



ÇOCUKLARDA KÜÇÜK DOZLARDA ÖLÜME NEDEN OLAN İLAÇLAR

Prof.Dr. Nedret Uzel
İÜ, Çocuk Sağlığı Enstitüsü,
Acil Pediatri Bilim Dalı

Epidemiyoloji

Sağlık Bakanlığı Zehir Danışma Merkezi
2000-2004 Yılları

- 5 yılda 78 679 başvuru
- %56 sı çocuk (0-19 yaş)
- Çocuklarda zehirlenme nedenleri
 - %71.5 İlaçlar
 - %7.8 Evde kullanılan kimyasallar
 - %7.5 Tarım ilaçları
 - %13.2 Diğer

İlaçlar

- Trisiklik antidepresanlar ,analjezik-antienflamatuarlar , antihistaminler
- %98 i ağız yoluyla
- %72 si kaza sonucu
- %23 ü özkıyım amaçlı zehirlenme

Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006

İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Zehirlenme Vakaları 1989 – 1990 Yılları

	Tüm	İlaç
■ Poliklinik	1585	872 (%55)
■ Acil Servis	234(%15)	155 (%66)
■ İlaçlar:	Salisilat (%28) , Antidepresan (%24)	
■ Ölüm :	6 (%4)	Ajan : Salisilat

Yüksek Lisans Tezi 1991

İTF , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Acil Birim Zehirlenme Vakaları 1997 – 2001 Yılları 393 vaka

- %92 si < 6 yaş
- %80 ni ilaç zehirlenmesi
- İlaç zehirlenmelerinin
 - %42 si antidepresan , antipsikotik , sedatif
 - %13 ü analjezik - antienflamatuar
- Ölüm : 1 vaka kolşisin İlaç zehirlenmesi %0.3
1 vaka hidrojen peroksit

Çocuk Dergisi 2002

İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD , Acil Birim 1996 – 2009 Yılları

Ölüm kayıtlarında zehirlenmeye nedeniyle
ölüm : 8 vaka

- 3 kolşisin
- 1 imipramin
- 1 asepromazin
- 1 kalsiyum kanal bloker
- 1 hidrojen peroksit
- 1 çatapat

Türkiye'de Çocuklarda Ölüme Neden Olan Zehirlenme Ajanları

Antidepresanlar
 amitriptilin , imipramin
Kolşisin
Antipsikotikler
Antienflamatuar – analjezikler
Korozif maddeler
Asetilkolin esteraz inhibitörleri
Mantar
Bitkiler

Çocuk Dergisi 2002
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003
Türk Pediatri Arşivi 2004
Ege Pediatri Bülteni 2005
Uzmanlık Tezi 2005
Pediatri Intern 2006
Hum Exp Toxicol 2006

Epidemiology

Table II. Acute drug ingestion fatalities in infants and toddlers ≤ 2 years of age in the US from 1990 to 2000

Drug	No. of fatalities
Iron supplements	32
Antidepressants	
desipramine	6
imipramine	2
amitriptyline	2
trazadone	2
amoxapine	1
Total	13
Methadone	6
Nifedipine	5
Diphenhydramine/phenylpropanolamine	4
Aspirin	3
Morphine	3
Methyl salicylate (winter green)	3
Codeine	2
Anticonvulsants	
carbamazepine	1
valproic acid	0
Total	1
Benzonatate	1
Acetaminophen (paracetamol)	1
Diphenoxylate	1
Dextropropoxyphene	1
Promethazine	1
Clonidine	1
Benazepril	1
Clonazepam	1
Clonazepam	1
Clonazepam	1
Hydrocodone	1
Flecainide	1
Glipizide	1

İlaçların Toksisitesi

Tüm maddeler zehirdir.Zehir olmayan madde yoktur.Zehir ile ilacı ayıran **DOZ'** dur.

Paracelsus 1493 – 1541

Letal doz 5 -50 mg/kg ise aşırı toksik
Letal doz <5 mg/kg ise süper toksik

Çocuklarda ölümcül ilaç tanımı:

Erişkinde kullanılan tablet,draje, ölçek gibi birim dozdan 10 kg ağırlığındaki bir çocuk 1 – 2 birim doz alınca öldürebilecek potansiyeldeki ilaç

10 kg'lık bir çocukta 1 birim doz (tablet,draje,ölçek vb.) alımı ölümcül olan ilaçlar

İLAÇLAR	Minimal fatal doz(mg/kg)	Birim dozdaki en yüksek miktar(mg)	ölüme neden olan tablet sayısı
Trisiklik Antidepresan			
Amitriptilin	15	100 (25)*	1-2
İmipramin	15	150 (25) *	1
Desipramin	15	75	1-2
Antipsikotikler			
Tioridazin	15	200	1
Klorpromazin	25	200(100)*	1-2
Antimalaryal			
Klorokin	20	500	1
Hidroksiklorokin	20	200	1
Kinin	80	650	1
Antiaritmik			
Kinidin	15	324(275)*	1
Prokainamid	70	1000	1
Kalsiyum Kanal Bloker			
Nifedipin	15	90(60)*	1-2
Verapamil	15	360(240)*	1
Diltiazem	15	360(240)*	1

10 kg'lık bir çocukta 1 birim doz (tablet, draje, ölçek vb.) alımı ölümcül olan ilaçlar

İLAÇLAR	Minimal fatal doz(mg/kg)	Birim dozdaki en yüksek miktar(mg)	ölüme neden olan tablet say
Narkotikler			
Kodein	7-14	60 (20,10 mg/5 ml)*	1-2
Metadon	1-2	40	1
Morfin	-	20 (20)	1
Oral Hipoglisemiler			
Klorpropamid	5	25	1
Glibenklamid	0,1	2,5 (5)*	1
Glipizid	0,1	5 (10)*	1
Kolşisin	0.5-0.8	0.5	
Kloridin	0,5	0,3	1
Teofilin	8,4	500(350)*	1

Vaka 1

3 yaşında, kız hasta
Şikayeti: İshal , döküntü

Öykü: Bir gün önce sulu dışkılama ve döküntü başlamış, bugün ishal ve döküntü artmış. Dalgınlığa başlamış.

Fizik Muayene: Bilinç bulanık, deride yaygın peteşi ve ekimozlar mevcut. Dispneik, taşipneik, çekilmeler var. Periferik nabızlar filiform, kalp sesleri derinden geliyor. Sistolik basınç 60 mmHg

Laboratuvar: Hb:13g/dl, lök:20700 mm³, tromb:49000 mm³, PT: 43', aPTT: 53.7', FDP: >20 ağır metabolik asidoz, ağır hipokalsemi, BUN: yüksek, kreatinin: yüksek, karaciğer enzimleri yüksek

- Ön tanı: Septik Şok
- Tedavi:
 - Yoğun sıvı replasmanı
 - Dopamin
 - Albümin, TDP
 - Mekanik ventilasyon
 - Adrenalin
- Sonuç: Kardiovasküler yetersizlik nedeniyle ölüm

Tanı

Kolşisin zehirlenmesi

Doz: >0.8 mg/kg

Vaka 2

- 3 yaşında kız hasta
- 20 tabl. kolşisin (0.7 mg/kg) içme sonrası önce kusma, sonra ishal başlamış. İlacın alınmasından 36 saat sonra hasta hastanemize getiriliyor.
- Başvuruda hasta dalgın, uyarılınca ajite, cildi soluk, soğuk, solunum 36/dk, nabızlar zayıf, KTA 160/dk, TA 80/60 mmHg, DTR hipoaktif, dehidrate görünümde idi, karpopedal spazmı mevcuttu.
- Laboratuvarda hemogram normal sınırlarda, PT, aPTT uzamış, D-Dimer artmış, karaciğer enzimleri, LDH, CPK yüksek, hiponatremi, hipokalsemi, miyoglobinüri, kristallüri mevcuttu.

- Agresif sıvı tedavisi ve dobutamin infüzyonu ile hastanın hemodinamiği düzeltildi. Yaygın damar içi pıhtılaşma geliştiği için TDP verildi. Yatışın 2-5. günlerinde anemi, lökopeni ve trombositopeni gelişti. Eritrosit ve trombosit transfüzyonu yapıldı. Lökopeni için G-CSF uygulandı.
- Yatışının 7. gününde hiponatremiye bağlı nöbet geçirdi.
- Yatışının 2. haftasında alopesi ortaya çıktı.
- Hasta 4. haftanın sonunda eski sağlığına kavuştu.

Kolşisin

- *Colchicum autumnale* (meadow saffron, çayır safranı) bitkisinden elde edilen bir alkaloid



Kolşisin

- Tedavi endikasyonları:

Gut artriti, Ailevi Akdeniz Ateşi, Behçet Hastalığı
Primer bilier siroz, alkolik siroz, psöriasis, palmar
ve plantar püstülozis, nekrotizan vaskülit,
amiloidoz, sarkaidoz, skleroderma
Kanser?

- Etki mekanizması:
- Tubulin mitoz için gerekli hücre içi proteindir.
- Kolşisin hücre içinde tubuline bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eder (Mitotik zehir).
- Tüm hücreler kolşisini alır.
- Hücre döngüsü en yüksek olanlar en fazla etkilenir.
- Kolşisin nötrofil motilitesini ve aktivitesini inhibe eder – antienflamatuar etki.
- Kolşisin urat kristallerinin birikimini inhibe eder.

- Yağda çözünen alkaloiddir.
- Gastrointestinal sistemden hızla emilir. Plazma zirve konsantrasyonu 30 – 120 dk
- Dağılım hacmi yüksektir.
- İlacın % 50 si proteine bağlıdır.
- Karaciğerde deasetilasyonla metabolize olur.
- Metabolitlerin yoğun enterohepatik sirkülasyonu vardır.
- Metabolitler safra ve dışkı ile atılır.
- İlacın % 10 – 20 si böbrekle atılır.

Kolşisin

- Akut zehirlenmelerin mortalitesi çok yüksektir.
- Doza bağlı toksisite
 - <0.5 mg/kg minör toksisite %100 şifa
 - 0.5 – 0.8 mg/kg majör toksisite %10 ölüm
 - >0.8 mg/kg hemodinamik yetersizlik %100 ölüm
- Düşük dozlarda ölüm ,yüksek dozlarda iyileşme nadiren görülür.
- Ölen 3 vakada kolşisin dozu sırasıyla >0.8 mg/kg ,0.75 mg/kg ,0.33 mg/kg

Kolşisin Toksikitesinin Evreleri

<u>Evre</u>	<u>Gün</u>	<u>Semptomlar</u>
I	0-24 s	Bulantı,kusma,ishal,karın ağrısı,iştahsızlık Elektrolit dengesizliği ve hipovolemi Periferik lökositoz
II	2-7 gün	Kemikiliği hipoplazisi,ciddi lökopeni ve trombositopeni Kardiyak aritmiler ve kardiyovasküler kollaps Solunum güçlüğü,hipoksi,pulmoner ödem,ARDS Oligürik böbrek yetersizliği Rabdomiyoliz Elektrolit bozuklukları Metabolik asidoz Mental durum değişiklikleri Nöbetler Periferik nöropati ve assandan paralizi
II	>7.gün	Rebound lökositoz Geçici alopesi

Emerg Med J 2002

Tedavi:

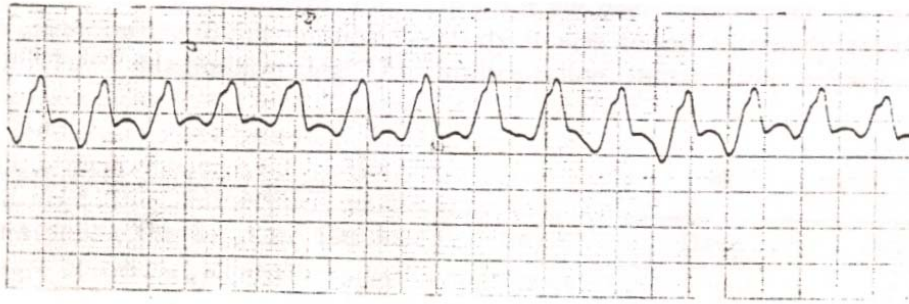
- Gastrointestinal dekontaminasyon
Gastrik lavaj
Aktif kömür
- Ekstrakorporeal yöntemler etkisiz
- Kolşisin spesifik Fab fragmanları

Vaka 3

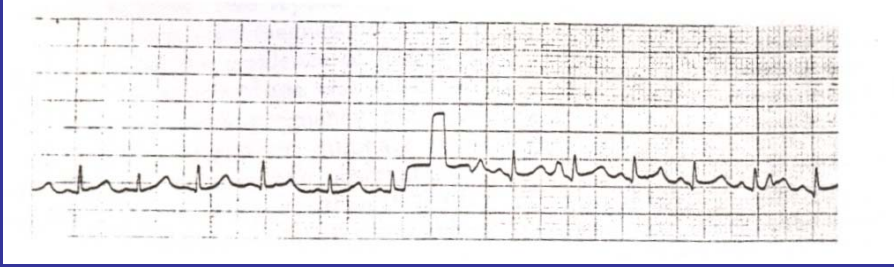
- 23 aylık erkek hasta
- Evde uyuklar halde , yanında boş ilaç şişesi ile bulunmuş.
- Dalgınlık, gevşeklik şikayeti ile özel hastaneye getiriliyor.
- Ambulansla hastanemize sevk edilirken 3 kez resüsitasyona yanıt veren kardiyak arrest gelişmiş.

Yoğun Bakım Ünitesi

- Bilinç kapalı , GKP 5
- Soluk , perioral siyanoz , yüzeysel solunum
- KTA 50/dk ,aritmik,periferik nabızlar zayıf, kapiller doluş zamanı >3sn,sistolik kan basıncı ölçülemedi.
- Kardiopulmoner arrest
- 70 dk kardiopulmoner resisütasyondan sonra ventriküler taşikardi (VT)
- Lidokaine ,senkronize kardioversiyona yanıtız



- Magnezyum sülfat perfüzyonu ile kalp ritminde düzelme



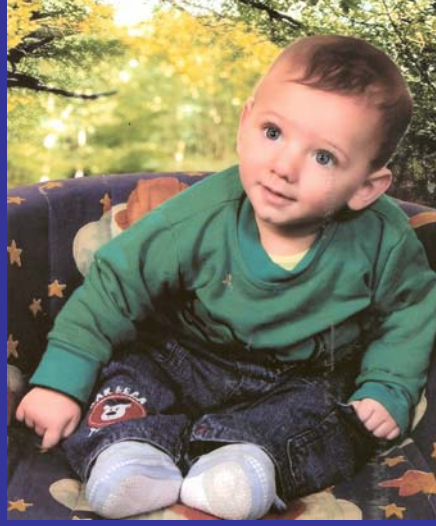
- 10 saat sonra tonik – klonik nöbet, fenobarbitale yanıtı
- 7. gün kalp ve solunum problemleri düzeldi
- Hasta yürüyemiyor, konuşamıyor, anne- babasını tanımiyor, pupillaların ışığa reaksiyonu yok.
- Serebral MR de hipoksiye bağlı değişiklikler
- Yoğun fizik tedavi – rehabilitasyon uygulandı.
- 9 ay sonra nörolojik tabloda tama yakın düzelme görüldü.

Tanı

Çocuk 36 mg/kg amitriptilin almış.

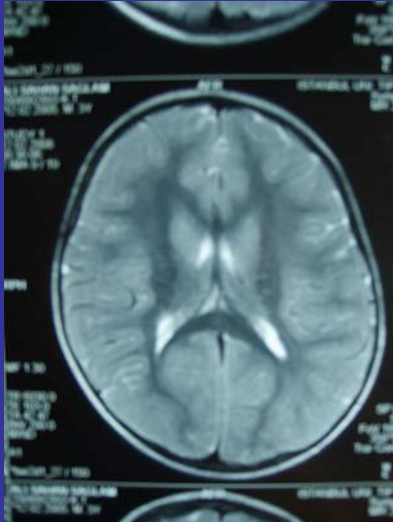
2,5 yaşında erkek hasta

- İlaç içme,havale geçirme ,morarma
- Anne baba ayrı,çocuğa anneanne bakıyor
- Zeki,hareketli ,her yere tırmanan çocuk
- Annenin küçük bebeği var, anneanneye yatıya geliyor.
- Anneanne erken yatıyor,anne çocuğa bakıyor
- Gece yarısı hırıltılı solunum,sabaha karşı çocuk morarmış,gevşemiş,hiç hareket etmiyormuş.



- Havale geçiriyor diye hastaneye götürülmüş.
- Entübe edilmiş.Ventriküler fibrilasyon geçirdiği için 4-5 kez defibrile edilmiş.
- Hasta hastanemiz yoğun bakıma sevk edildi.
- Anne küçük bebeğine bakarken çocuğun mutfağa gidip,buzdolabını açıp,tabureye çıkıp üst rafta saklanan Laroxyl 25 mg drajeden tahminen 25 adet içtiği anlaşılmış.
- Yaklaşık bir ay yoğun bakımda yattı.

- Taburcu edilirken hasta etrafla ilgisiz,spastik,yutma güçlüğü mevcut idi.
- MR da hipoksik lezyonlar vardı.
- Fizyoterapi başlandı.
- Çocuk Nörolojisi tarafından izleme alındı.



Trisiklik Antidepresanlar (TSA)

- Amitriptilin , imipramin , nortriptilin
- Toksikite 10 – 30 mg/kg
- Fatalite 50 mg/kg
- Çocuklar erişkinlere göre daha duyarlı , 15 ml/kg fatal olabilir.

TSA

- Serotonin , norepinefrin ve dopaminin santral ve periferik nöronal reuptake'ini bloke eder.
- Miyokard hücrelerinde sodyum kanallarını inhibe eder.Miyokard depresyonuna ve disritmilere neden olur.
EKG bulguları:
Sinüs taşikardisi, ventriküler disritmiler, kalp bloku, QRS ve QTc genişlemesi, aVR de R dalgası >3 mm
- Antikolinergic etkiler
Konfüzyon, delirium, halüsinasyon, konvülsiyon,koma, midriazis ,ağız kuruluğu , üriner inkontinans ,barsak motilitesinde azalma ,taşikardi
- Aritmilerle birlikte MSS ve kardiyovasküler toksisite ölüme neden olur.

TSA Zehirlenmesinin Yönetimi

Semptomatik hasta

- ABC uygulanır.
- Elektrolit bozuklukları düzeltilir.
- Sürekli EKG izlemi yapılır.
 - QRS > 100 – 110 msn
 - aVR de R > 3 mm iseSodyum bikarbonat (İV) tedavisine başlanır.
Hedef pH 7.45 – 7.50
Hipokalemiye dikkat !!

TSA Zehirlenmesinin Yönetimi

- Sodyum bikarbonata yanıt yoksa
Lidokain başlanır , yanıt yoksa magnezyum sülfat uygulanır.
Kinidin, prokainamid gibi antiaritmikler kullanılmamalıdır.
- Sıvı resisütasyonuna rağmen hipotansiyon devam ederse norepinefrin perfüzyonu uygulanır.
- Konvülsiyonda benzodiazepinler verilir.
- Ekstrakorporeal uzaklaştırma etkisizdir.

Asemptomatik hasta

- 6 saat EKG monitörizasyonu yapılır.
- Toksikite belirtisi yoksa taburcu edilir.
- Toksikite belirtisi ortaya çıkarsa yoğun bakımda izlenir.