

# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ VE ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNE BİLDİRİLEN ANTİDEPRESAN İLAÇLARLA ZEHİRLENMELER

\*ARICI A., \*\*DEMİR Ö., \*\*\*KAPLAN Y.C., \*\*\*\*TUNÇOK Y.

\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Toksikoloji Bilim Dalı, Balçova/İZMİR.

\*\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Toksikoloji Bilim Dalı, Balçova/İZMİR.

\*\*\* GATA Askeri Hastanesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA

\*\*\*\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Toksikoloji Bilim Dalı, Balçova/İZMİR.

## İletişim Adresi ve Sorumlu Yazar:

Uzm. Dr. Aylin Arıcı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,

Klinik Toksikoloji Bilim Dalı Balçova/İZMİR Balçova, 35340 İzmir, Türkiye

Tel: 232-4123908 Fax: 232-2590541 e-mail: aylin.akgun@deu.edu.tr

Başvuru Tarihi: 17.02.2008

Kabul Tarihi: 14.03.2008

## Özet

**Amaç:** 1993-2006 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İlaç ve Zehir Danışma Merkezi'ne (ZDM) bildirilen antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin özelliklerinin değerlendirilmesi.

**Gereç-Yöntem:** Araştırmamızda, antidepresanlarla zehirlenmelerde yaş, cinsiyet, zehirlenme nedeni, klinik belirti ve bulgular, önerilen tedavi yöntemleri ve sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların klinik belirti ve bulguları EAPCCT/IPCS Zehirlenme Ciddiyet Skoruna göre derecelendirildi. İstatistiksel analizde ki-kare testi kullanıldı.

**Bulgular:** İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen 65,176 zehirlenme olgusunun 7709 (% 11.8)'u antidepresanlarla zehirlenmelerdi. Kadınlarda zehirlenme erkeklere göre daha yüksekti (kadın/erkek oranı 2.79). En sık maruz kalınan antidepresan ilaçlar trisiklik antidepresanlar (% 57.1, % 48.5'i amitriptilin) ve selektif serotonin geri alım inhibitörleriydi (% 26.7). Antidepresan ilaçla eş zamanlı ilaç ya da alkol alınma oranı % 8.0'di. Çocuklarda 0-6 yaş grubunda kaza yoluyla olan zehirlenmeler sıklığı (% 91.5). İntihar amaçlı zehirlenmeler, yetişkinlerde 19-29 yaş grubunda, çocuklarda ise 13-18 yaş grubunda fazlaydı. Telefonla başvuru sırasında olguların % 78.7'sinde klinik bulgu bulunmazken, % 13.2'sinde hafif, % 3.3'ünde orta, % 4.8'inde şiddetli bulgular saptandı. Olguların % 28.4'üne gözlem, % 0.6'sına mide yıkama, % 26.0'a aktif kömür, % 30.0'ına mide yıkama ve aktif kömür uygulaması önerildi. Amitriptilin zehirlenmesine bağlı olarak 2.5 yaşında bir erkek çocuk öldü.

**Sonuç:** İlaç ve Zehir Danışma Merkezimize bildirilen antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde intihar amaçlı zehirlenmeler sıklıktır. Trisiklik antidepresanlar arasında en sık amitriptilin zehirlenmeye neden olmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Antidepresan zehirlenmesi, Amitriptilin, İlaç ve Zehir Danışma Merkezi

## ANTIDEPRESSANT POISONINGS REPORTED TO THE DOKUZ EYLUL UNIVERSITY DRUG AND POISON INFORMATION CENTER

### Abstract

**Objective:** Poisonings concerning antidepressants that were reported to Drug and Poison Information Center (DPIC), in Izmir between 1993 and 2006 were analyzed.

**Methods :** Age, sex, reason for the exposure, clinical effects, recommended treatment attempts and the outcome of the poisoned patients were evaluated. The severity of clinical manifestations were graded and assessed according to the EAPCCT/IPCS Poisoning Severity Score. Statistical analysis was performed by using the chi-square test.

**Results :** The DPIC recorded 65,176 calls concerning poisoning, 7709 (11.8 %) of them were antidepressant poisonings. Female/male ratio was 2.79. The most involved antidepressants were tricyclics (57.1 %, 48.5 % of them amitriptyline) and selective serotonin reuptake inhibitors (26.7 %). The incidence of concomitant drug or alcohol intake with an antidepressant drug was 8.0 %. While accidental poisonings were the most common cause of poisoning between 0-6 years (91.5 %), rate of intentional poisonings were higher in 19-29 age group of adults and 13-18 age group of children. There were no symptoms in 78.7 % of patients. Clinical effects were graded as mild (13.2 %), moderate (3.3 %) or severe (4.8 %). Observation was recommended in 28.4 % of cases. Gastric lavage (0.6 %), activated charcoal (26.0 %), gastric lavage with activated charcoal (30.0 %) were other recommended treatments. Outcome results of most of the patients couldn't reached. Only one 2.5 year old child died from amitriptyline ingestion.

**Conclusion:** Intentional poisonings with tricyclic antidepressant ingestions are common cause of antidepressant poisonings reported to our DPIC. Amitriptyline was the most exposed tricyclic antidepressant.

**Keywords:** Antidepressant poisoning, Amitriptyline, Drug and Poison Information Center

## GİRİŞ

Migren, enurezis, dikkat eksikliği, hiper aktivite sendromu nöraljik ağrı, panik bozukluğu, anksiyete, alkolizm, obezite (1,2,3) tedavisinde yaygın olarak kullanılan antidepresanlar ülkemizde eczanelerden reçetesiz olarak da satın alınabilmektedir. Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği'nin (American Association of Poison Control Centers; AAPCC) 2005 yılı raporuna göre antidepresan ilaçlarla zehirlenme oranı % 7.7, ölüm oranı ise % 0.3'tür (4). Ülkemizde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (DEÜTF ZDM)'ne 1993-1995 yılları arasında bildirilen antidepresan ilaçlar ile zehirlenmelerin oranı % 11.2'dir (5). Farklı ülkelerden antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin demografik özelliklerine ait bilgiler bulunmakla beraber, Türkiye'de antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin demografik özellikleri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Antidepresan ilaç zehirlenmelerinin demografik özelliklerinin araştırıldığı çalışmalar acil servis başvurularının retrospektif değerlendirilmesi şeklindedir.

Çalışmamızın amacı, 1993-2006 yılları arasındaki 14 yıllık sürede DEÜTF ZDM'ne bildirilen antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin demografik özellikleri, maruz kalınan antidepresan ilaç gruplarının dağılımı ve zehirlenmelerde önerilen tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın verileri, antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin görülme sıklığı ve hangi antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin yaygın olarak gözlemlendiği konusuna açıklık getirerek hem bu zehirlenmelerin önlenmesi konusunda girişimlere kaynak olacak hem de hekimlerin antidepresan zehirlenmelerinin dağılımı ile ilgili olarak bilgilendirilmelerini sağlayacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

DEÜTF İlaç ve Zehir Danışma Merkezine 1993-2006 yılları arasında bildirilen antidepresanlarla zehirlenme olgularının demografik özelliklerinin araştırıldığı, retrospektif tanımlayıcı özellikteki çalışmamızın kapsamına, 01.01.1993-31.12.2006 arasında DEÜTF ZDM'ne telefonla bildirilen tüm antidepresan ilaçlarla zehirlenme olguları alındı. İlaç ve Zehir Danışma Merkezimizin kayıtları arasından, antidepresanlara bağlı zehirlenmelerin; yıllara, aylara, yaşa, cinsiyete göre dağılımı, zehirlenme nedeni, zehirlenmeden sonra geçen zaman, maruz kalınan antidepresan ilaç, arayan

kişi, aranan il, klinik durum, önerilen tedavi yöntemleri ve zehirlenmelerin sonucu değerlendirildi. Zehirlenmeler, danışılan olguların aldıkları bildirilen antidepresan ilaç miktarına göre toksik ya da nontoksik alım olarak değerlendirildi. Antidepresan ilaç aldığı bilinen ancak hangi miktarda antidepresan ilaç aldığı konusunda öykü alınmayan olgular da bilinmeyen miktarda antidepresan ilaç alımı olarak değerlendirildi. Başvuru sırasındaki klinik bulgular, zehirlenme olgularının telefonla danışılması sırasında, danışan hekimlerin belirttikleri klinik bulguların ciddiyetine göre; asemptomatik (0), hafif (1), orta (2) ve ağır (3) olarak derecelendirildi (6). Zehirlenmelerin sonuçlarının değerlendirilmesi için özellikle ağır klinik bulguları olan ve toksik dozda ilaç aldığı bildirilen antidepresan zehirlenme olguları geri aranarak zehirlenmelerin sonuçları hakkında bilgi sahibi olundu.

Bir veri kayıt (Microsoft Access 2000, Sedat Çapar tarafından yazıldı, 2001) programında kayıtlı veriler, Statistical Package for Social Sciences for Windows 11.0 (SPSS 11), programına aktarıldı. Parametrik verilerin istatistiksel analizinde ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

1993-2006 arasında DEÜTF ZDM'ne telefonla bildirilen 65,176 zehirlenme olgusunun 7709'u (% 11.8) antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerdi.

### Antidepresanlarla zehirlenmelerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin çoğunluğu yetişkinlerde (% 68.2, 3818) oluştu. Antidepresanlarla zehirlenmelerin, 0-6 yaş grubundaki çocuklar dışında, 7-18 yaş grubu çocuklarda ve yetişkinlerde kadınlarda daha sıklıkla gözlemlendiği saptandı (% 45.7, 80.7, % 75.0; sırasıyla). Kadın/erkek oranı 2.79'du. Çocuklarda 0-6 yaş grubunda zehirlenmeler, erkek çocuklarda sıklıkla ( $X^2 = 323.5$ ,  $p < 0.0001$ ). Antidepresanlarla zehirlenen tüm hastalarda yaş ortalaması  $23.3 \pm 12.3$  (0.8-90 arasında); 0-6 yaş grubundaki çocuklarda  $3.1 \pm 1.2$ , 7-18 yaş grubundaki çocuklarda  $15.7 \pm 2.5$  ve yetişkinlerde  $29.2 \pm 10.1$  olarak bulundu (Tablo 1).

### Antidepresanlarla zehirlenmelerin zehirlenme nedenine göre dağılımı

Tablo 1. Antidepresanlarla zehirlenmelerin yaş ve cinsiyetle ilişkisi

	Çocuk 0-6		Çocuk 7-18		Yetişkin 18-...		Bilinmeyen		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<b>Kadın</b>	375	6.7	1408	25.1	3818	68.2	1	0.001	5602	100.0
<b>Erkek</b>	438	21.9	325	16.2	1240	61.9	0		2003	100.0
<b>Bilinmeyen</b>	8	7.7	12	11.5	32	30.8	52	52.0	104	100.0
<b>Toplam</b>	821	10.7	1745	22.6	5090	66.0	53	0.7	7709	100.0
<b>Yaş</b>										
<b>Ortalama <math>\pm</math> SD</b>	$3.1 \pm 1.2$		$15.7 \pm 2.5$		$29.2 \pm 10.1$				$23.3 \pm 12.3$	
<b>Yaş aralığı</b>	0.8-6		7-18		19-90				0.8-90	

Tablo II. Antidepresanlarla zehirlenmelerde yaş gruplarının zehirlenme nedenine göre dağılımı

Yaş grubu	İntihar		Kaza		Yan etki		Bilinmiyor		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0-6	61	7.4	751	91.5			9	1.1	821	100.0
7-12	85	46.7	50	27.5	3	1.6	44	24.2	182	100.0
13-18	1494	95.5	29	1.9			40	2.6	1563	100.0
<b>Toplam çocuk</b>	<b>1640</b>	<b>63.9</b>	<b>830</b>	<b>32.4</b>	<b>3</b>	<b>0.1</b>	<b>93</b>	<b>3.6</b>	<b>2566</b>	<b>100.0</b>
19-29	2984	97.2	26	0.8	5	0.2	56	1.8	3071	100.0
30-39	1218	96.4	9	0.7	11	0.8	26	2.1	1264	100.0
40-49	459	95.4	3	0.6	2	0.4	17	3.6	481	100.0
50-59	152	92.7	3	1.8	2	1.2	7	4.3	164	100.0
60-69	61	85.9	1	1.4	4	5.6	5	7.1	71	100.0
>69	31	79.5	3	7.7	1	2.6	4	10.2	39	100.0
<b>Toplam erişkin</b>	<b>4905</b>	<b>96.4</b>	<b>45</b>	<b>0.9</b>	<b>25</b>	<b>0.5</b>	<b>115</b>	<b>2.2</b>	<b>5090</b>	<b>100.0</b>
<b>Bilinmeyen</b>	<b>1</b>	<b>1.9</b>			<b>1</b>	<b>1.9</b>	<b>51</b>	<b>96.2</b>	<b>53</b>	<b>100.0</b>
<b>Toplam</b>	<b>6546</b>	<b>84.9</b>	<b>875</b>	<b>11.3</b>	<b>29</b>	<b>0.4</b>	<b>259</b>	<b>3.4</b>	<b>7709</b>	<b>100.0</b>

Tablo III. Antidepresan ilaçlarla zehirlenme nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı

Zehirlenme nedeni	Erkek		Kadın		Belirlenemedi		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<b>İntihar girişimi</b>	1510	23.1	5008	76.5	28	0.4	6546	100.0
<b>Kaza</b>	436	49.8	428	48.9	11	1.3	875	100.0
<b>Yan etki</b>	8	27.6	20	68.9	1	3.5	29	100.0
<b>Bilinmeyen</b>	49	18.9	146	56.4	64	24.7	259	100.0
<b>Toplam</b>	2003	25.9	5602	72.7	104	1.4	7709	100.0

Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin % 84.9'u (6549) intihar girişimi, % 11.3 'ü (875) kaza ile oluştu. Kaza sonucu zehirlenmelerin % 94.9'u 0-18 yaş grubundaydı. Çocuklarda 0-6 yaş arasındaki zehirlenmelerin % 91.5'i kaza sonucu oluştu. Çocuklarda intihar girişimi sonucu zehirlenmelerin büyük çoğunluğu (% 91.1) 13-18 yaş grubunda olup, diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek orandaydı ( $\chi^2 = 1735.7$ ,  $p < 0.0001$ ).

Yetişkinlerde intihar girişimi sonucu antidepresan ilaçlarla zehirlenme, diğer nedenlerle zehirlenmelere göre yüksek bulundu ( $X^2 = 1447.8$ ,  $p < 0.0001$ ). İntihar girişimi sonucu zehirlenmelerin büyük çoğunluğu (% 45.6) 19-29 yaş grubundaydı ( $\chi^2 = 592.68$ ,  $p < 0.0001$ ). İntihar girişimi sonucu zehirlenmeler, kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ( $X^2 = 284.76$ ,  $p < 0.0001$ ) yüksekti (Tablo II,III).

#### Antidepresanlarla zehirlenmelerde klinik bulguların skoru ve arayan illerin dağılımı

Telefonla başvuru sırasında, antidepresan ilaçla zehirlenen hastaların % 78.7'sinde (6069) zehirlenme bulgusu yoktu. Zehirlenme ciddiyet skoruna göre olguların % 13.2'sinde hafif (1017), % 3.3'ünde orta (255), % 4.8'inde de (368) ağır zehirlenme bulguları vardı (Tablo IV).

DEÜTF ZDM'ni arayan iller sırasıyla İzmir (% 85.7), Aydın (% 2.8), Manisa (% 2.7) ve Muğla (% 1.7) idi. Aramaların çoğunun hastanelerden (% 97.9) ve hekimler (% 98.5) tarafından yapıldığı ve % 98.6 (7608)'sının akut zehirlenmeler olduğu saptandı.

#### Antidepresanlarla zehirlenmelerin mevsimlere göre dağılımı

Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin % 28.4'ü yaz, %

Tablo IV. Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde çocuk ve yetişkinlerde klinik belirti ve bulguların dağılımı

Klinik belirti ve bulgular	Çocuk		Yetişkin		Cinsiyeti bilinmeyen		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yok	2024	33.3	3993	65.8	52	0.9	6069	100.0
Hafif	318	31.3	698	68.6	1	0.1	1017	100.0
Orta	94	36.9	161	63.1			255	100.0
Ağır	130	35.3	238	64.7			368	100.0
<b>Toplam</b>	<b>2564</b>	<b>33.3</b>	<b>5090</b>	<b>66.0</b>	<b>53</b>	<b>0.7</b>	<b>7709</b>	<b>100.0</b>

Tablo V. Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin mevsimlere ve aylara göre dağılımı

Mevsim	Sayı	%	Ay	Sayı	%
Yaz	2186	28.4	Haziran	688	8.9
			Temmuz	745	9.7
			Ağustos	753	9.8
Sonbahar	1758	22.8	Eylül	629	8.2
			Ekim	593	7.7
			Kasım	536	6.9
			Aralık	531	6.9
Kış	1821	23.6	Ocak	679	8.8
			Şubat	611	7.9
			Mart	630	8.2
İlkbahar	1944	25.2	Nisan	632	8.2
			Mayıs	682	8.8
				7709	100.0

Tablo VI. Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin çocuk ve yetişkinlerde dağılımı

Antidepresan İlaçlar	Çocuk		Yetişkin		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Trisiklik Antidepresanlar	1003	56.5	1292	43.6	2295	48.5
Amitriptilin						
Opipramol	469	25.4	1213	41.0	1682	35.5
İmipramin						
Klomipramin	214	12.1	232	7.8	446	9.4
Diğerleri (Doksepin, trimipramin, Nortriptilin, dothiepin)	86	4.5	216	7.3	302	6.4
<b>Toplam</b>	2	0.1	8	0.3	10	0.2
	<b>1774</b>	<b>100.0</b>	<b>2961</b>	<b>100.0</b>	<b>4735</b>	<b>100.0</b>
<b>Selektif Serotonin Geri alım İnhibitörleri (SSGİ)</b>	203	34.9	443	27.3	646	29.3
Sertralin	142	24.5	373	22.9	515	23.3
Fluoksetin						
Sitalopram	126	21.7	288	17.7	414	18.8
Paroksetin						
Fluvoksamin	60	10.3	315	19.4	375	18.0
<b>Toplam</b>	50	8.6	207	12.7	257	11.6
	<b>581</b>	<b>100.0</b>	<b>1626</b>	<b>100.0</b>	<b>2207</b>	<b>100.0</b>
<b>Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)</b>	54		179		233	
Moklobemid						
<b>Heterosiklik Antidepresanlar</b>	92		284		376	
Mianserin	37.4		3.0		34.0	
Venlafaksin	54		258		312	
Mirtazepin	22.0		30.0		28.2	
Maprotilin	50		165		215	
Trazodon	20.3		19.2		19.4	
Nefazodon	30		75		105	
Bupropion	12.2		8.7		9.5	
<b>Toplam</b>	15		52		67	
<b>TOPLAM</b>	6.1		6.1		6.1	
	3		21		24	
	1.2		2.4		2.2	
	2		5		7	
	0.8		0.6		0.6	
	<b>346</b>		<b>860</b>		<b>1106</b>	
	<b>100.0</b>		<b>100.0</b>		<b>100.0</b>	
	<b>2755</b>		<b>5626</b>		<b>881</b>	

25.2'si ilkbahar, % 23.6'sı kış, % 22.8'i sonbahar aylarında bildirildi. Ağustos ve Temmuz ayları zehirlenmelerin (% 9.8 ve 9.7; sırasıyla) en sık gözlemlendiği aylar olarak saptandı (Tablo V).

#### Antidepresanlarla zehirlenmelerde ZDM'ne başvuru zamanı

Antidepresan ilaçlarla zehirlenen hastaların % 56.1'i zehirlenmeden sonraki ilk 2 saat içinde, % 29.5'i 2-6 saat içinde ZDM'ne danışıldı. Antidepresanlarla zehirlenmeden sonra DEÜTF ZDM'ne telefonla danışılma zamanına kadar geçen süre  $3.7 \pm 6.3$  saat olarak saptandı.

#### Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde, antidepresan ilaçların dağılımı

Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin % 57.1'ini Trisiklik Antidepresan (TSA, 4735), % 26.7'si Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ, 2209), % 13.4'ünü (1109) heterosiklik antidepresan ilaçlarla zehirlenmeler, % 2.8'ünü Monoamin Oksidaz İnhibitörü (MAOI) (233) ile zehirlenmeler oluşturdu. Olguların % 8.0'ında antidepresan ilaçlar ile eş zamanlı başka bir ilaç ya da zehirlenme etkeni alındığı bulundu.

TSA ilaçlar arasında en sık amitriptilin (% 48.5), opipramol (% 35.5) ve imipramin (% 9.4) zehirlenmeleri görüldü. SSGİ antidepresanlardan sertralin (% 29.3), fluoksetin (% 23.3) ve sitalopram (% 18.8) ile zehirlenmeler sıklıkla. Heterosiklik antidepresan ilaçlar grubunda ise en sık karşılaşılan zehirlenme etkenleri mianserin (% 34.0), venlafaksin (% 28.2) ve mirtazepin (% 19.4). MAOI ile olan zehirlenmelerin tümünde etken moklobemid (% 100.0) olarak bulundu. Çocukluk yaş grubunda, amitriptilin ile zehirlenmeler diğer antidepresanlarla zehirlenmelere göre anlamlı ölçüde yüksekti ( $X^2 = 167,36, p < 0.0001$ ) (Tablo VI).

#### Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde, alınan antidepresan miktarı ve önerilen tedavi yöntemleri

Antidepresan ilaçlarla zehirlenmiş hastaların % 0.6'sına mide yıkama (MY), % 26.0'ına aktif kömür (AK), % 30.0'ına mide yıkama ve aktif kömür (MY+AK), % 28.4'üne gözlem, kalanına da destek tedavi önerildi. Antidepresan ilaçla zehirlenmiş

Tablo VII. Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde alınan madde miktarına göre önerilen tedavilerin dağılımı.

Önerilen Tedavi	Alınan madde miktarı							
	Toksik		Nontoksik		Bilinmeyen		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Gözlem	692	17.5	903	52.9	596	28.9	2191	28.4
Mide yıkama (MY)	4	0.10	28	1.7	12	0.6	44	0.6
Aktif kömür (AK)	1275	32.4	267	15.6	466	22.6	2008	26.0
MY + AM	1440	36.6	285	16.7	587	2.4	2312	30.0
Diğer	528	13.4	224	13.1	402	19.5	1154	15.0
<b>Toplam</b>	<b>3939</b>	<b>100.0</b>	<b>1707</b>	<b>100.0</b>	<b>2063</b>	<b>100.0</b>	<b>7709</b>	<b>100.0</b>

olguların % 51.1'inde (3939) alım toksik, % 22.1'inde (1707) nontoksik ve % 26.8'inde (2063) bilinmeyen miktarda alındı. Toksik dozda antidepresan ilaçlarla zehirlenmiş hastalarda MY+AK önerisi anlamlı ölçüde yüksekti ( $X^2 = 165,4$ ,  $p < 0.0001$ ) (Tablo VII).

Zehir Danışma Merkezimiz tarafından ağır klinik bulguları olan ya da toksik dozda antidepresan ilaç aldığı bildirilen olgular geri arandı. Ulaşılan olguların biri dışında diğerleri sekelsiz iyileşti. Yalnızca 2.5 yaşında bir erkek çocuğun amitriptilin zehirlenmesine bağlı olarak öldüğü saptandı.

## TARTIŞMA

Depresyon sıklığı tüm dünyada ve Türkiye'de artış gösterirken, Dünya Sağlık Örgütü tarafından depresyonun, 2010 yılında dünya çapında gözlenen ikinci yaygın hastalık olacağı bildirilmektedir<sup>(7)</sup>. Antidepresan ilaçların kullanımı da depresyon görülme sıklığındaki artışla paralel olarak artmaktadır. Antidepresan ilaçlar, yüksek dozda alındığında ölümle sonuçlanan ciddi zehirlenmelere neden olabilen ve ülkemizde reçetesiz de satın alınabilen ilaçlardır. Antidepresan ilaçların yüksek dozda alınmalarına bağlı olarak merkezi sinir sistemi (MSS), solunum sistemi baskılanması ve kalp damar sisteminde toksik etkiler gözlenmektedir<sup>(3)</sup>.

ABD'de istemli ilaç alımına bağlı olarak yılda 30, 000 ölüm olduğu ve istemli ilaç alımlarının önlenemez ölüm nedenlerinden olduğu bildirilmektedir (8,9). Çalışmamızda 1993-2006 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezine (DEÜTF ZDM) bildirilen antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin demografik özellikleri, maruz kalınan antidepresan ilaçlar ve antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde önerilen tedavi yöntemleri değerlendirildi. Amerika Zehir Danışma Merkezi Birliği'nin 2005 yılı raporuna göre, antidepresanlarla zehirlenmelerin oranı, tüm zehirlenmeler içerisinde % 7.7, zehirlenmeye bağlı ölüm oranı ise % 0.3'tür. İngiltere'de antidepresan ilaç zehirlenmeleri, önemli morbidite nedeni olup, öldürücü ilaç zehirlenmelerinin ikinci nedenidir<sup>(10)</sup>. Yeni Zelanda'da zehirlenmeye bağlı 200 ölümden 41'inin antidepresan ilaçlarla zehirlenmelere bağlı olduğu<sup>(11)</sup>, Dresden Üniversite Hastanesi'ne ilaç zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların % 12.1'inin antidepresan ilaçlarla zehirlendiği bildirilmiştir<sup>(12)</sup>. Ülkemizde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi yetişkin Acil Servisi'ne başvuran 1098 zehirlenme olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, acil servise başvuran zehirlenme olgularının % 32'sinin antidepresanlarla

zehirlenmeler olduğu<sup>(13)</sup>, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran 489 zehirlenme olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada da, zehirlenmelerin % 9.6'sının TSA ilaç zehirlenmeleri olduğu bildirilmiştir<sup>(14)</sup>. İlaç ve Zehir Danışma Merkezimize bildirilen tüm zehirlenmelerin % 11.8'ini antidepresan ilaçlarla zehirlenmeler oluştururken, 1993-1995 yılları arasında Merkezimize bildirilmiş olan % 11.2'lik orana yakındır. Tüm ilaçlarla zehirlenmeler arasında antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin oranı değişmemiştir. Bu oran Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği tarafından bildirilen % 7.7'lik antidepresan ilaç zehirlenmesi oranından yüksektir. Bu oranın yüksek olması, ülkemizde antidepresan ilaçların eczanelerden reçetesiz olarak kolaylıkla alınabilmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, antidepresan ilaçlarla zehirlenenlerin büyük çoğunluğunu yetişkinlerin oluşturduğu, kadınların erkeklere göre yaklaşık 3 kat fazla oranda zehirlendiği ve özellikle intihar amaçlı antidepresan alımlarının 19-29 yaş arası kadınlarda anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı. Göksu ve arkadaşları da acil servise başvuran tüm zehirlenme olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında, zehirlenmelerin 16-25 yaş arasında en sık görüldüğünü ve intihar girişimi sonucu zehirlenmelerin kadınlarda daha sık görüldüğünü bulmuşlardır. Benzer şekilde Çukurova Üniversitesi Hastanesi ve Diyarbakır Üniversitesi Acil Servisi'ne bildirilen hastaların değerlendirildiği çalışmalarda da kadınlarda intihar amaçlı zehirlenmelerin sık olduğu gözlenmiştir<sup>(15,16)</sup>. Tüm zehirlenmelerin değerlendirildiği İspanya ve Finlandiya'da yapılan çalışmalarda ise kadın ve erkeklerde zehirlenmelere aynı sıklıkta rastlandığı ya da erkeklerin daha sık zehirlendiği saptanmıştır. Erkeklerde ölümle sonuçlanan intihar amaçlı zehirlenmelerin sık olduğu, kadınlarda ise daha az şiddetli intihar girişimi yöntemlerinin erkeklere göre daha sık olduğu bildirilmektedir<sup>(17,18)</sup>. Çalışmamızda altı yaşından küçük çocuklarda antidepresan zehirlenmeleri erkeklerde çoğunlukta iken diğer yaş gruplarında kadın olgular daha fazla oranda bulundu. Aynı şekilde çocukluk çağı zehirlenmelerinin araştırıldığı bir çalışmada, olguların cinsiyet dağılımları incelendiğinde, 10 yaşından küçüklerde erkeklerin, 10 yaşından büyüklerde ise kızların fazla olduğu belirtilmektedir<sup>(14)</sup>. Telefonla başvuru sırasında antidepresan ilaçlarla zehirlenen hastaların çoğunda zehirlenme bulgusu yoktu. Bildirilen antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde, maruz kalınan antidepresan miktarının çoğunlukla toksik olmasına karşın,

hastaların belirttikleri miktarda antidepresan ilaç almamaları ya da toksik miktarda alımlarda sağlık kuruluşuna erken başvuru ve müdahalenin erken uygulanmış olması hastaların çoğunun klinik bulgu olmaksızın izlenmesinin nedeni olabilir. Aramaların çoğu, ZDM'nin bölgesel olması nedeniyle özellikle İzmir ve çevresindeki illerdeki hastanelerden ve hekimler tarafından yapılmıştır. Merkezimiz özellikle sağlık personeline hizmet vermekte olduğundan bu beklenen bir sonuçtur.

İlaç ve Zehir Danışma Merkezimize danışılan olgulara önerilen aktif kömür (AK), mide yıkama (MY) ve AK uygulamaları birbirine yakın orandadır. MY uygulaması, yaşamı tehdit edici miktarda ilaç alımı olduğunda önerilen bir yöntem olup, etkililiğinin zamanla azaldığı, AK'ün TSA ilaçları bağladığı ve ne kadar erken uygulanırsa etkinliğinin o kadar fazla olduğu bildirilmektedir<sup>(19,20)</sup>. Bizim çalışmamızda da toksik dozda antidepresan ilaçla zehirlendiği bildirilen hastalarda MY+AK önerisi anlamlı ölçüde yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca tek başına AK önerilme oranı yüksek olup destek tedavi ve gözlem de diğer öneriler arasındadır.

DEÜTF ZDM'ne telefonla danışılma zamanına kadar geçen sürenin ortalaması  $3.7 \pm 6.3$  saattir. TSA ilaçların antikolinergik etkileri nedeniyle, emilimin ertelenerek bulguların geç ortaya çıkışı, ZDM'ye başvuru zamanının geç olmasının nedeni olabilir.

Antidepresan ilaçlarla zehirlenme olguları, en sık yaz aylarında Zehir Danışma Merkezimize bildirildi. Yaz aylarının ardından ilkbahar aylarında da zehirlenmelere sık rastlandığı saptandı. Araştırmaların çoğunda da ilaçlarla akut zehirlenmelere, ilkbahar ve yaz aylarında daha sık rastlandığı bildirilmektedir. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada, çocukluk çağı akut zehirlenmelerinin ilkbaharda (%33) diğer mevsimlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğu belirtilmektedir<sup>(14)</sup>. İstanbul Üniversitesi Hastanesine ve Diyarbakır Üniversite Hastanesine başvuran zehirlenme olgularının araştırıldığı çalışmalarda zehirlenmelerin yaz aylarında arttığı bulunmuştur. Yapılmış olan araştırmalarda psikotik hastalığı olanlarda yaz aylarında intihar yoluyla olan zehirlenmelerin sık olduğu bildirilmektedir.<sup>(21,22)</sup>

Çalışmamızda antidepresan ilaçlardan en sık sırasıyla TSA, SSGİ, heterosiklik antidepresan ilaçlar ve MAOI ile zehirlenmeler görüldü. Üniversitemiz yetişkin acil servisine yapılan antidepresan ilaçlarla zehirlenme başvuruların değerlendirildiği bir araştırmada da benzer bir dağılım gözlenmiş ve acil serviste opipramolün en sık karşılaşılan TSA ilaç olduğu bildirilmiştir<sup>(23)</sup>. Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde, TSA ilaçlardan amitriptilinin çocukluk çağında en sık karşılaşılan antidepresan ilaç olduğu bildirilmiştir<sup>(24)</sup>. İlaç ve Zehir Danışma Merkezimize

başvuran zehirlenme olguları içinde de amitriptilin çocukluk döneminde diğer antidepresan ilaçlara oranla daha yüksektir. Amitriptilinin draje şeklinde olup çocuklar tarafından şeker sanılarak yenilmesi, fiyatının ucuz olması nedeniyle kolaylıkla satın alınabilmesi ve çocukların kolayca ulaşabileceği yerlerde bulundurulması, amitriptilin zehirlenmelerinin çocukluk yaş grubunda artmasının nedeni olabilir. SSGİ grubu antidepresan ilaçların yüksek dozda alımlarında gözlenen zehirlenme bulguları daha hafiftir, ancak TSA ilaçlar, fiyatlarının ucuz olması nedeniyle halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

İntihar girişimi sonucu zehirlenmelerde, ilacın yanında başka bir ilaç ya da alkol alımına rastlanmaktadır. Çalışmamızda, ZDM'ne bildirilen antidepresan ilaçlarla birlikte başka bir ilaç ve alkol alma oranı % 8'dir. Aktaş ve arkadaşlarının çalışmasında da tüm zehirlenmelerin %11'inin eş zamanlı alkol alınmasıyla birlikte olduğu bildirilmektedir<sup>(13)</sup>.

İlaç ve Zehir Danışma Merkezimiz tarafından tüm olguların geri araması yapılamadığından, antidepresan ilaçlarla zehirlenen olguların sonuçlarına büyük oranda ulaşılamadı. Amitriptilin ile zehirlenen 2.5 yaşında bir erkek olgunun zehirlenme nedeniyle öldüğü öğrenildi.

## SONUÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezine (DEÜTF ZDM) bildirilen antidepresan ilaçlarla zehirlenme olgularının oranı, bildirilen tüm zehirlenme olguları arasında % 11.8'dir. Bu ilaçlar içerisinde en sık maruz kalınan antidepresan ilaç grubu Trisiklik Antidepresan ilaçlar ve bunlardan da amitriptilindir. Amitriptilinle zehirlenmeler, çocukluk yaş grubunda diğer antidepresan ilaçlara oranla anlamlı oranda yüksektir. İlaçların çocukların kolayca ulaşabileceği yerlerde bulunması, özellikle de amitriptilinin draje şeklinde olup çocuklar tarafından şeker sanılarak yenmesi, bu yaş grubunda amitriptilin ile olan zehirlenmelerin artmasının nedeni olabilir. DEÜTF ZDM'nin bölgesel bir Zehir Danışma Merkezi olarak hizmet vermesi nedeniyle çalışmamızın sonuçlarının, tüm Türkiye için genellenmesi uygun olmayıp, çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca, telefonla danışılan tüm zehirlenme olgularının sonuçlarına ulaşılamaması da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. İntihar amacıyla ilaç alınması önenebilir ölüm nedenlerinden biri olduğundan<sup>(8)</sup>, özellikle yüksek dozda alındığında ölümlerle sonlanan ciddi zehirlenmelere neden olabilen antidepresan zehirlenmelerinin yaygınlığının bilinmesi önemlidir. Özellikle de çok ucuz olan ve bağımlılık yapmayan amitriptilin içeren ilaçların eczanelerde reçetesiz olarak satılmasının engellenmesi, çocuklarda kaza, yetişkinlerde intihar girişimi sonucu zehirlenmelerin önlenmesinde yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Naranjo CA, Bremmer KE. Clinical pharmacology of serotonin-altering medication for decreasing alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 1993; 2:221-229.
2. Ferguson JM, Feighner JP. Fluoxetine induced weight loss in overweight non-depressed humans. *Int J Obesity* 1987; 11:163-170.
3. Liebelt EL, Francis PD. Cyclic Antidepressants. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Seventh Edition USA, The McGraw-Hill Companies, 2002; 847-873.
4. Lai M, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, Wruk KM. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Center's National Poisoning and Exposure Database. *Clin Tox* 2006; 44: 803-932.
5. Kalkan S, Tuncok Y, Güven H. İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen olgular. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1998; 12(3): 275-283.
6. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de GJ. Poisoning severity score; Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:205-13.
7. Walsh L. Improving the care of patients with symptoms of depression. *Nurs Times*, 2006 ; 14-20; 102 (7):28-30.
8. Kelly CB, Ansari T, Rafferty T, Stevensen M. Antidepressant prescribing and suicide rate in Northern Ireland. *Europ Psych* 2003; 18:325-328.
9. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(2):165-72.
10. Thanacoody HK, Thomas SH. Antidepressant poisoning. *Clin Med*. 2003; 3(2):114-8.
11. Reith D, Fountain J, Tilyard M, McDowell R. Antidepressant poisoning deaths in New Zealand for 2001. *N Z Med J*. 2003; 24;116(1184):646.
12. Schwarz UI, Ruder S, Krappweis J, Israel M, Kirch W. Epidemiology of attempted suicide using drugs. An inquiry from the Dresden University Clinic. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004; 30;129(31-32):1669-73.
13. Akkas M, Coskun F, Ulu N, Sivri B. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. *Vet Hum Toxicol*. 2004; 46 (4): 213-5.
14. Andiran N, Sarikayalar F. Pattern of poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *Turk. J. Pediatr*. 2004; 46(2) 147-52.
15. Guloglu C, Kara IH. Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency department in Diyarbakir, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24(2): 49-54.
16. Seydaoglu G, Satar S, Alparslan N. Frequency and mortality risk factors of acute adult poisoning in Adana, Turkey, 1997-2002. *MT Sinai J Med* 2005; 72(6): 393-401.
17. Burillo-Putze G, Munne P, Duenas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, Alonso J. Clinical Toxicology Working Group, Spanish Society of Emergency Medicine (SEMESTOX). National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med*. 2003 ;10(2):101-4.
18. Lapatto-Reiniluoto O, Kivistö KT, Pohjola-Sintonen S, Luomanmaki K, Neuvonen PJ. A prospective study of acute poisonings in Finnish hospital patients. *Hum Exp Toxicol*. 1998; 17(6):307-11.
19. Woolf AD, Erdman AR, Nelson NS, Caravati EM, Coughlin DJ, Booze LL, Wax PM, Manoguerra AS, Scharman EJ, Olson KR, Chyka PA, Christianson G, Troutman WG. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence based consensus guideline for-out-of hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(3):203-33.
20. Vale JA. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(7):711-9.
21. Tufekci IB, Curgunlu A, Sirin F. Characteristic of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in İstanbul. *Hum Exp Toxicol*. 2004; 23(7):347-51.
22. Doganay Z, Sunter AT, Guz H et al. Climatic and diurnal variation in suicide attempts in the ED. *Am J Emerg Med* 2003; 21(4):271-5.
23. Unverir P, Atilla R, Karcioğlu O, Topacoglu H, Demiral Y, Tuncok Y. A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience. *Hum Exp Toxicol*. 2006; 25(10):605-12.
24. Uzunosmanoğlu E, Mutlu B, Dağdemir A, Özkaya O, Bek K, Açıkgöz Y, Baysal K. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi çocuk acil polikliniğine başvuran amitriptilin zehirlenmelerinin değerlendirilmesi. <http://www.millipediatri.org.tr/bildiriler>.