip metabolik asidoza yol açabilirler.^{3,25}

2.4. Anyon Açığı

Anyon açığı serum sodyum değerinden, klorür ve bikarbonat toplamının çıkartılmasından elde edilen bir sonuçtur. Formüsel olarak ifade edecek olursak, " $Na - (Cl + HCO_3)$ " şeklinde yazılabilir. Normali 10-12 mmol/l'tir.²³ Artmış anyon açığı ve metabolik asidoza yol açan ilaçlar ise: Metanol, etilen glikol, tolüen, metil salisilik asit,

siyanid, karbonmonoksit, isoniazid, demir, paraldehid, fenformin ve aminoglikozidlerdir. Normal anyon açığı olan metabolik asidoz ile ilişkili ilaçlar ise asetazolamid, amfoterisin B, amilorid, spiranolakton ve toluendir.^{3,26}

Anyon açığındaki artış ve bikarbonat düzeyindeki azalma Wrenn tarafından "*delta açığı*" şeklinde nitelendirilmiştir. "*Delta açığı*" anyon açığındaki artıştan bikarbonat düzeyindeki azalmanın farkıdır (Delta açığı = anyon açığındaki artış - bikarbonat düzeyindeki azalma). Delta açığı +6'dan büyükse genelde metabolik asidoz mevcuttur. Delta açığı -6'dan küçükse genelde hiperkloremik asidoz mevcuttur.²⁷

2.5. Osmolal Açık

Ölçülen serum osmolaritesi ile hesaplanan serum osmolaritesi arasındaki fark osmolal açık olarak bilinir.²³ Bu formüle edilecek olursa:

$$\text{Hesaplanan serum osmolaritesi} = 2(\text{Na} + \text{K}) + \text{Glikoz} / 18 + \text{BUN} / 2,8$$

$$\text{Osmolal açık} = \text{Ölçülen serum osmolaritesi} - \text{Hesaplanan serum osmolaritesi}$$

Eğer osmolal açık 10 mmol/l'ten yüksek ise o zaman bu durum düşük molekül ağırlıklı bir maddenin varlığını gösterir.^{3,23} Osmolal açığın ölçümü serumda bir miktar anyonun tahminini sağlar.²³ Osmolal açığı arttıran toksik ajanlar ise: Metanol, etilen glikol, diüretikler (mannitol), izopropil alkol olarak bilinmektedir.¹⁵ Ayrıca tablo 3'de çeşitli ilaçların serum osmolaritesine olan etkileri gösterilmiştir.²³

Tablo 3. Serum osmolaritesine ilaçların etkileri

Ajan	Osmolariteyi 1 mmol/kg arttıracak maddenin yaklaşık serum konsantrasyonu (mg/dl)
Etanol	4,6
İsopropranol	6,0
Metanol	2,6
Etilen glikol	5,2
Propilen glikol	7,6
Aseton	5,8
Mannitol	18

Osmolal açık ve anyon açığının yanı sıra toksikoloji laboratuvarında idrar ve kan düzeyleri çalışılabilir. İdrar örnekleri ilaç alımından 2-3 gün sonra bile ilacın metabolitlerini gösterebileceğinden dolayı kana göre nitelik açısından daha üstündür.¹⁵ İdrarda toksikolojik görüntüleme özgül olarak narkotik ajanlar için düzenlenmiştir. Ayrıca idrar rengi ve kristalüri de tanı açısından önemlidir. Kristalüri sülfonamid, karbontetraklorid, primidon ve ampicilin zehirlenmesinden sonra görülebilir. Masif kristalüri ise oksalat veya etilen glikol zehirlenmesinden sonra sık görülen bir durumdur.³ Bütün bu tetkikler sonrası pozitif ve negatif bir sonuç maddenin yüksek dozda alındığını veya alınmadığını dışlatmaz veya kabul ettiremez.¹⁵

2.6. Genel Tedavi İlkeleri

Toksik maruziyet sonrası genel yaklaşım çoğunlukla hastayı maddeden uzaklaştırmak veya maddeyi hastadan uzaklaştırmayı içermektedir. Vücudun dışındaki toksinler yıkanarak uzaklaştırılmalıdır. Tam ve etkin dekontaminasyon genel olarak elbiselerinin tamamen çıkarılması ve bol miktarda su ile yıkanması ile yapılır. Vücuttaki toksinlerin barsak lümeninde emilimini ve kana geçişini engellemek için bağlanmalıdır. Göze maruziyeti takiben gözler topikal anestezi sonrası bol miktarda yıkama solüsyonu ile yıkanmalıdır. Mümkünse göz pH'sı fizyolojik sınıra gelene kadar yıkamaya devam edilir.¹¹

2.6.1. Gastrointestinal Dekontaminasyon

Gastrointestinal dekontaminasyonun üç genel yöntemi; toksini mideden uzaklaştırmak, barsak lümeninde bağlamak ve gastrointestinal yoldan mekanik olarak uzaklaştırmaktır. Hangi yöntemin seçileceği alınan toksine, zamana, hastanın klinik durumuna ve klinisyenin yetkinliğine bağlıdır. Dekontaminasyon, asla cezalandırma yöntemi olarak kullanılmamalıdır.¹¹

1950 ve 1960'larda yapılan deneysel çalışmalarda İpeka şurubu kullanılmasının verilen ilacın birçoğunun mide yıkanması yönteminden daha etkili bir şekilde uzaklaştırdığı iddia edilmiştir. Bu ve benzeri çalışmalar sonrası İpeka şurubu evde meydana gelen özellikle çocukluk çağı zehirlenmelerinde ve acilde bilinci açık olarak gelen zehirlenmiş hastalarda kullanılmaya başlandı.²⁸ Ancak küçük ağızlı orogastrik tüplerin kullanılmasından sonra İpeka şurubunun kullanımı azaldı. Gönüllü insanlarda yapılan mide yıkanması ve İpeka şurubunun indüklediği kusma arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda deneyde kullanılan zehirli olmayan maddelerin yıkama ile %45, İpeka şurubu

ile %28'inin dışarıya atıldığı gösterilmiştir.²⁹

1980'lerde acil servislerde zehirlenme tedavisinde aktif kömür yaygın bir şekilde kullanılmaya başlandı. Aktif kömür, alınan maddeden 1 saat sonra da verildiği zaman yaklaşık olarak bu maddenin %50'sinin emilimini engelliyordu. Örneğin gönüllülerde yapılan bir çalışmada yüksek dozda verilen ampisilin sonrası aktif kömür %57 oranında emilimi azaltırken, mide yıkamasının ise %32 oranında etkili olduğu saptandı.^{3,30} Son yıllarda zehirlenmelerde kusturmadan ve mideyi yıkamanın önemi azalırken aktif kömür kullanımının önemi artmaktadır.⁴

2.6.2. İpeka Şurubu

İpeka, medullada kemoreseptör trigger zonu uyaran ve mide mukozasının doğrudan irritasyonuna neden olan emetin ve sefatin alkaloidlerini içerir. İpeka mide ve ince barsağın proksimalinden emezise neden olarak alınan kimyasalları uzaklaştırır.³¹ Kusmanın yarar sağlayacağı tüm bilinci açık olan hastalara İpeka uygulanabilir. Hastaneye ulaşan hastalarda ipeka şurubunun kullanılacağı klinik durumlar sınırlıdır. Çoğu hasta ipeka şurubunun kullanımının faydalı olacağı zamandan sonra hastaneye varır çünkü toksin zaten emilmiştir veya piloru geçmiştir. Üstelik 60 dakikadan daha kısa sürede gelen zehirlenmelerde ipeka şurubu ile aktif kömür verilenlerle, aktif kömür ve katartik verilenlere göre klinik gidiş değişmemektedir.¹¹ İpeka şurubu, 6-12 aylık çocuklarda 10 ml, 1-10 yaş arasında 15 ml, 10 yaşından büyüklerde 30 ml içirilir. Kusma olmazsa 30 dakika sonra tekrarlanır. Tuzlu su içirilerek veya orofarinksle parmakla uyarak kusturma girişimleri güvenli değildir.^{4,11} İpeka şurubunun kullanımının kontrendike olduğu durumlar ise şu şekilde sıralanabilir:^{3,32}

- 1- Altı aydan küçük çocuklar
- 2- Koma
- 3- Nöbet geçiren hastalar
- 4- Gebelik
- 5- Korozi veya hidrokarbon alındığı durumlar
- 6- Kanama diyatezi öyküsünün olması
- 7- Hastanın kesici aletleri yutmuş olduğu durumlar

Nadir komplikasyonlar; aspirasyon, Boerhaave sendromu, Mallory-Weiss yaralanması ve inatçı kusmadır.¹¹

Ayrıca İpeka şurubunun yarattığı kusma ile oluşan vagal uyarı nedeni ile bradikardi ilacın kullanılmasından sonra gözlenebilir. Bu nedenle ciddi kalp rahatsızlığı olan hastalarda İpeka kullanılmamalıdır.³³

2.6.3. Mide Yıkaması

Mide boşaltımının temel yöntemi, hasta sol yan dekübit pozisyondayken yapılan orogastrik yıkama işlemidir. Erişkinde 36-40 French, çocuklarda 20-24 French tüp kullanılır. Yıkamaya oda ısısında su ile içerik temiz olana kadar devam edilir.¹¹

Merigson ve arkadaşları tarafından akut olarak kendini zehirlemiş hastalardan ileriye dönük ve kontrollü olarak yapılmış olan bir çalışmada mide boşaltımı yapılmadan tedavi edilen hastalarda klinik olarak çok düşük oranda kötüleşme izlendiği belirtilmiştir.³⁴ Semptomatik hastalarda mide yıkama işlemleri, hastanın acilde kalma süresini, entübasyon süresini, yoğun bakımda ortalama yatış süresini çok önemli oranda azaltmamaktadır. Gerçekte mide yıkaması yapılan hastalar yüksek oranda tıbbi yoğun bakım ünitelerine başvuru ve aspirasyon pnömonisi ile yakından bağlantılıdır.³ Gönüllülerde yapılan çalışmalarda zehirlenmeden hemen sonra uygulanan yıkamanın İpeka şurubundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yıkama ve kusturma arasında, olaydan 1 saat sonra yapılan incelemeler ile istatistiki bir anlamlılık bulunamamıştır.³⁵ Yapılan 3 geniş çalışmanın sadece birisinde hasta 1 saatten kısa sürede geldiği takdirde mide yıkanmasının faydalı olduğunu göstermiştir.¹¹

Mide yıkaması yaşamı tehdit edici oranda ilaç alanlarda, morbiditesi yüksek olanlarda ve alımdan sonraki ilk 1-2 saat içinde başvuranlarda etkili olabilir.^{1,3} Mide yıkamasının kontrendike olduğu durumlar ise şu şekilde sıralanabilir.¹⁵

- 1- Çok önemsiz miktarlarda alınan ilaçlar
- 2- Korozyf madde alımı
- 3- Hidrokarbonlarla olan zehirlenmeler
- 4- Başvuru süresinin çok uzun olması
- 5- Hava yolunun iyi derecede korunmadığı bilinç bulanıklığı olan hastalar

2.6.4. Aktif Kömür

Aktif kömür zehirlenme etkenini adsorbe etmek için kullanılan bitkisel kaynaklı bir ajandır. Aktif kömür karbon materyallerinin eritilmesiyle üretilir ve yüzey alanını arttırmak için buharlaşma ile aktive edilir. Aktif kömürün partikül çapı ne kadar küçük olursa kapsadığı alan o kadar büyük olacağından etkisi de artar. Partikül çapı çok küçük olanların adsorbe ettiği alan 1000-3000 m² arasında değişmektedir.¹² Aktif kömür 1gr/kg olarak uygulanır. Çoğul doz olarak verilebilir. Tek doz uygulamanın çoğul doza oranla etkinliği klinik olarak henüz tam anlamıyla kanıtlanmamıştır. Fakat toplam olarak verilen tam doz aktif kömür uygulanmasının çoğul doz aktif kömür uygulanmasından klinik olarak daha etkili olacağı söylenebilir.^{11,36}

Günümüzde çoğul doz aktif kömürün, teofilinin yüksek dozda alındığı durumlarda etkili olduğu söylenmekle birlikte diğer birçok zehirlenmelerde çok önemli olmadığı savunulmaktadır.³⁰ Bununla birlikte; ekstraselüler sıvıya geçmiş maddelerin bir bölümü difüzyonla barsak lümenine geçerek barsak yoluyla atılabilmektedir. Çoğul doz aktif kömür verilmesiyle gastrointestinal lümene geçen ilaçların vücuttan uzaklaştırılması kolaylaşmaktadır. Bu nedenle çoğul doz aktif kömür verilmesini savunan görüşler vardır. Teofilin, digitoksin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital zehirlenmelerinde yararlı olduğu savunulur. 2-4 saat aralarla 0,5 gr/kg dozunda verilir.⁴ Aktif kömür tarafından adsorbe edilen ilaçlar Tablo 4'te verilmiştir.³⁷

Günümüzde aktif kömürün, bilinmeyen bir madde nedeni ile zehirlenip acile başvuran kişilerde en etkili gastrointestinal sistem dekontaminasyon yöntemi olduğu savunulmaktadır. Ancak aktif kömür barsak seslerinin azaldığı durumlarda kısa barsak sendromunun olduğu hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.¹⁵

Tablo 4. Aktif kömür tarafından adsorbe edilen ilaçlar

İyi Adsorbe Edilenler		Az Adsorbe Edilenler	Yetersiz Adsorbe Edilenler
Aflatoksin	Klorokin	Aspirin	Siyanid
Amfetamin	Meprobomad	DDT	Etanol
Antidepresanlar	Nefopam	Disopiramid	Etilen glikol
Antiepileptikler	Piroksikam	Kerosen	Demir
Atropin	Primakin	Benzen	Lityum
Barbituratlar	Sitriknin	Dikloreten	Metanol
Benzodiyazepinler	Tetrasiklin	Malation	Güçlü asit ve alkaliler
Beta bloker ajanlar	Teofilin	Antiinflamatuvarlar	Kurşun
Opyatlar	Fenotiyazinler	Meksiletin	
Digital glikozidler	Fenilpropolamin	Parasetamol	
Dapson	Kinidin ve kinin	Fenol	
Ergot alkaloidleri	Simetidin	İpeka şurubu	
Glibenklamid		Tolbutamid	
Glipizid		Klorpropamid	
Glutetimid		Karbutamid	
Furosemid		Tolazamid	
İndometasin			

2.6.5. Katartikler

Ağız yoluyla alınan toksik maddelerin emiliminde bir yöntem de katartiklerin kullanımudur. Katartikler barsak içinde sıvı retansiyonuna neden olup gastrointestinal motiliteyi arttırırlar ve ilacın emilimini azaltırlar.³⁸ Yüksek dozda ilaç almış hastaların tedavisinde en sık olarak 2 grup katartik kullanılır.³

1- Tuzlar: Magnezyum sitrat, magnezyum sülfat, sodyum sülfat ve disodyum fosfat bu grup içinde yer alan maddelerdir.³ Bu grupta yer alan katartikler barsak lümeninde fizikokimyasal güçleri değiştirerek etkili olurlar. Sıvının gastrointestinal sistemde osmotik retansiyonu, olasılıkla motiliteyi uyarır ve atılımını arttırarak etkili olur.³⁹

2- Sakkaritler: Mannitol ve sorbitol bu grupta yer alır. Sorbitol en çok kullanılan sakkarit katartiktir.³ Ayrıca sorbitol diğer tuz katartiklerden daha çok etkili olmasının yanısıra aktif kömürün meydana getireceği kabızlığı da önler.⁴⁰

Katartiklerin kullanımı ile ilaçların barsaklardan geçiş süresi ve çoğul doz uygulanan aktif kömürün yapabileceği kabızlığı azaltabilir fakat katartiklerin hiçbir zaman morbidite ve mortaliteyi etkiledikleri ya da hastanın hastanede kalış süresini azalttığına dair bir bulgu gösterilmemiştir.⁴¹ Çocuklarda kullanımı sınırlıdır. Katartik kullanımının kontrendike olduğu durumlar ise şu şekilde sıralanabilir.¹

- 1- Korozyf madde alımı
- 2- Ciddi diyare
- 3- Adinamik veya dinamik ileus
- 4- Ciddi elektrolit imbalansı
- 5- Yakın dönemde geçirilmiş olan barsak ameliyatları

2.6.6. Tüm Barsak İrrigasyonu

Tüm barsak irrigasyonu barsağın 4-6 saatte boşaltılmasını sağlayan hızlı ve kullanılabilir bir yöntemdir.³ Bu yol ile enteral olarak yüksek hacimde bir elektrolit solüsyonu verilir, alınan kimyasalın rektal olarak atılımının arttırılması ile toksik maddenin emilimi önlenmektedir.²⁵ Yüksek molekül ağırlıklı polietilen glikol ve isoosmolar elektrolit solüsyonları ile, 1980 yıllarında uygulanmaya başlayan bu yöntemin barsak dekontaminasyonunda etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Polietilen

glikol erişkinde 2 lt/saat, çocuklarda 50-250 ml/kg/saat veya uyum gösterebildiği kadar verilir. Son nokta rektal çıkarımının temiz olmasıdır. Direkt batin grafisinde radyoopasite gösteren ilaçların atılımında bu yol kullanılabilir (Örneğin demir ve ağır metaller).^{11,42} Gastrointestinal patoloji (geçirilmiş ileus, polip, divertikulozis vs) ve disfonksiyonun olduğu durumlarda ve yetersiz hava yolu varlığında bu yöntem kontrendikedir.³

Bütün bu gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri, kontrollü olarak salınan ve ciddi yan etkilerinin yanı sıra ölümün 60 saat sonra olabileceği verapamil, aspirin, teofilin ve lityum gibi ilaçların yüksek dozda alındığı durumlarda çok ciddi bir şekilde kullanılmalıdır. Aktif kömür bu tip zehirlenmelerde çoğul dozda kullanılırsa bu sayılan ilaçların klirensini arttırmaktadır.^{1,3,11}

2.6.7. Toksik Maddelerin Uzaklaştırılması

2.6.7.1. Zorlu Diürez

Toksik dozda ilaç almış hastalarda diürezin tedavideki önemi henüz kontrollü çalışmalarla gösterilmemiştir.⁴³

Böbrek yolu ile atılan maddelerle olan zehirlenmelerde diürez arttırılarak toksik maddelerin atılımı sağlanabilir. Bu işleme zorlu diürez denilir. Bunun için hastaya günlük sıvı ihtiyacından daha fazla sıvı yüklenir ve normalde 0,5-2 ml/kg/saat olan idrar miktarı 3-8 ml/kg/saate çıkarılır.⁴⁴ Diüreziste renal tübüler sıvı ile kapiller yatak arasında konsantrasyon farkı yaratılarak toksinlerin tübüler geri Emilimi azaltılır. Zorlu diürezin başarılı olabilmesi için ilacın büyükçe bir bölümünün böbreklerden değişmeden atılması, plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olmaması ve dağılım hacminin küçük olması gibi bazı farmakokinetik özelliklerin bulunması gerekir.⁴⁵

Ayrıca idrar pH'sı değiştirilerek asit veya alkali diürez sağlanabilir. Böylece toksik maddelerin iyonizasyonu sağlanarak böbreklerden geri Emilimi de azaltılabilir.⁴⁴ Alkali diürez daha sık olarak kullanılan bir yöntemdir. Alkali diürez ile salisilat, fenobarbital ve fenoksiasetat herbisitlerin renal klirensi arttırılabilir.⁴⁵ Diürez yapılırken hasta, çok ciddi monitorizasyona tabi tutulmalıdır. Hastanın almış olduğu ilacın plazma konsantrasyonu, idrar pH'sı, santral venöz basıncı, elektrolitleri monitorize edilmelidir.²⁵

2.6.7.2. Alkalinizasyon

İdrar alkalinizasyonu kesin bilinen zehirlenmelerin tedavisinde yararlıdır. Zayıf

asitler çoğunlukla fizyolojik pH'da atılmaz fakat alkali ortamda atılır. Damar içi yoldan sodyum bikarbonat verilmesiyle üriner pH düşer ve zayıf asit toksinler noniyonize formlarından iyonize forma dönerek atılımları artar. 1-2 mEq/kg sodyum bikarbonat, takiben idrar pH'sı 7,5-8 olana kadar damar içi yolla verilir. Serum pH'sının 7,50'ye ulaşmasına izin verilmemelidir. Alkalinizasyon riskleri; konjestif kalp yetmezliği, akciğer ödemi, pH değişikliği ve hipokalemidir.¹¹

Asit diürez amfetamin, kokain, lokal anestezikler, kinin ve kinidinin böbrek atılımını artırır fakat bu tedavinin kullanılması potansiyel komplikasyonları ve klinik etkinliğinin olmaması nedeni ile büyük oranda terkedilmiştir.^{23,46}

2.6.7.3. Ekstrakorporal Teknikler

Zehirlenmelerde sadece destekleyici tedavi ile %98 oranında kendiliğinden iyileşme izlenmektedir. Ekstrakorporal teknikler ise salisilat, metanol, etilen glikol, lityum ve teofilinin yüksek dozda alındığı durumlarda kısıtlı bir kullanım alanına sahiptir. Gerekli olduğu zaman acil hemodiyaliz ve hemoperfüzyon kısa bir zamanda kullanılabilir.⁴⁷ Hemodiyaliz genellikle yaşamı tehdit eden özgül toksinler için saklanmalıdır ve bu yöntemle uzaklaştırılabilir olmalıdır. Akut zehirlenmelerde diyaliz yöntemleri ve hemoperfüzyonun etkin olacağına, ilacın intestinal emilimi, hepatik metabolizması ve üriner atılımı göz önüne alındıktan sonra karar verilmelidir. Toksin 500 dalton ağırlığından fazla ise ve proteine yüksek oranda bağlı ise hemodiyaliz çok az yararlıdır.^{11,47}

Amerika Birleşik Devletleri Zehir Danışma Merkezleri, hemodiyalizi lityum, aminofilin, teofilin, etilen glikol, asetil salisilik asit, metanol ve etanol zehirlenmeleri için, hemoperfüzyonu ise aminofilin, teofilin, uzun etkili barbitüratlar ve karbamazepin için önermektedir.¹⁵

Hemodiyalizin hemoperfüzyona çok az oranla bir üstünlüğü vardır. Bazı ilaçların hemoperfüzyonla olan klirensi hemodiyalize oranla daha yüksek oranda olabilir. Fakat bu klinik olarak önemli bir durum değildir.^{47,48}

Hemofiltrasyon ise arteriyovenöz basınç farkı ile ince bir membrandan diğer tarafa partiküllerin geçişi esasına dayanan bir sistemdir.⁴⁹ Hemofiltrasyonun hemodiyalize olan üstünlüğü ise yüksek molekül ağırlıklı bileşikler, örneğin aminoglikozid antibiyotikleri ve metal şelat oluşturan kompleksleri ve proteini yüksek oranda bağlanan bileşikler daha hızlı bir biçimde uzaklaştırabilme yeteneğidir.⁵⁰ Yüksek oranda proteine bağlanan ve

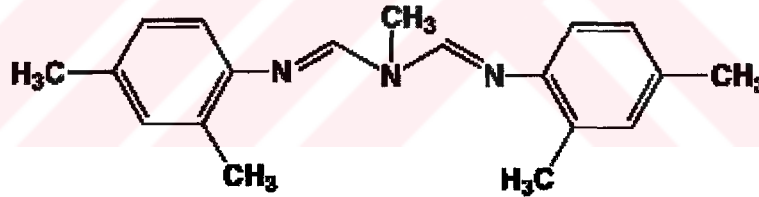
hemofiltrasyondan yarar gören diğer ilaçlar ise: Arsenik, kalsiyum kanal blokerleri, diazepam, fenitoin, salisilatlar, nonsteroidal anti enflamatuvar ilaçlar, tiroksin ve trisiklik antidepresanlardır.¹²

Plazmaferaz, hemodiyafiltrasyon ve kardiyopulmoner bypass ise diğer ekstrakorporal tekniklerdir. Fakat bu tekniklerin çeşitli ilaç zehirlenmelerinde kullanıldığına dair sadece anektodal olgular söz konusudur.¹⁵

2.6.8. Karşıt maddeler

Karşıt maddeler toksinleri nötralize ederek veya toksinlerin fizyolojik etkilerini antagonize ederek etki gösterir. Karşıt madde kullanımı güvenli olsa da özgül zehirlenme durumlarının doğru tanısını gerektirir. Karşıt maddeler yaşam kurtarıcı olabilir. Morbidite oranını ve tedavi süresini kısaltarak maliyeti düşürürler. Bazı karşıt maddeler (örneğin: nalokson, flumazenil) hızlı, gözle görülür bir klinik etki gösterir. Bazıları zehirlenmenin tüm toksik etkilerini engelleyemezler (örneğin şelat oluşturan ajanlar). Etik sebeplerden dolayı karşıt maddelerle ilgili kontrollü klinik çalışmalar yapılamamaktadır.^{15,23,49}

2.7. Amitraz



Şekil 1. Amitrazın kimyasal formülü

Amitraz genel olarak ksilen veya petrol ürünleri ile formüle edilen formamidine grubu sentetik bir insektisit, akarisit veteriner ilacıdır. Çiftlik hayvanlarında kene ve bit tedavisinde kullanılmaktadır. İlk olarak 1974 yılında pazarlanmıştır. Ticari formları genel olarak %12,5-20 amitraz içeren organik çözücülerle birliktedir. Bu organik çözücü tutkal, temizlik maddeleri ve boyada kullanılan ksilendir.^{3,5,6,7,51}

Amitraz zehirlenmesi son yıllarda artmıştır. Bildirilen 160 olgunun 119'u çocuktur.^{5-7,52-56}

Amitraz zirve plazma konsantrasyonuna zehirlenmiş hastada ağızdan alımı takiben

2 saat sonra erişir, bu da emilimin hızlı olduğunu gösterir. Hayvan çalışmalarında ağızdan LD50 sıçanlarda 523-800 mg/kg, farelerde >1600 mg/kg'dır. Hayvan çalışmalarında N-2,4 dimetilfenil N metil formamidine ve 2,4 dimetil alanin daha sonra 3 metil 4 amino benzoik aside dönüşür. Bu birincil üriner metabolittir. Verilen dozun %58-68'i ilk 24 saatte ve %77-87,2'si 72 saatte idrarla atılır. Amitraz bir α -2 adrenerjik agonisttir ve klinik bulguları diğer α -2 adrenerjik agonist olan klonidine benzer. Santral sinir sisteminde α -2 adrenerjik bölgeleri ve periferde α -1 ve α -2 adrenerjik bölgeleri uyarır. Bu etki ile insülin salınımı ve ısı üretimi düşer. Yohimbin amitrazın tam antagonisti ve α -2 adrenerjik antagonisttir. Son zamanlarda yeni α -2 adrenerjik antagonist atipemazolun yohimbinden daha fazla seçici olduğu bildirilmiştir.^{3,5-7,51} Amitraz zehirlenmelerinin %85'i yanlışlıkla ve başlıca çocuklarda bildirilmiştir. Zehirlenme bulguları sık olarak alımdan 30-90 dakika sonra gelişir. Çok çeşitli semptomlar içerebilir. Santral sinir sistemi baskılanması (sersemlik, koma, konvülsiyon), miyozis veya nadiren midriyazis, solunum baskılanması, bradikardi, hipotansiyon, hipotermi, azalmış gastrointestinal motilite, bozulmuş motor koordinasyon, poliüri görülebilir. Serum transaminaz aktivitesinde ve alkalen fosfataz aktivitesinde hafif artış olabilir. Bilirubin konsantrasyonunda yükselme bildirilmemiştir. Böbrek işlevleri genelde etkilenmemiştir. Hiperglisemi bildirilmiştir.^{3,5-7} Amitraz zehirlenmesinin tedavisi birincil olarak destekleyici ve bulguya yöneliktir. Öncelikle hastanın stabilizasyonu sağlanır. Mide yıkaması doz aşırı miktarda olmadıkça önerilmez çünkü amitraz formüllerinde petrol ürünleri bulunabilir. Solunum baskılanması mekanik ventilasyon gerektirebilir. Bugüne kadar insanlarda özgül bir karşıt madde bildirilmemiştir, fakat hayvan çalışmalarında yohimbin ve atipemazol gibi antagonistlerin klinik ve labaratuvar bulgularını tersine çevirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Klonidin de amitraz zehirlenmesine benzer bulgular yapar. Nalokson klonidin dozaşımında başarılı olarak kullanılmıştır.^{3,5,6,8-10}

2.8. Nalokson

Kimyasal ismi N-Alilnoroksimorfon hidroklorürdür. Nalorfinden daha güçlü ve tam bir antagonisttir.

Nalokson; morfin ve benzeri analjeziklerin yaptığı etkilerden sadece solunum baskılanmasını değil, fakat aynı zamanda analjeziyi, komayı, miyozisi, konvülsiyonu, hipotansiyonu, hiperglisemiye de antagonize eder. Azot protoksitin yaptığı analjeziyi ve

klonidinin yaptığı hipotansiyonu da antagonize ettiği gösterilmiştir.

Nalokson damar yolundan verildiğinde etkisi 2 dakika içinde başlar. Cilt altına veya kas içi enjekte edildiğinde etkisi biraz daha geç başlar. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 50 dakikadır. Nalokson akut narkotik analjezik zehirlenmelerinde erişkinde ve çocukta 2 mg dozunda verilir. Etki süresi kısa olduğu için bu dozlar 20-60 dakikada bir tekrarlanır. Doğumda anneye verilen narkotik analjezik nedeniyle solunum baskılanması içinde doğan yeni doğana 0,01 mg/kg dozunda verilir.

Deney hayvanlarında endotoksik ve hemorajik şoklarla, spinal şokta naloksonun hipotansiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Bu etkinin beyinde sempatik merkezleri uyarak adrenal medulladan katekolamin salıverilmesine bağlı olduğu kanıtlanmıştır.⁵⁷

2.9. Klonidin

İmidazolin türevi bir antihipertansif ilaçtır. α -2 adrenerjik reseptörleri uyarak damar büzücü etki yaptığı için başlangıçta burun damlası şeklinde lokal uygulama için çıkarılmıştır.

Klonidin periferik adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin salınmasını engelleyen α -2 adrenerjik reseptörleri seçici olarak uyarır. Noradrenalin salıverilmesini azaltır. Klonidinin santral etkisi; beyin sapı ve medulla oblongatada postsinaptik α -2 adrenerjik reseptörleri uyarak vazomotor merkezi baskılar. Kan basıncını bu ana etkisi ile düşürür. Ayrıca vagusun dorsal çekirdeğini uyarak bradikardi oluşturur.

Klonidinin etkisi α -2 adrenerjik reseptörleri seçici olarak engelleyen yohimbine ile antagonize edilir. İnsanda opyat antagonisti naloksonun damar içi yolla verilmesi ile klonidinin etkisi kısmen antagonize edilir. Klonidin zehirlenmesinde nalokson karşıt madde etkisi gösterir. Klonidinin psikomotor sedatif etkisi vardır. Sık görülen diğer yan etkisi ağız kuruluğu, bradikardi ve kabızlıktır.^{58,59}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Deney Hayvanı ve Hayvan Bakımı

Deneyde ortalama ağırlıkları 220-260 gr olan Wistar albino tipi ergin, dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezinde üretilen hayvanlardan elde edildi. Ortam ısısı 22 ± 2 °C’de sabit tutuldu. Havalandırma pencere tipi aspiratörlerle sağlandı. Odanın pencereleri siyah boyanmış olup, aydınlık ve karanlık döngüsü otomatik denetleyici bir aygıt ile 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlandı (06.⁰⁰-18.⁰⁰ aydınlık, 18.⁰⁰-06.⁰⁰ karanlık). Sıçanlar paslanmaz tel kafesler içerisinde tutuldu. Kafeslerin içine altlık olarak talaş serildi. Sıçanlar hazır pellet yem ile beslenirken, su gereksinimi için çeşme suyu kullanıldı. Tüm sıçanların su ve besin alımları serbest olarak sağlandı. Deney süresince sıçanlarda zehirlenme bulguları görüldükten sonra tedavi boyunca ağızdan beslenmeleri kesildi.

3.2. Deneyin Yapılışı

Deney kapsamına 60 adet dişi sıçan alındı. Sıçanlar her grupta toplam 15 adet olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Birinci grupta sıçanların ilk andaki dakika solunum sayıları ve nabız sayıları belirlenip kaydedildi ve daha sonra orogastrik yoldan %98,9 saflıktaki amitraz (Pestenal; Sigma-Aldrich) 800 mg/kg dozunda verildi. Daha sonra her 20 dakikada bir solunum ve kalp hızları kaydedildi. Amitrazın yol açtığı bulgular (hareketlerinin yavaşlaması, solunum ve nabız sayıları) gözlendi. Zehirlenme bulgularının tam olarak ortaya çıkmasından sonra sıçanlar öleyazarken anestezi eşliğinde kalp içi yoldan kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri hematolojik ve biyokimyasal inceleme yapılmak üzere EDTA’lı tüpe ve düz cam tüpe konuldu. İkinci grup kontrol grubu olarak değerlendirildi. İlk andaki dakika solunum ve kalp hızları kaydedilerek anestezi sonrası hematolojik ve biyokimyasal inceleme için kalp içi yoldan kan örneği alındı. Üçüncü gruba orogastrik yoldan 800 mg/kg amitraz verildi. Sıçanlarda zehirlenme bulguları görülünce tedaviye başlandı. Tedavi amacıyla periton içi yolla 20 ml/kg serum fizyolojik ve kalp hızları 250 atım/dakika altına düşünce 0,1 mg/kg atropin verildi. Solunum ve kalp hızlarındaki değişiklik her 20 dakikada bir kaydedildi. Deney sonrası yaşayan sıçanlardan 72. saatte anestezi sonrası hematolojik ve biyokimyasal inceleme için kalp içi yoldan kan örneği alındı. 4. gruba 3. gruptaki tedaviye ek olarak aynı zamanda nalokson 0,3 mg/kg dozunda

verildi ve nalokson aynı dozda 30 dakika sonra tekrar edildi. Solunum ve kalp hızlarındaki değişiklik her 20 dakikada bir kaydedildi. Deney sonrası yaşayan sıçanlardan 72. saatte anestezi sonrası hematolojik ve biyokimyasal inceleme için kalp içi yoldan kan örneği alındı.

Deneyde anestezi amacıyla ksilazin 10 mg/kg (Rompun %2'lik, Bayer) ve 80 mg/kg ketamin (Ketalar, Parke-Davis) periton içi yolla verildi.

3.3. Biyokimyasal ve Hematolojik Analizler

Anestezi altındaki her bir sıçandan enjektör yardımı ile kalp içi yoldan alınan kan örnekleri cam tüpler içerisine konuldu. Bu örnekler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar pastör pipeti ile çekilerek ependorf tüplerine konuldu ve incelenmek üzere -20°C 'de derin dondurucuda bekletildi.

Alınan örnekler, merkez laboratuvarında COBAS Integra 800 cihazında Roche'un kitleri kullanılarak değerlendirildi. Serumlar oda ısısında bekletilerek çalışmaya uygun hale getirildi. Biyokimyasal değerlendirme enzimatik kolorimetrik yöntem ile yapıldı. Serumda glukoz (Glu), sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^+), kan üre azotu (BUN), kreatinin (krea), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT) değerlerine bakıldı. Hematolojik değerlendirme için kan örnekleri EDTA'lı tüpe konuldu. Kan örnekleri LH720 Beckman Coulter cihazında otomatik olarak değerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi Stastical Package of Scientific Sciences (SPSS) 13.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı. Analizde varyansların homojen olmadığı Levene yöntemi ile ortaya konulduktan sonra tek yönlü varyans analizine alternatif olarak kullanılan parametrik olmayan Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda gruplar arasındaki farklılığı ortaya koymak için parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi (multiple comparisons test) uygulandı. $p < 0,05$ altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezinden elde edilen 60 adet Wistar albino dişi sıçan alındı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. 1. gruba letal dozda 800 mg/kg amitraz verildi. 2. grup kontrol grubu olarak değerlendirildi. 3. gruba letal dozda amitraz verildikten sonra destek tedavisi uygulandı. 4. gruba 3. gruptakine ek olarak nalokson verildi. Nalokson dozu 30 dakika sonra tekrar edildi. Dakika solunum ve kalp hızları kaydedildikten sonra 72. saatte tüm sıçanlardan biyokimyasal ve hematolojik inceleme için anestezi sonrası kalp içi yoldan kan örneği alındı. Hematolojik inceleme için tam kan sayımı yapıldı. Beyaz küre (Wbc), kırmızı küre (Rbc), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), trombosit sayıları değerlendirildi. Biyokimyasal incelemede BUN, kreatinin, Glu, Na⁺, Ca⁺, SGOT, SGPT değerlerine bakıldı. Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. p< 0,05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grupların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin karşılaştırmaları Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5. Grupların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin karşılaştırmaları

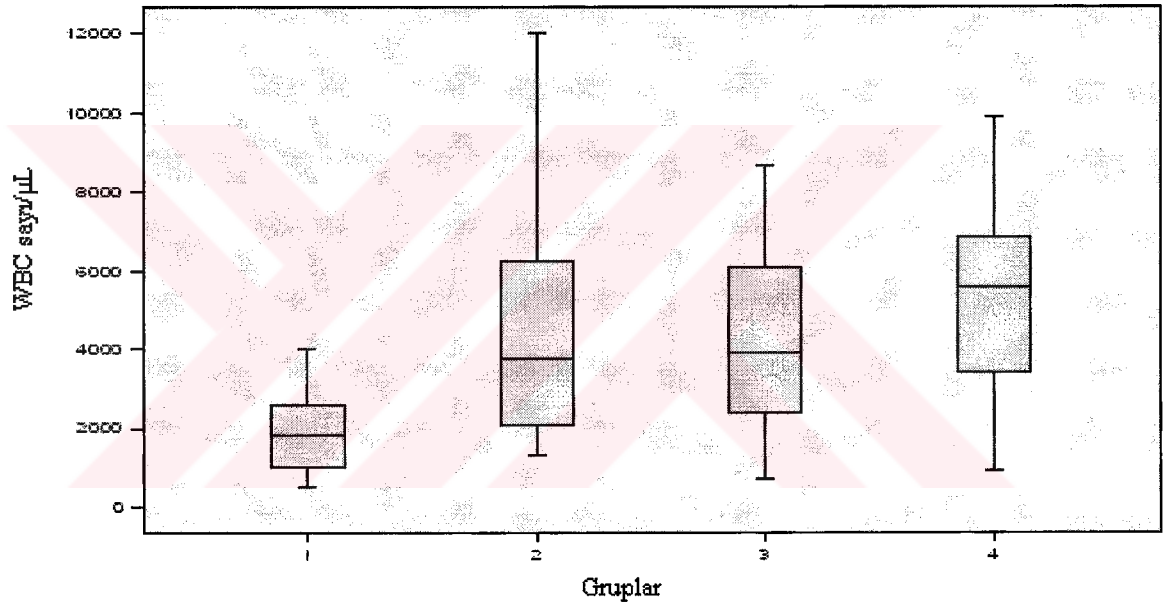
Özellik	Amitraz Grubu N:15 $\bar{X}_1 \pm SS$	Kontrol Grubu N:15 $\bar{X}_2 \pm SS$	Amitraz + Destek Tedavi Grubu N:15 $\bar{X}_3 \pm SS$	Amitraz + Destek + Nalokson Tedavi Grubu N:15 $\bar{X}_4 \pm SS$	p
Wbc (sayı/ μ L)	1833 $\pm$ 1011 ^b	4483 $\pm$ 2917 ^a	4306 $\pm$ 2383 ^a	5386 $\pm$ 2455 ^a	0,001
Rbc (sayı/ μ L)	7073333 $\pm$ 446120 ^b	7294933 $\pm$ 397173 ^b	8008666 $\pm$ 576043 ^a	8392666 $\pm$ 619705 ^a	0,000
Hgb (g/dL)	13,50 $\pm$ 0,76 ^b	13,34 $\pm$ 0,74 ^b	14,79 $\pm$ 1,04 ^a	15,43 $\pm$ 1,27 ^a	0,000
Hct (%)	37,82 $\pm$ 2,30 ^b	39,72 $\pm$ 2,31 ^b	43,36 $\pm$ 3,07 ^a	45,65 $\pm$ 3,49 ^a	0,000
Trombosit (sayı/ μ L)	877666 $\pm$ 225145	805800 $\pm$ 331610	931866 $\pm$ 225561	780200 $\pm$ 181879	0,231
BUN (mg/dL)	29,40 $\pm$ 6,23 ^{ab}	33,07 $\pm$ 2,82 ^a	25,20 $\pm$ 3,21 ^b	28,53 $\pm$ 5,95 ^{ab}	0,008
Kreatinin (mg/dL)	0,65 $\pm$ 0,11 ^a	0,48 $\pm$ 0,12 ^b	0,51 $\pm$ 0,16 ^b	0,49 $\pm$ 0,10 ^b	0,001
Glu (mg/dL)	247,00 $\pm$ 65,25 ^a	140,33 $\pm$ 20,99 ^b	96,67 $\pm$ 45,28 ^c	179,93 $\pm$ 68,34 ^{ab}	0,000
Na ⁺ (mmol/L)	136,93 $\pm$ 2,40 ^c	141,13 $\pm$ 2,13 ^b	145,33 $\pm$ 4,66 ^a	139,27 $\pm$ 6,31 ^{bc}	0,000
Ca ⁺ (mg/dL)	10,48 $\pm$ 0,96	9,95 $\pm$ 0,32	10,19 $\pm$ 0,57	10,07 $\pm$ 0,57	0,421
SGOT (U/L)	283,33 $\pm$ 119,36 ^a	157,07 $\pm$ 71,51 ^b	212,20 $\pm$ 81,99 ^{ab}	227,73 $\pm$ 104,25 ^{ab}	0,001
SGPT (U/L)	128,07 $\pm$ 110,46 ^a	65,00 $\pm$ 16,96 ^b	45,07 $\pm$ 17,65 ^b	51,67 $\pm$ 16,75 ^b	0,000

($\bar{X}_1$: Amitraz grubu aritmetik ortalamaları, $\bar{X}_2$: Kontrol grubu aritmetik ortalamaları, $\bar{X}_3$: Amitraz+destek tedavi grubu aritmetik ortalamaları, $\bar{X}_4$: Amitraz+destek+nalokson tedavi grubu aritmetik ortalamaları, SS: Standart sapma, N: denek sayısı. ^{a, b, c} harfleri aynı satır içerisinde gruplar arasındaki var olan istatistiksel farklılıkları göstermek için kullanılmıştır. p<0,05 altında anlamlı)

Hematolojik Değerlendirme

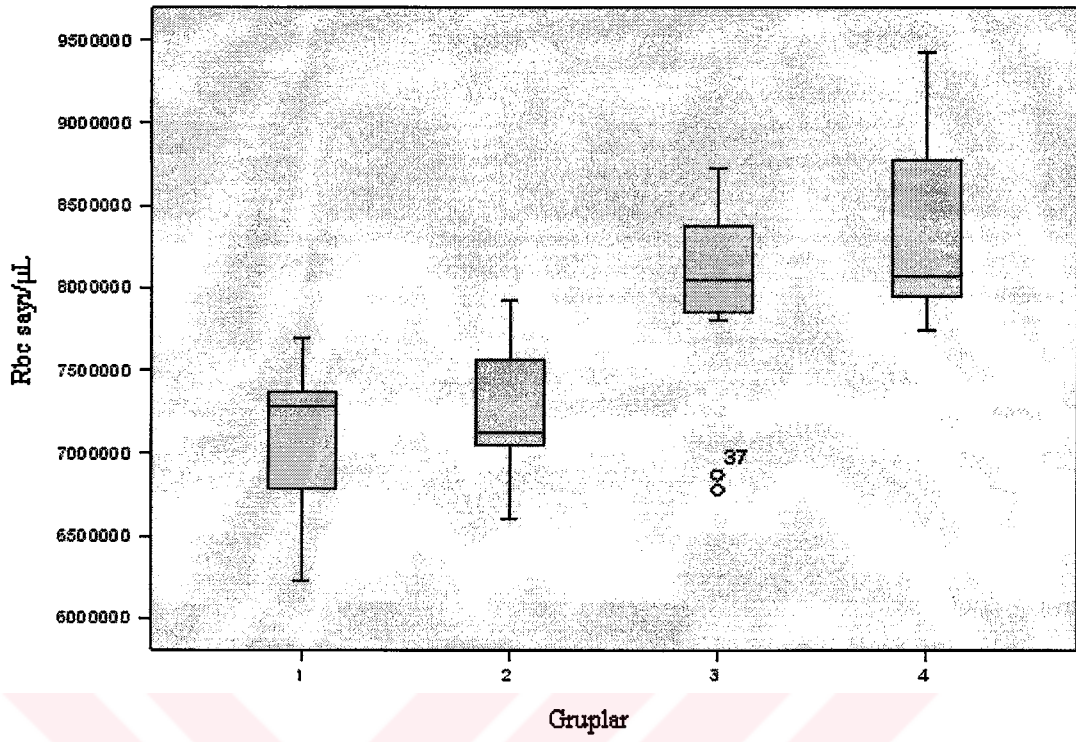
Hematolojik değerlendirmede Wbc, Rbc, Hgb, Hct değerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Ancak trombosit değerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Wbc değeri 1. grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde düşük belirlenmiştir. 2, 3, ve 4. gruplar arasında Wbc değeri birbirleri ile benzerlik göstermektedir. Amitraz Wbc sayısını düşürmektedir. Destek veya destek + nalokson tedavisi verilen sıçanlarda bu değer yükselmektedir. Şekil 2 gruplar arasındaki Wbc değerlerini göstermektedir.

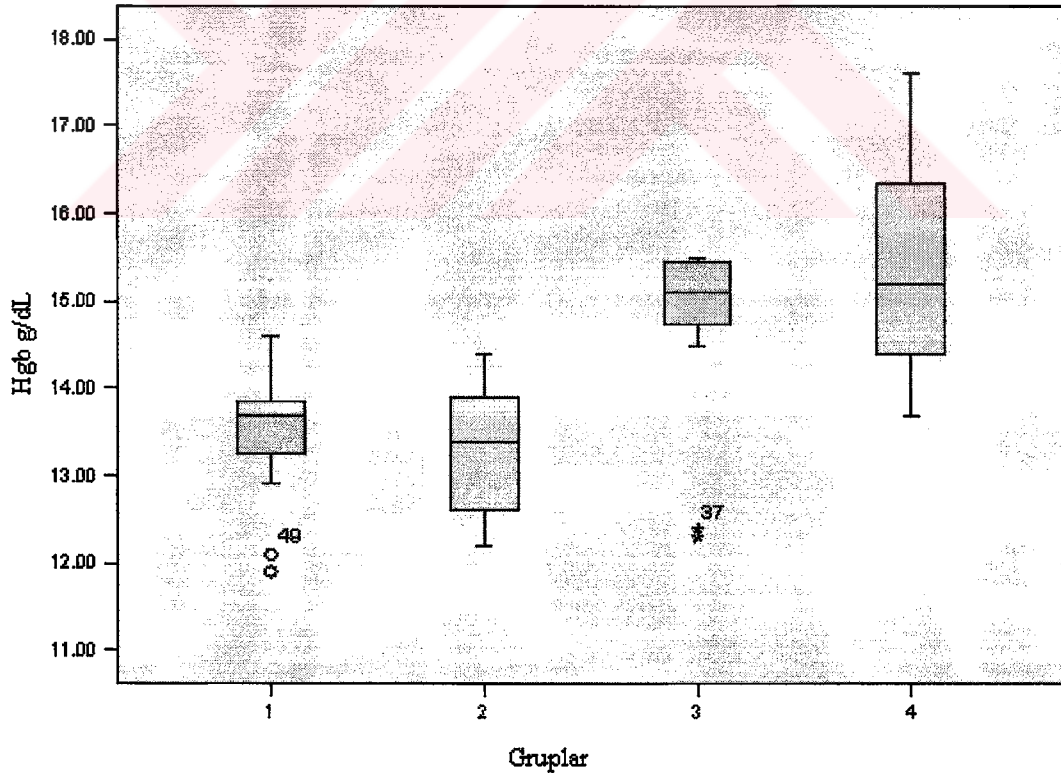


Şekil 2. Tüm gruplarda Wbc değerleri

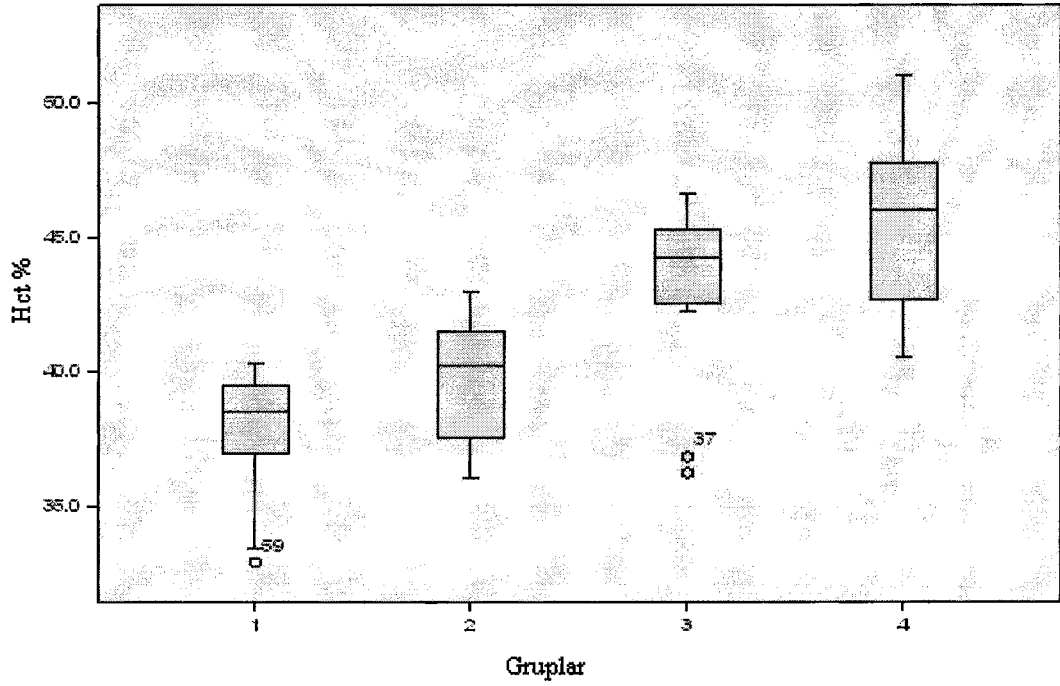
Rbc, Hgb, Hct değerlerinde birbirine benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir. 1. ve 2. gruplarda bu değerler birbirine benzer, 3. ve 4. gruplar arasında yine bu değerler birbirine benzer gözükmektedir. Rbc, Hgb, Hct değerleri 1 ve 2. ile 3 ve 4. gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Rbc, Hgb, Hct değerleri tedavi verilen gruplarda artıyor gibi gözükmektedir. Ancak tüm bu değerler normal sınırlar içinde yer aldığından ve sıçanlarda belirgin anemi veya polisitemi saptanmadığından klinik açıdan önemsizdir. Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5 sırası ile gruplar arasındaki Rbc, Hgb, Hct değerlerini göstermektedir.



Şekil 3. Tüm gruplarda Rbc değerleri



Şekil 4. Tüm gruplarda Hgb değerleri

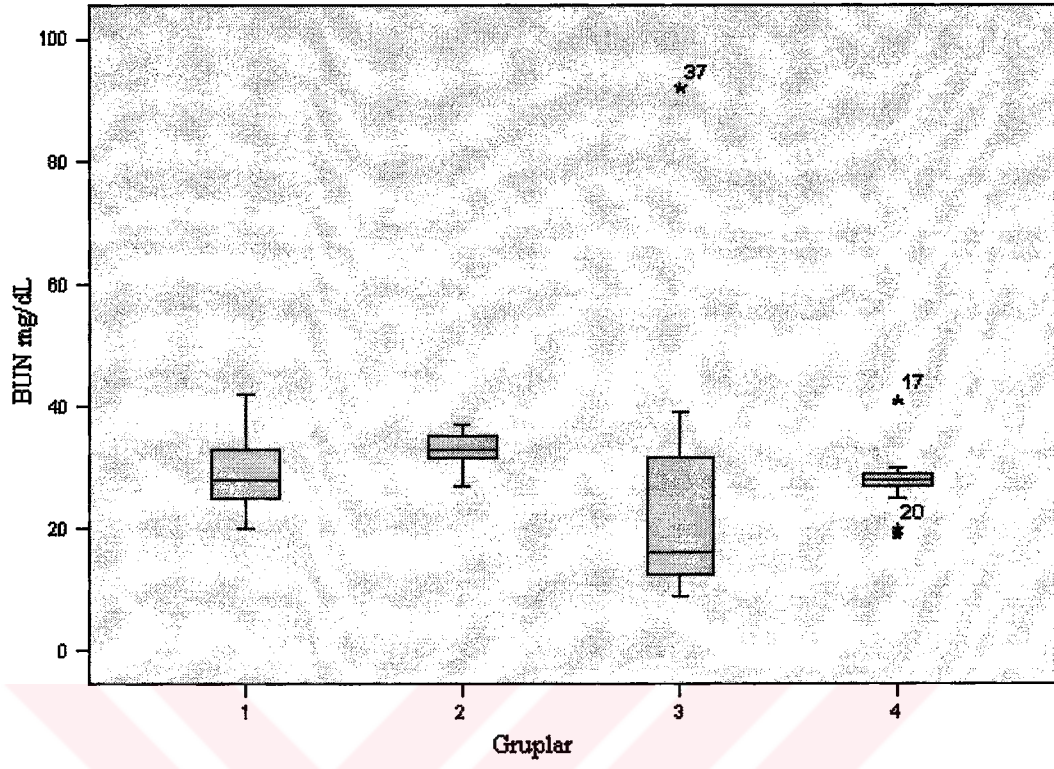


Şekil 5. Tüm gruplarda Hct değerleri

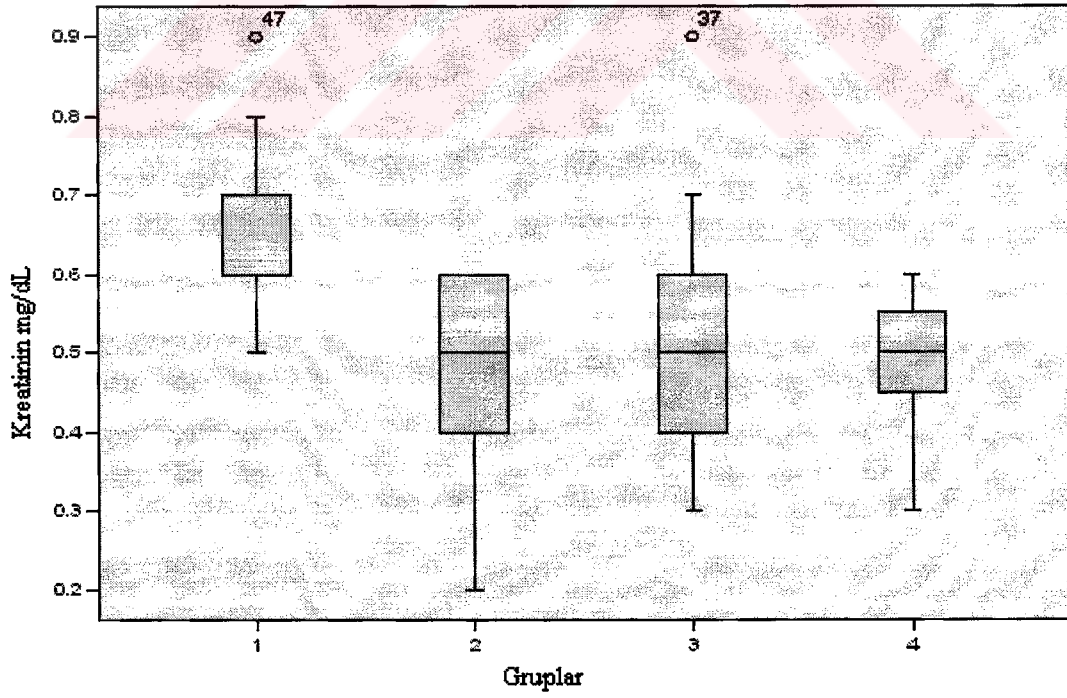
Biyokimyasal değerlendirme

Biyokimyasal değerlendirmede BUN, kreatinin, Glu, Na⁺, SGOT, SGPT değerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Ancak Ca⁺ değerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

BUN değeri 2. ve 3. gruplar arasında farklılık göstermektedir. 1. ve 4. gruplar arasında ise birbiri ile benzerlik göstermektedir. Kreatinin değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında, 1. grupta belirgin şekilde yükselmiştir. 2. 3. ve 4. gruplar arasında ise benzerlik mevcut olup, tedavi edilen gruplarda düşüş saptanmıştır. Şekil 6 ve 7 gruplar arasındaki BUN ve kreatinin değerlerini göstermektedir.

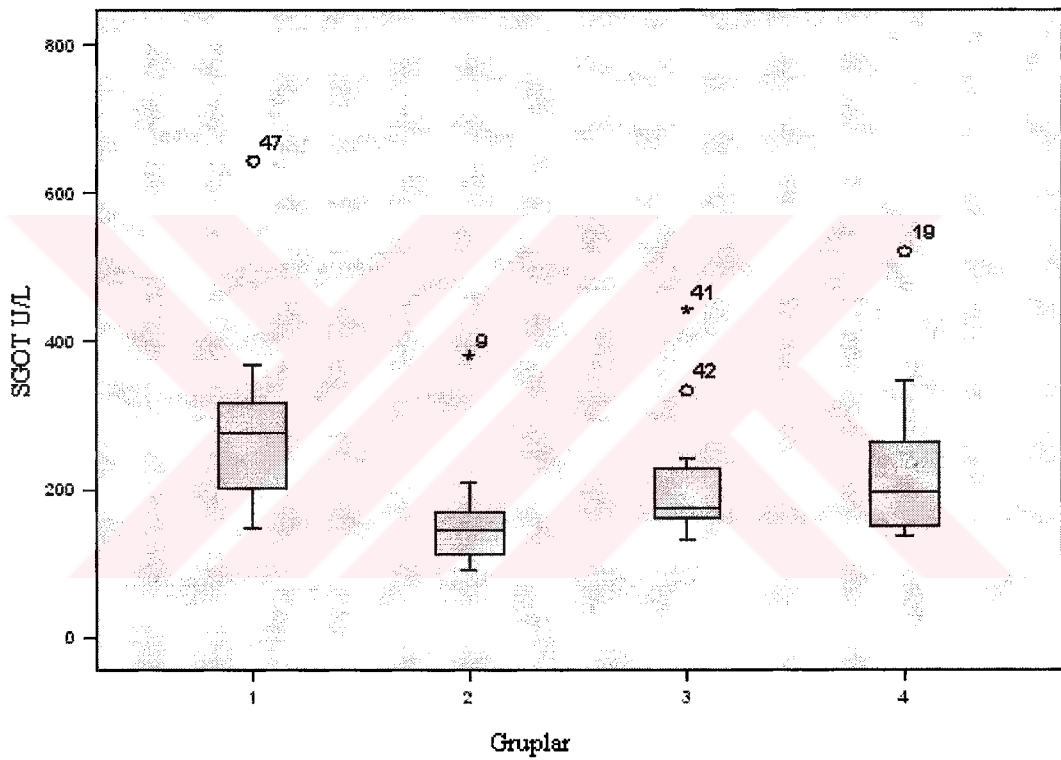


Şekil 6. Tüm gruplarda BUN değerleri

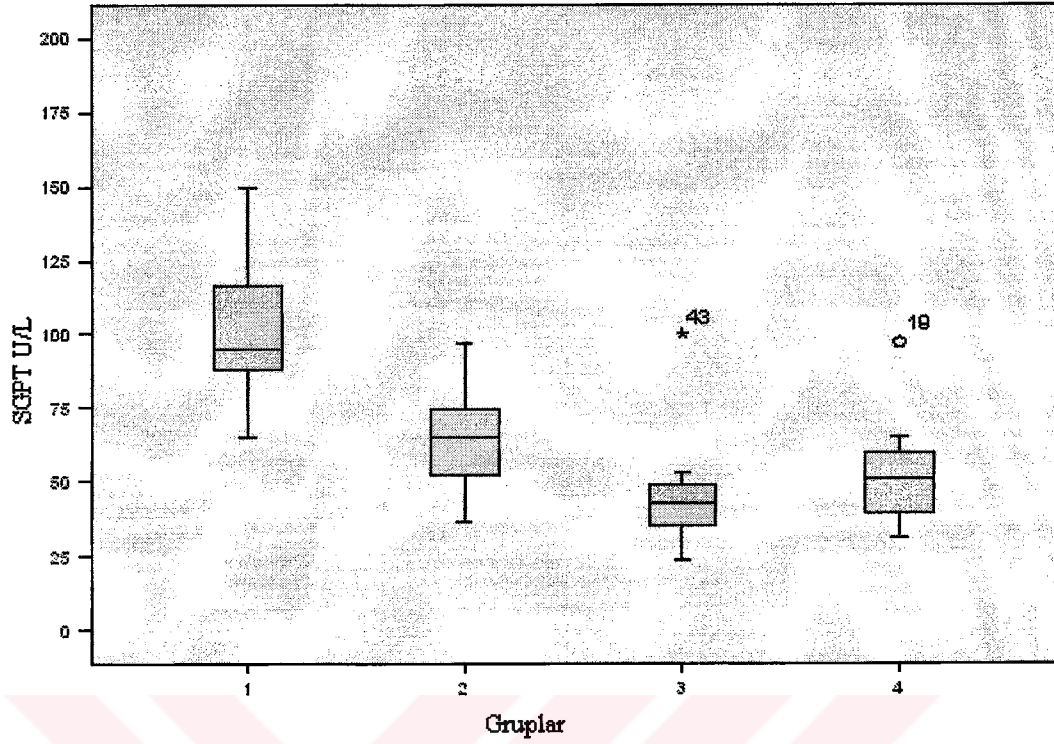


Şekil 7. Tüm gruplarda kreatinin değerleri

SGOT ve SGPT değerleri açısından amitraz ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Amitraz alan 1. grupta SGOT ve SGPT değerlerinde yükselme saptanmış olup tedavi alan 3. ve 4. gruplarda ise 1. gruptaki gibi yükselme saptanmadı ($p<0,05$). 3. ve 4. gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında birbirine benzer özellik göstermektedir. Tedavi alan 3. ve 4. gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında benzer özellik göstermektedir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Şekil 8 ve 9 gruplar arasındaki SGOT ve SGPT değerlerini göstermektedir.

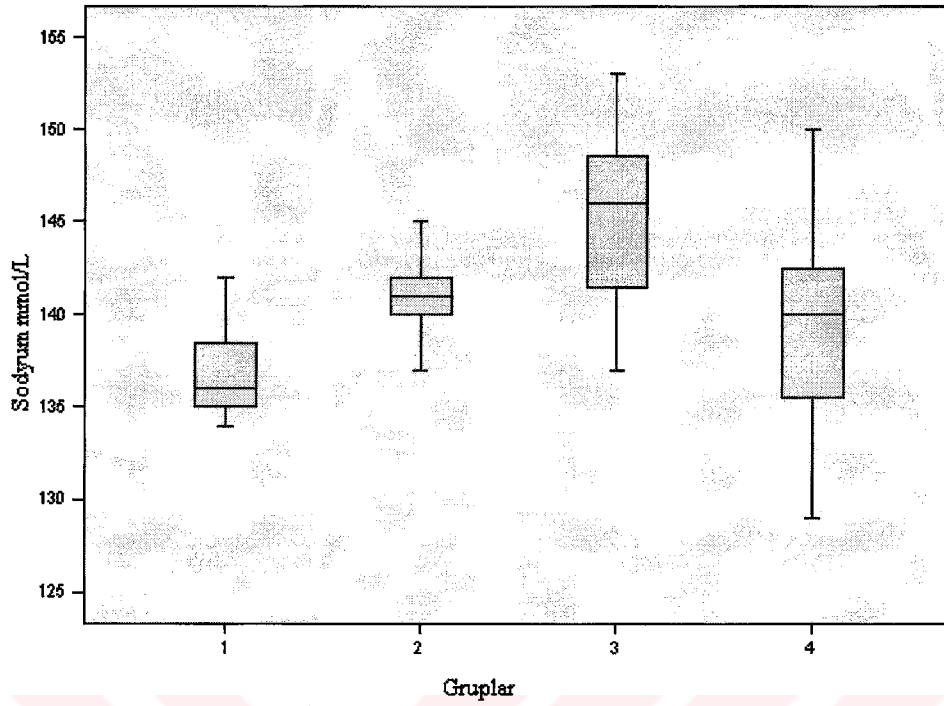


Şekil 8. Tüm gruplarda SGOT değerleri



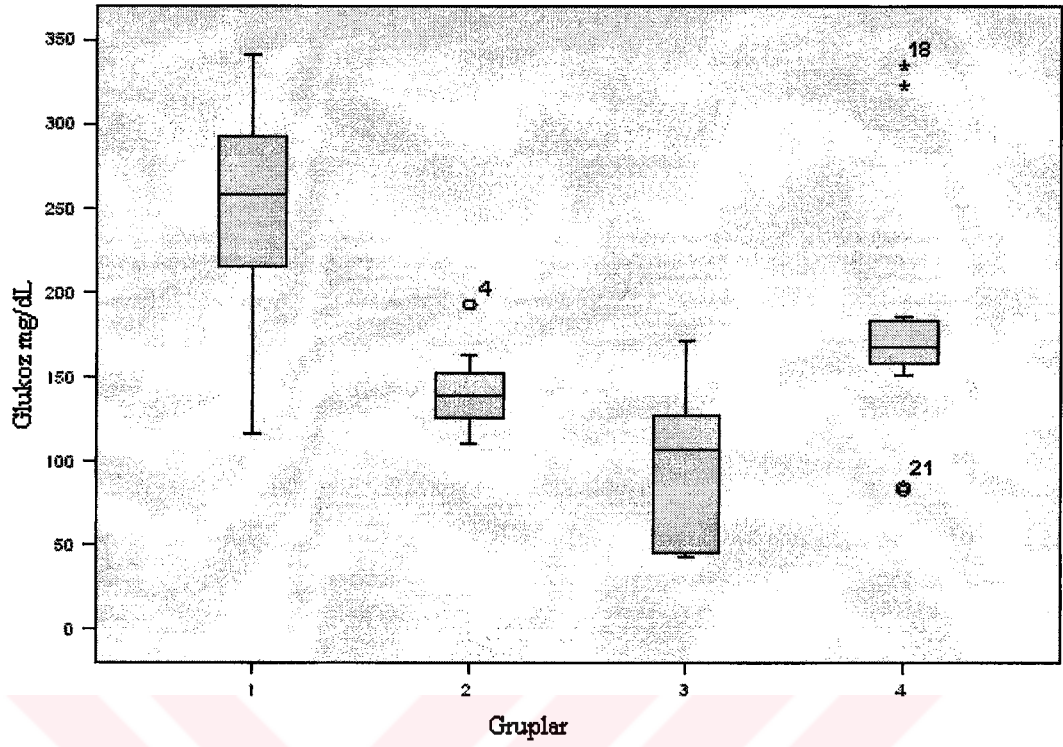
Şekil 9. Tüm gruplarda SGPT değerleri

Na^+ değerlendirildiğinde 1. grupta düşük bulunmuştur. 3. grupta ise Na^+ değeri yüksek bulunmuştur. 1. ve 3. gruplar birbirinden farklıdır. 1. ve 4. grup kendi aralarında benzerlik gösterirken, 2. ve 4. gruplar da kendi aralarında benzerdir. Şekil 10 gruplar arasındaki Na^+ değerini göstermektedir.



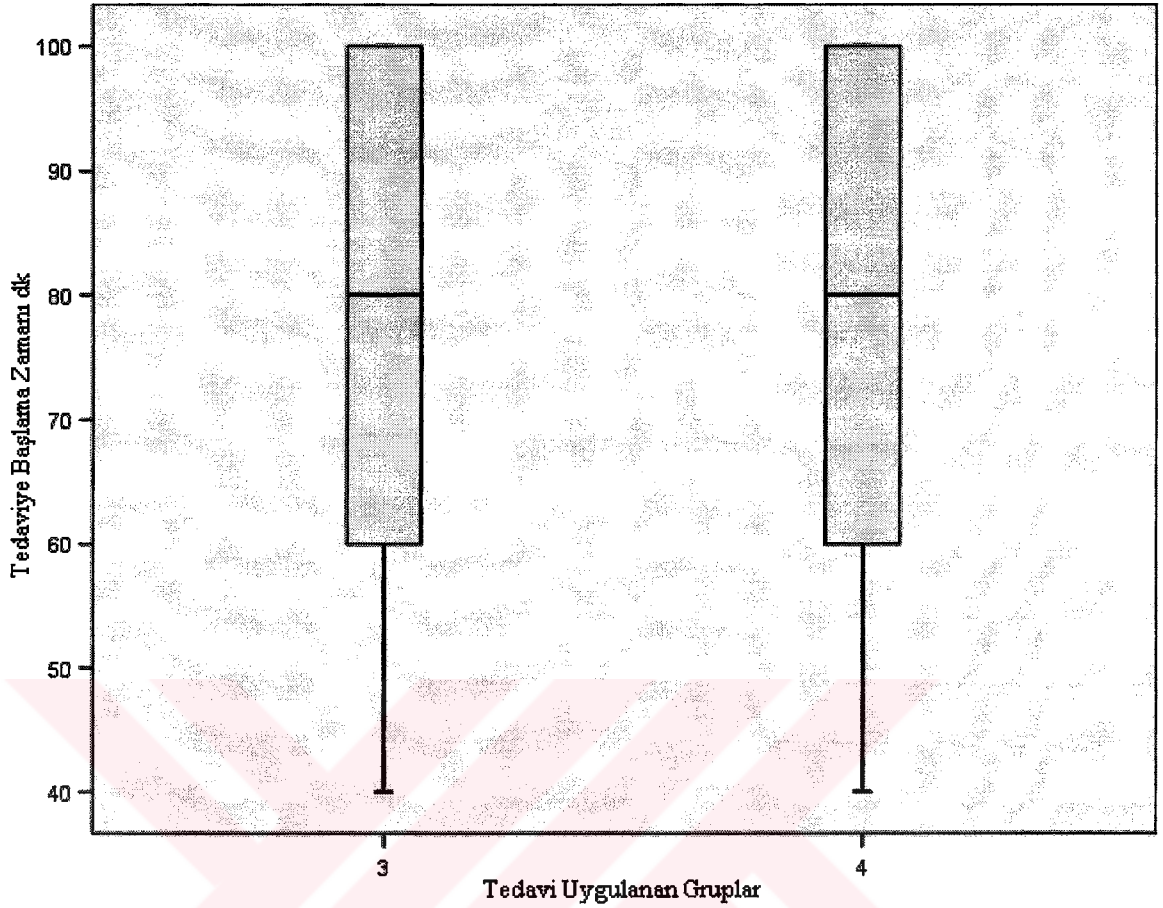
Şekil 10. Tüm gruplarda Na⁺ değerleri

Glukoz değeri amitraz alan 1. grupta yüksek bulunmuştur. 2, 3 ve 4. gruplarda ise 1. gruba göre daha düşük düzeydedir. 1.grup diğerlerinden farklıdır ($p<0,05$). Herhangi bir glukoz düşürücü tedavi verilmemesine rağmen sadece destek tedavisi ile normal düzeylere düşmüştür. 2. ve 4. grup kendi aralarında benzerlik gösterirken, 3. grupta en düşük seviyededir ve diğer gruplarla benzerlik göstermemektedir. Şekil 11 gruplar arası glukoz değerini göstermektedir.



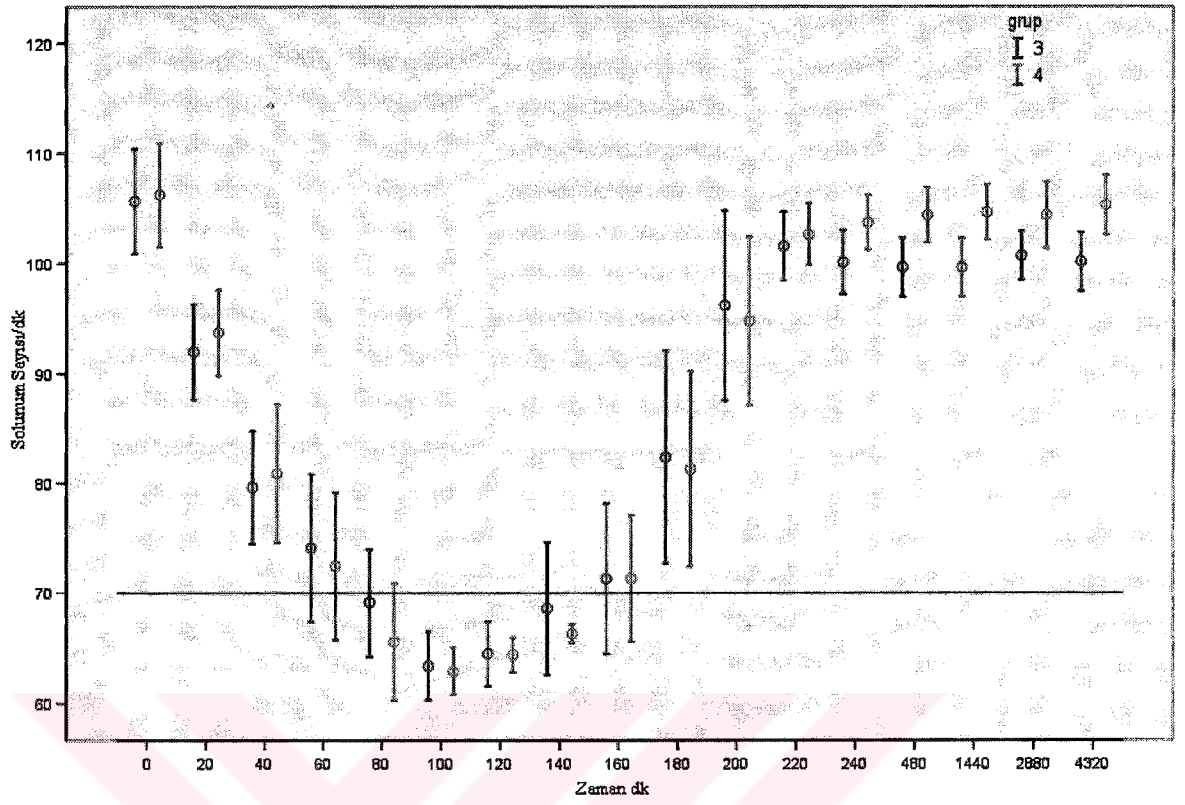
Şekil 11. Tüm gruplarda glukoz değerleri

3. ve 4. gruplara dakika solunum sayıları 70'in altına ve dakika kalp hızları 250'nin altına düşünce tedavi verilmeye başlandı. Tedaviye başlama zamanı 3. ve 4. grupta aynı idi. Ortalama tedaviye başlama zamanı 80. dakikadır. Gruplar arasında tedaviye başlama zamanı açısından fark bulunmamıştır. Şekil 12 tedaviye başlama zamanını göstermektedir.

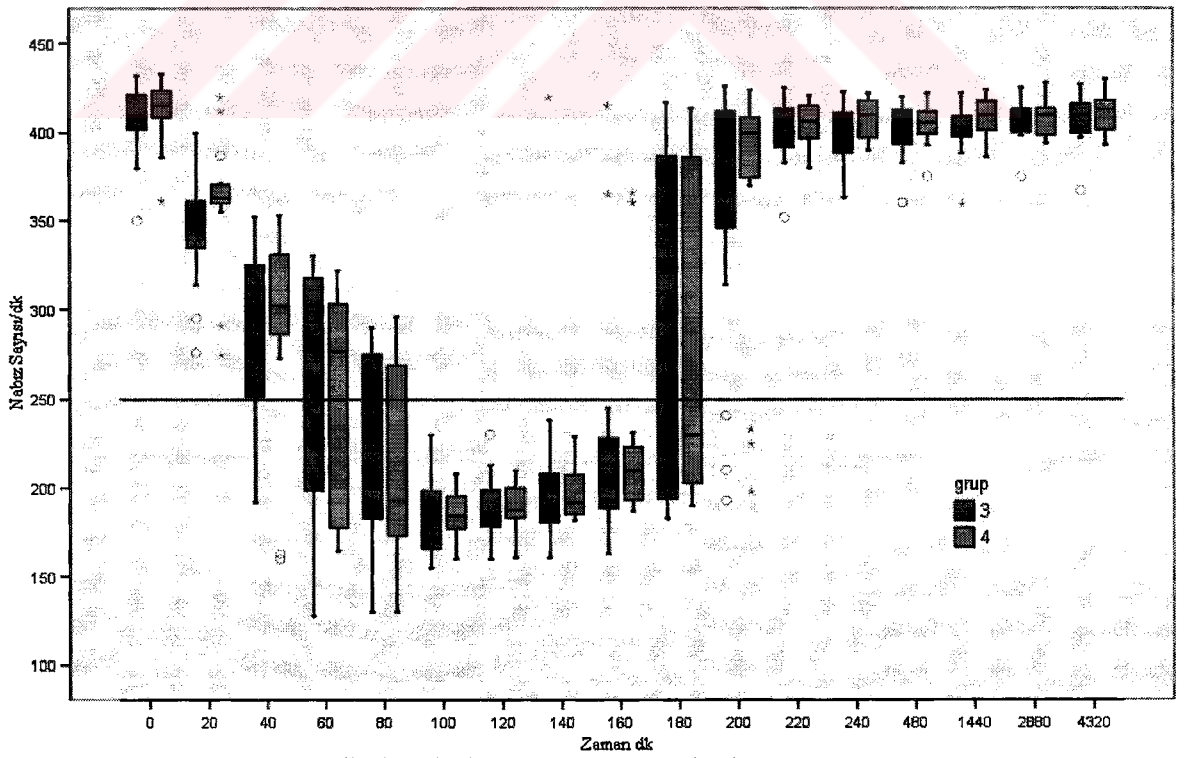


Şekil 12. 3. ve 4. gruplarda tedaviye başlama zamanı

Şekil 13 ve 14'te 3. ve 4. gruptaki sıçanların dakika (dk) solunum ve kalp hızlarının dağılımı görülmektedir. Amitraz verilen tüm sıçanların 15.-30. dakikalarda hareketlerinde azalma meydana geldi. Her iki grupta da letal dozda amitraz verildikten sonra sıçanların dakika solunum ve kalp hızları benzer şekilde giderek azalmaktadır. Tedavi uygulandıktan sonra ise dakika solunum ve kalp hızları yükselmeye başlamıştır. Dakika solunum ve kalp hızları normal seviyelere geldikten sonra ise tekrar düşüş gözlenmemiştir ve dengeli olarak devam etmiştir. Tedavi alan her iki grupta benzer sonuç alınmıştır. Hiçbir sıçanda nöbet görülmedi ve tüm sıçanlar 72 saat yaşadı.



Şekil 13. 3. ve 4. grupta dakika solunum sayılarının zamana göre dağılımı



Şekil 14. 3. ve 4. grupta dakika kalp hızlarının zamana göre dağılımı

5.TARTIŞMA

Amitraz genel olarak ksilen veya petrol ürünleri ile formüle edilen formamidin grubu insektisit, akarisit veteriner ilacıdır. İlk olarak 1974 yılında pazarlanmıştır. Veterinerlikte hayvan ektoparazitlerine karşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Ticari formları genel olarak %12,5-20 amitraz içeren organik çözücülerle birlikte dir. Organik çözücüler özellikle tutkal, temizlik maddeleri ve boyalarda kullanılan ksilendir. Amitraz zehirlenmesi sık değildir. Amitraz zehirlenmeleri çoğunlukla Türkiye’den bildirilmektedir ve olguların çoğunluğu çocuklardan oluşmaktadır. Maruziyet daha çok çocuklarda ve yetişkinlerde kazara ve intihar amaçlı meydana gelmektedir daha az olarak çocuklarda ciltten temas sonrası gelişmiştir.^{3,5-7,51,60} Gürsoy ve arkadaşları⁵³ farklı olarak 22 yaşında bayan hastada damar içi yoldan 5-6 ml amitraz alımını bildirmişlerdir.

Amitraz bir α -2 adrenerjik agonisttir. Santral sinir sisteminde (SSS) α -2 adrenerjik bölgeleri ve periferde α -1 ve α -2 adrenerjik bölgeleri uyarır. Amitrazın invivo antipiretik ve antienflamatuar aktivitesi vardır ve prostoglandin E2 sentezi inhibisyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.^{5,51} α -2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasının etkileri: 1-Nöroendokrin sistemde; sempatoadrenal aktivite azalması, katekolamin ve adrenokortikotrop hormonda azalma ve insulin sekresyonu inhibisyonuna bağlı hiperglisemi, 2-Kardiyovasküler sistemde; presinaptik etkiye bağlı hipotansiyon, noradrenalin salınımının azalmasına bağlı bradikardi ve postsinaptik etkiye bağlı hipertansiyon, 3-Solunum sistemi; solunum merkezinde doğrudan etki ile karbon dioksit yanıtı inhibe ederek solunum baskılanması, 4-Renal sistemde; antidiüretik hormon ve renin sekresyonu inhibisyonu ve diürez, 5-Gastrointestinal sistemde; azalmış salivasyon ve gastrointestinal motilite, 6-SSS’de; sedasyon, bilinç kaybı, presinaptik etkiyle miyozis ve postsinaptik etkiyle midriyazistir.⁶¹

Amitraz zirve plazma konsantrasyonuna zehirlenmiş hastada ağızdan alımı takiben 2 saat sonra erişir, bu da emilimin hızlı olduğunu gösterir. Hayvan çalışmalarında ağızdan LD50 sıçanlarda 523-800 mg/kg, farelerde >1600 mg/kg’dır. Hayvan çalışmalarında N-2,4 dimetilfenil N metil formamidine ve 2,4 dimetil alanin daha sonra 3 metil 4 amino benzoik aside dönüşür. Bu birincil üriner metabolittir. Verilen dozun %58-68’i ilk 24 saatte ve %77-87,2’si 72 saatte idrarla atılır.^{3,5-7,51,60,62}

Amitraz hayvanlarda saf α -2 adrenerjik agonist ilaç olan klonidin gibi etki gösterir.^{3,5,6,8-10,63}

Amitraz zehirlenmesinin klasik bulguları santral sinir sistemi değişiklikleri, sedasyon, refleks kaybı, letarji, inkoordinasyon, bradikardi, hipotermi, poliüri, hiperglisemi, emezis, midriyazis ve intestinal motilite azalmasıdır.^{3,5-7,60-64} Absorbsiyonu takiben sedasyon, santral sinir sistemi depresyonu, bradikardi, hipotermi, hipotansiyon, şişkinlik, azalmış gastrointestinal motilite, gastrointestinal geçiş zamanı uzaması, poliüri, kusma, anoreksi, midriyazis ve hiperglisemi gözlenir.^{3,5-7,60-64} Daha az sıklıkla konvulsiyon görülebilir.⁶

Klonidin imidazolin türevi bir antihipertansif ilaçtır.⁵⁸ Klonidin çocuklarda davranış bozukluklarında, dikkat ve hiperaktivite bozukluklarında kullanılmaktadır. Klonidin zehirlenmesi daha çok çocuklarda bildirilmiştir.⁸⁻¹⁰

Klonidin zehirlenmesinde belirtiler alımdan 30-60 dakika sonra görülür. En belirgin bulgu ve belirtiler nörolojik baskılanma, koma, miyozis, solunum baskılanması, hipotermi, hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardidir.^{8-10,58,59}

Çalışmamızda amitraz verilen sıçanların 15-30. dakikalarda hareketlerinde azalma, dakika solunum sayısı ve kalp hızlarında azalma saptadık. Bizim çalışmamızda hiç bir sıçanda nöbet gözlenmedi. Konvulsiyonun sadece bazı olgularda gözlenen ve diazepamla yanıt veren, kısa jeneralize nöbet tarzında olduğu bildirilmiştir.^{5,61,62,65-67} Ağızdan ilaç alımı sonrası belirtilerin ortaya çıkması arasındaki süre literatürde 30-180 dakika arasındadır.^{5,61,63,65,66,68,69} Kalyoncu ve arkadaşları⁶² ise bunu 5 dakika-6 saat, cilt yoluyla alımda 5 dakika-24 saat olarak bildirmişlerdir. Damar içi yolla alımı takiben bilinç kaybı 1-2 dakika olarak bildirilmiştir.⁵³ Sıçanlarda yapılan bir deneysel çalışmada zehirlenmenin şiddeti ve mortalitesinin amitrazın ağızdan, kas içi veya periton içi yol ile oluşmasına bağlı olmadığı, alınan doz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁰

Hematolojik olarak amitraz verilen sıçanlarda Wbc, Rbc, Hgb, Hct değerlerinin düştüğünü ancak amitrazın trombosit değeri üzerine etkisi olmadığını saptadık. Tedavi alan gruplarda Wbc, Rbc, Hgb, Hct değerleri yükseldi. Bu yükselme Wbc için anlamlı iken Rbc, Hgb, Hct değerleri için klinik olarak anlamlı değildir çünkü tüm gruplarda normal sınırlar arasında olup anemi veya polisitemi saptanmamıştır. Al-Qarawi ve arkadaşları⁷⁰ amitraz verilen sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada lökopeni ve normokrom normositer anemi tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda letal dozda amitraz verilen sıçanlarda biyokimyasal olarak BUN, kreatinin, Glu, Na⁺, SGOT, SGPT ve Ca⁺ değerlerini inceledik. Bu değerleri kontrol, destek tedavisi ve destek ile birlikte nalokson tedavisi alan gruplar arasında karşılaştırdık. BUN, kreatinin, Glu, Na⁺, SGOT, SGPT değerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlenmiştir (p<0,05). Ancak Ca⁺ değerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

BUN değeri kontrol ve destek tedavisi alan gruplarda birbirine benzer olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte letal dozda amitraz verilen grup ile destek ve nalokson tedavisi verilen gruplarda kendi aralarında benzer olarak tespit edilmiştir. Kreatinin değeri ise amitraz verilen grupta yükselmiştir. Tedavi alan gruplarda ise düşerek normal değerlere yaklaşmıştır. BUN değerinin klinik yönden bir anlamı olmasa bile kreatinin değeri amitrazın nefrotoksik etkisini gösterir. Amitraz böbreklerden atılır. Böbrek fonksiyon testlerinin amitraz zehirlenmesinde değişmediği birçok çalışmada belirtilmiştir.^{5,6,56,61,62,65,66} Ancak al-Qarawi ve arkadaşlarının⁷⁰ yaptığı çalışmada sıçanlara değişik yol ve dozda amitraz verilmiş ve hepatonefrotoksisite ile birlikte miyozit bulunmuştur. Amitrazın antidiüretik hormon sekresyonunu azaltıcı etkisi de birlikte düşünüldüğü takdirde kreatinin değerinin takip edilmesi gerekmektedir.

Hiponatremi Kalyoncu ve arkadaşlarının⁶² çalışmasında 3 olguda bulunmuştur. Çalışmamızda Na⁺ değeri tedavi uygulanmayan amitraz grubunda düşük ancak tüm gruplarda normal değerler arasındadır.

Çalışmamızda amitraz ile zehirlenen sıçanlarda hiperglisemi saptanmıştır. Herhangi bir glukoz düşürücü tedavi verilmeden destek tedavisi alanlarda glukoz seviyesi düşük bulunmuştur. Amitraza bağlı hiperglisemi insulin sekresyonu inhibisyonuna ve glukagon sekresyonunun uyarılmasına bağlıdır. Hiperglisemiye tersine çevirmeye çalışmak gereksizdir. Daha önceki çalışmalarda benzer olarak hipergliseminin tedavi edilmesinin gereksiz olduğunu göstermiştir.^{5,56,61,65,67,71,72} Filazi ve arkadaşlarının⁶⁰ fareler üzerinde yaptığı çalışmada amitrazın glukoz seviyesine etkisinin olmadığını ancak organik çözücü olan dimetil sülfoksit'in hipoglisemi yaptığını göstermişlerdir. Amitraz verilen farelerde glukoz seviyesinin artmayışını dimetil sülfoksit'e bağlamışlardır.

SGOT ve SGPT değerleri çalışmamızda amitraz verilen sıçanlarda belirgin olarak yükselmiştir. Tedavi verilen gruplarda ise düşmüştür. SGOT ve SGPT değerlerinde artış hepatoselüler zararlanmanın göstergesidir. Amitraz hepatik glutatyon aktivitesini azaltarak

karaciğerde toksik etkilere yol açar. Al-Qarawi ve arkadaşları⁷⁰ ile Filazi ve arkadaşlarının⁶⁰ yaptıkları deneysel çalışmalarda karaciğer işlev bozukluğunu göstermişlerdir. Birçok çalışmada da karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiştir.^{56,60,61,70}

Bazı zehirlenme tipleri amitraz zehirlenmesine benzer belirti ve bulgularla gelebilir. Bunlar özellikle opyat, organik fosfat, santral α -2 adrenerjik agonist ilaçlardır. Bunun yanısıra barbitüratlar, benzodiazepinler ve trisiklik antidepresanlar da benzer belirti ve bulgularla gelebilir.^{5,56,61,67}

Amitraz zehirlenmesinin özgül karşıt maddesi yoktur. Tedavi destekleyici ve belirtilere yöneliktir. Özellikle solunumsal, kardiyak ve santral sinir sistemi değerlendirmelerine önem verilmelidir. Destekleyici tedavi oksijen, kan basıncı desteklenmesi, sıvı verilmesini içerir. Dopamin ve noradrenalin gibi pozitif inotropik ilaçlar verilmesi ikinci planda düşünülebilir. Eğer nöbet görülürse diazepam verilerek kontrol altına alınabilir. Mide yıkanması doz aşırı olmadıkça amitraz formüllerinde organik çözücülerin bulunması nedeni ile gereksizdir. Aktif kömür etkisi çalışılmamış olmasına rağmen tedavide hesaba katılabilir. Gerekliyorsa endotrakeal entübasyondan çekinilmemelidir. Amitraz zehirlenmesinde atropin kullanılması tartışmalıdır. Ancak çoğu çalışmada miyozis ve bradikardi için atropin kullanılmıştır. Atropin vagal uyarıdan kaynaklanan bradikardi ve atriyoventriküler blokta ilk tedavidir. Santral α -2 adrenerjik agonist ilaçlar vagusun dorsal motor çekirdeğini uyararak bradikardiye neden olabilir. Hsu ve arkadaşları⁷³ hayvanlarda amitraza bağlı bradikardinin 0,045 mg/kg atropin ile düzeldiğini göstermiştir. Çalışmamızda amitraz alan sıçanlarda bradikardi geliştiğini gördük. Bradikardi geliştiği anda 0,1mg/kg atropin verdik. Atropin verilmesi ile birlikte dakika kalp atım hızlarının yükseldiğini ve 3. saatin sonunda kararlı seviyede kaldığını saptadık. Amitraz zehirlenmesine bağlı semptomatik bradikardi yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmasına karşın devam ediyorsa tedavide atropinin göz önüne alınması gerektiği sonucuna vardık.

Bugüne kadar insanlarda amitraz zehirlenmesinde özgül karşıt madde belirtilmemiştir. Bazı hayvan çalışmalarında ise yohimbin ve atipemazol gibi santral α -2 adrenerjik antagonistlerin amitraz zehirlenme bulgularını tersine çevirmede etkili olduğu gösterilmiştir.^{7,64} Yohimbin amitrazın tam antagonisti α -2 adrenerjik antagonistidir. Yeni α -2 adrenerjik antagonist olan atipemazolün yohimbinden daha fazla selektif olduğu rapor

edilmiştir. Deneysel amitraz zehirlenmesi tedavisi ile ilgili bir çalışmada yohimbin ve atipemazol etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada amitraz zehirlenmesine bağlı bradikardi ve solunum baskılanmasının yohimbin ve atipemazol ile düzeldiği ve atipemazolün daha az kardiyorespiratuvar yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ve birlikte kardiyorespiratuvar sorunları olanlarda atipemazolün tercih edilebileceği önerilmiştir.⁷

Klonidin amitraz zehirlenmesine benzer bulgular yapan santral α -2 adrenerjik agonisttir. Nalokson klonidinin nörolojik, solunumsal ve kardiyovasküler etkilerini düzeltmede kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda nalokson ile tedavide önemli yanıtlar alınmıştır ancak yanıt alınamayan çalışmalar da vardır.⁸⁻¹⁰ Amitraz zehirlenmesinde atipemazol ve yohimbin dışında nalokson kullanımı hakkında yeterli bilgi yoktur. Schaffer ve arkadaşlarının⁷⁴ köpeklerde yaptıkları bir deneysel çalışmada yohimbin ve diğer dört antagonistin etkileri incelenmiştir. 3 mg/kg amitraz damar içi yoldan verildikten 5 dakika sonra 0,1 mg/kg yohimbin, 3,3 mg/kg tolazolin, 1 mg/kg prazosin, 0,04 mg/kg atropin ve 1 mg/kg nalokson verilmiş ve mekikten sakınma (*shuttle avoidance*) yanıtlarına bakılmıştır. Amitraz verildikten sonra mekikten sakınma yanıtları azalmıştır. Sadece yohimbin amitraza bağlı mekikten sakınma yanıtının azalmasını etkili olarak tersine çevirmiştir. α adrenerjik antagonist tolazolin, α -1 adrenerjik antagonist prazosin, muskarinik antagonist atropin ve opyat antagonisti nalokson ise amitrazın etkisini tersine çevirmemiştir. Bulgularına göre amitraza bağlı mekikten sakınma yanıtının azalması α -2 adrenerjik uyarılma nedeniyle olur ve α -1 adrenerjik, muskarinik veya opyat reseptörlerine bağlı olmadığı sonucuna varmışlardır.⁷⁴ Amitraz zehirlenmesi belirti ve bulgularının klonidin zehirlenmesine benzemesi nedeniyle tedavide nalokson kullanabileceğimizi varsaydık. Bu varsayım ile letal dozda amitraz verilen sıçanların bir grubuna destek tedavisi diğer gruba ise destek tedavisi ile birlikte nalokson 0,3 mg/kg dozunda verdik. Naloksonu 30 dakika sonra etki süresinin kısalığı nedeniyle tekrarladık. Sıçanların dakika solunum ve kalp hızlarını karşılaştırdık. Sadece destek tedavisi verilen grup ile destek ile birlikte nalokson tedavisi verilen grupta dakika solunum ve kalp hızlarının birbirine benzer şekilde arttığını saptadık. Her iki grupta da ortalama tedaviye başlama süresi aynı idi. 3. saatin sonunda kararlı seviyeye ulaşan dakika solunum ve kalp hızları 72. saate kadar devam etmiştir. Ek olarak nalokson verilen grup ile sadece destek tedavisi alan grup karşılaştırıldığında birbirinden farklı olmadığı ve nalokson uygulanmasının tedaviye erken yanıt alınmasında etkili olmadığını saptadık.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Amitraz zehirlenmeleri daha çok çocuklarda görülmektedir ve olgu serilerinin birçoğu Türkiye’den bildirilmiştir.
2. Amitraz zehirlenmesi sonrası belirti ve bulgular ve bunun yanı sıra laboratuvar değerleri çok geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır.
3. Amitraz zehirlenmesi sonrası α -2 adrenerjik agonist nedeniyle klonidin zehirlenmesine benzer belirti ve bulgular görülmektedir.
4. Literatürde klonidin zehirlenmesi sonrası görülen santral sinir sistemi baskılanma bulgularını geri döndürmek amacıyla kullanılan naloksona ait olumlu ve olumsuz sonuçlar bildirilmiştir.
5. Amitraz zehirlenmesinde Wbc sayısı azalmaktadır. Çalışmamızda ortalama Wbc 1863 ± 1011 idi. Destekleyici tedavi sonunda bu değer normal sınırlara gelmektedir.
6. Amitraz zehirlenmesinde Rbc, Hgb, Hct değerleri azalmaktadır ancak anemi sınırında değildir ve kan transfüzyonu gereksinimi olmadığından klinik önemi yoktur. Çalışmamızda ortalama Rbc 7073333 ± 446120 Hgb $13,50 \pm 0,76$ Hct $37,82 \pm 2,30$ idi.
7. Amitraz böbreklerden atılır ve nefrotoksik etkisi vardır. Amitraz zehirlenmesinde BUN değeri çok fazla değişmezken kreatinin değeri yükselmektedir. Çalışmamızda ortalama kreatinin değeri $0,65 \pm 0,11$ idi.
8. Amitrazın hepatotoksik etkisi vardır. SGOT ve SGPT değerlerinde yükselme saptanmıştır. Ortalama SGOT $283,33 \pm 119,36$ SGPT $128,07 \pm 110,46$ idi.
9. Hiperglisemi amitraz zehirlenmesinin literatürde de çok fazla bildirilen bir sonucudur. Hiperglisemiye tersine çevirmeye çalışmak gereksizdir. Çalışmamızda ortalama glukoz değeri $247,00 \pm 65,25$ idi.
10. Çalışmamızda amitraz verilen sıçanların hepsinde 15-30. dakikalarda hareketlerinde azalma ve 1. saatin sonunda solunum baskılanması ve bradikardi meydana gelmektedir.
11. Bulgu ve belirtiler destekleyici tedavi ile düzelmektedir ancak yaptığımız deneysel çalışmada sıçanlarda, amitraz sonrası görülen santral sinir sistemi baskılanma bulgularını geri döndürmek amacıyla uyguladığımız nalokson beklenen etkiyi göstermemiştir.

Tedavide nalokson kullanılması ile ilgili yapılacak daha geniş çalışmalar daha ayrıntılı bilgiler verecektir.

12. Amitraz zehirlenmesi sonrası tanı ayrıntılı öykü ve fizik bakı bulguları ile konulur. Tedavi daha çok destekleyici olmasının yanı sıra, semptomatik bradikardi, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmasına karşın devam ediyorsa tedavide atropinin gözönüne alınması gerekir.

13. Çocuk zehirlenme olgularının birçoğu ailenin bilinçlendirilmesi, detaylı halk sağlığı uygulamaları ve zehir içeren maddelerin yaşama alanından uzaklaştırılması veya iyi saklanması ile önlenabilir olgulardır.



7. KAYNAKLAR

1. **Wax PM.** Historical Principles and Perspectives. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, Goldfrank L. 5th. Ed., Appleton and Lange, **1995**; 1:1-21
2. **Tunçok Y, Tunca M.** Zehirlenmeler. *Temel İç Hastalıkları*. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, Güneş Kitabevi, **2003**; 2:171-180
3. **Ellenhorn MJ.** Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. *Ellenhorn's medical toxicology*, 2nd ed. Williams & Wilkins, **1997**; 1:1-148
4. **Uzel N.** Zehirlenmeler. *Çocuk Acil Tıp Kitabı*. Karaböcüoğlu M. Uzel N. Yılmaz L. 1.baskı Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, **2004**; 4:395-418
5. **Yılmaz HL, Yıldızdas DR.** Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. *Arch Dis Child*, **2003**; **88**:130-134.
6. **Alex T. Proudfoot.** Poisoning with Amitraz. *Toxicol. Rev*, **2003**; 2:71-74
7. **Silvia Franco Andrade MS.** The Comparative Efficacy of Yohimbine and Atipemazole to Treat Amitraz Intoxication in Dogs. *Vet Hum. Toxicol*, **2003**; 45:124-127
8. **Erickson SJ, Duncan A.** Clonidine poisoning--an emerging problem: epidemiology, clinical features, management and preventative strategies. *J Paediatr Child Health*, **1998**; 34:280-282.
9. **Tenenbein M.** Naloxone in clonidine toxicity. *Am J Dis Child*, **1984**; 138:1084-1085
10. **Cook P.** Clonidine-induced unconsciousness: reversal with naloxone. *Anaesth Intensive Care*, **1987**; 15:470-471

11. **Hack JB, Hoffman RS.** General Management of Poisoned Patients. *Emergency Medicine*. Tintinalli J E, Kelen D G. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Comp, **2000**; 151:1057-1063

12. **Kayaalp O.** Akut zehirlenme tedavisinde genel ilkeler. *Tıbbi Farmakoloji* 7.baskı Güneş Kitabevi, **1994**; 14:408-426

13. **Leykin Y, Halpern P, Silbiger A, Sorkin P, Rudick V, Geller E.** Acute poisoning treated in the intensive care unit: a case series. *Isr J Med Sci*, **1989**; 25:98-102.

14. **Locket S.** Evaluation of various forms of treatment administered in poisoning. *Practitioner*. **1973**; 210:709-714.

15. **Erichson TB.** Diagnosis and management of the patient with unknown ingestion. *ACEP Scientific Assembly San Diego*, **1998**; 12-17

16. **Turnbull TL, Smilkstein MJ.** The Poisoned Patient. *Emergency Medicine: An approach to clinical problem solving*, Hamilton, Strange et al, WB Saunders, **1991**; 347-378

17. **Liang HK.** Clinical evaluation of the poisoned patient and toxic syndromes. *Clin Chem*, **1996**; 42:1350-1355

18. **Stern TA, Mulley AG, Thibault GE.** Life-threatening drug overdose. *Precipitants and prognosis*. *JAMA*, **1984**; 251:1983-1985.

19. **Bryson PD.** *Comprehensive review in toxicology*. Rockville MD Aspen Publishers, **1989**; 212-225

20. **Kulig K.** Utilization of emergency toxicology screens. *Am J Emerg Med*, **1985**; 3:573-574

21. **Kulig K.** Initial management of ingestions of toxic substances. *N Engl J Med*, **1992**; 326:1677-1681.

22. **Olson KR, Pentel PR, Kelley MT.** Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned

patient. *Med Toxicol*, **1987**; 2:52-81

23. **Linden CH, Lovejoy FH.** Poisoning and drug overdose. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Eds. AS Fauci et. al.). McGraw-Hill, USA, **1998**; 391:2523-2544

24. **Brett AS.** Implications of discordance between clinical impression and toxicology analysis in drug overdose. *Arch Intern Med*, **1988**; 148:437-441

25. **Harchelroad F, Clark RF.** Drug Exposure: Initial Approach and Supportive Care in Emergency Medicine. *Lippincott Williams & Wilkins*, Pittsburgh, **1996**; 253-302

26. **DiNubile MJ.** The increment in the anion gap: overextension of a concept? *Lancet*, **1988**; 2:951-953

27. **Wrenn K.** The delta (delta) gap: an approach to mixed acid-base disorders. *Ann Emerg Med*, **1990**; 19:1310-1313

28. **Lovejoy FH, Shannon M, Woolf AD.** Recent advances in clinical toxicology. *Curr Probl Pediatr*, **1992**; 22:119-129

29. **Tandberg D, Diven BG, McLeod JW.** Ipecac-induced emesis versus gastric lavage: a controlled study in normal adults. *Am J Emerg Med*, **1986**; 4:205-209

30. **Tenenbein M.** Multiple doses of activated charcoal: time for reappraisal? *Ann Emerg Med*, **1991**; 20:529-531

31. **Linden CH.** General Consideration in the evaluation and treatment of poisoning. *Intensive Care Medicine*, **1985**; 1093-1121

32. **Curtis RA, Barone J, Giacona N.** Efficacy of ipecac and activated charcoal/cathartic. *Arch Intern Med*, **1984**; 144:48-52.

33. **Wrenn K, Rodewald L, Dockstader L.** Potential misuse of ipecac. *Ann Emerg Med*, 1993; 22:1408-1412
34. **Merigian KS, Woodard M, Hedges JR, Roberts JR, Stuebing R, Rashkin MC.** Prospective evaluation of gastric emptying in the self-poisoned patient. *Am J Emerg Med*, 1990; 8:479-483
35. **Auerbach PS, Osterloh J, Braun O, Hu P, Geehr EC, Kizer KW, McKinney H.** Efficacy of gastric emptying: gastric lavage versus emesis induced with ipecac. *Ann Emerg Med*, 1986; 15:692-698
36. **Vale JA, Proudfoot AT.** How useful is activated charcoal? *BMJ*, 1993; 306:78-79
37. **Neuvonen PJ, Olkkola KT.** Oral activated charcoal in the treatment of intoxications. Role of single and repeated doses. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 1988; 3:33-58
38. **Cooke AR.** Control of gastric emptying and motility. *Gastroenterology*, 1975; 68:804-816
39. **Harvey RF, Read AE.** Mode of action of the saline purgatives. *Am Heart J*, 1975; 89:810-812
40. **Krenzelok EP, Keller R, Stewart RD.** Gastrointestinal transit times of cathartics combined with charcoal. *Ann Emerg Med*, 1985; 14:1152-1155
41. **Riegel JM, Becker CE.** Use of cathartics in toxic ingestions. *Ann Emerg Med*, 1981; 10:254-258
42. **Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS.** Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology*, 1980; 78:991-995
43. **Garrettson LK, Geller RJ.** Acid and alkaline diuresis. When are they of value in the treatment of poisoning? *Drug Saf*, 1990; 5:220-232
44. **Öz H.** Zehirlenmelerde temel tedavi ilkeleri. *Acil Hekimlik Sempozyumu*, İstanbul 16 -17 Ekim 1997; 167-173

45. **Dökmeci İ.** Akut zehirlenmelerde tanı ve tedavi. *Toksikoloji*, 1.baskı.Nobel İstanbul, **1988**; 124-136
46. **Gary NE, Saidi P.** Methamphetamine intoxication. A speedy new treatment. *Am J Med*, **1978**; 3:537-540.
47. **Bismuth L, Muczinski J.** Are extracorporeal techniques of elimination validated in acute poisoning? *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, **1976**; 3:605-609
48. **Gwilt PR, Perrier D.** Plasma protein binding and distribution characteristics of drugs as indices of their hemodialyzability. *Clin Pharmacol Ther*, **1978**; 24:154-161
49. **Neal E, Benzer F, Benzer T.** Prehospital and interhospital principles. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, Goldfrank L. 5th ed.Appleton and Lange, **1995**; 1335-1339
50. **Golper TA, Bennett WM.** Drug removal by continuous arteriovenous haemofiltration. A review of the evidence in poisoned patients. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, **1988**; 3:341-349
51. **Shaikh J.** Amitraz. *Encyclopedia of Toxicology*, Wexler P. Volume 1, 2nd ed. Elsevier Ltd, Oxford UK, **2005**; 99-100
52. **Agin H, Calkavur S, Uzun H, Bak M.** Amitraz poisoning: clinical and laboratory findings. *Indian Pediatr*, **2004**; 41:482-486.
53. **Gursoy S, Kunt N, Kaygusuz K, Kafali H.** Intravenous amitraz poisoning. *Clin Toxicol*, **2005**; 43:113-116.
54. **Elinav E, Shapira Y, Ofra Y, Hassin T, Ben-Dov IZ.** Near-fatal amitraz intoxication: the overlooked pesticide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **2005**; 97:185-187.
55. **Aslan S, Bilge F, Aydinli B, Ocak T, Uzkeser M, Erdem AF, Katirci Y.** Amitraz: an unusual aetiology of Ogilvie's syndrome. *Hum Exp Toxicol*, **2005**; 24:481-483.

56. **Avşaroğulları L, İkizceli İ.** Acute amitraz poisoning in adults: Clinical features, laboratory findings, and management. *Clinical Toxicology*, **2006**; 44:19-23
57. **Kayaalp O.** Narkotik Analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji*, 7.baskı Feryal Matbaacılık. **1995**; 1943-1944
58. **Kayaalp O.** Antihipertansif ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*, 7.baskı Feryal Matbaacılık, **1995**; 43:1143-1144
59. **Scharman EJ.** Clonidine. *Encyclopedia of Toxicology*, Wexler P. Volume 1, 2nd ed. Elsevier Ltd, Oxford UK, **2005**; 623-625
60. **Filazi A, Sireli M, Kalkan F.** The Influence of Amitraz on Biochemical Parameters in Mice. *Human and Experimental Toxicology*, **2003**; 22:99-101
61. **Ertekin V, Alp H, Selimoglu MA, Karacan M.** Amitraz poisoning in children: retrospective analysis of 21 cases. *J Int Med Res*, **2002**; 30:203-205.
62. **Kalyoncu M, Dilber E, Okten A.** Amitraz intoxication in children in the rural Black Sea region: analysis of forty-three patients. *Hum Exp Toxicol*, **2002**; 21:269-272.
63. **Çaksen H, Odabaş D, Arslan Ş, Akgün C, Ataş B, Akbayram S, Tuncer O.** Report of eight children with amitraz intoxication. *Human and Experimental Toxicology*, **2003**; 22:95-97
64. **Hugnet C, Buronrosse F, Pineau X, Cadore JL, Lorgue G, Berny PJ.** Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *Am J Vet Res*. **1996**; 57(10):1506-1510.
65. **Atabek ME, Aydın K, Erkul I.** Different clinical features of amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol*, **2002**; 21:13-16.
66. **Aydın K, Per H, Kurtoglu S, Poyrazoglu MH, Narin N, Aslan D.** Amitraz poisoning in children. *Eur J Pediatr*, **2002**; 161:349-350.

67. **Aydin K, Kurtoglu S, Poyrazoglu MH, Uzum K, Ustunbas HB, Hallac IK.** Amitraz poisoning in children: clinical and laboratory findings of eight cases. *Hum Exp Toxicol*, 1997; 16:680-682.
68. **Yaramis A, Soker M, Bilici M.** Amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol*, 2000; 19:431-433.
69. **Leung VK, Chan TY, Yeung VT.** Amitraz poisoning in humans. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1999; 37:513-514.
70. **al-Qarawi AA, al-Damegh MS, Adam SE.** Effects of amitraz given by different routes on rats. *Vet Hum Toxicol*, 1999; 41:355-357.
71. **Doganay Z, Aygun D, Altintop L, Guven H, Bildik F.** Basic toxicological approach has been effective in two poisoned patients with amitraz ingestion: case reports. *Hum Exp Toxicol*, 2002; 21:55-57.
72. **Garnier R, Chataigner D, Djebbar D.** Six human cases of amitraz poisoning. *Hum Exp Toxicol*, 1998; 17: 294
73. **Hsu WH, Lu ZX, Hembrough FB.** Effect of amitraz on heart rate and aortic blood pressure in conscious dogs: influence of atropine, prazosin, tolazoline and yohimbine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1986; 84:418-422
74. **Schaffer DD, Hsu WH, Hopper DL.** The effects of yohimbine and four other antagonists on amitraz-induced depression of shuttle avoidance responses in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990; 104:543-547
75. **SPSS for Windows.** Versiyon 13, Chicago: SPSS Inc, 2004

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : **Metin TOPAL**

Doğum Tarihi ve Yeri : **05.01.1969 ADANA**

Medeni durumu : **Bekar**

Adres : **Sucuzade mah. 2. sokak no:6 01030**
Seyhan/ADANA

Telefon : **0-322-3526550**

E.mail : **topalmetin@yahoo.com**

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : **Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Görev Yerleri : **Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp**
Anabilim Dalı

Dernek Üyelikleri : **-**

Yabancı Dil(ler) : **İngilizce**