

ACİL TIPTA SIK KARŞILAŞILAN TOKSİKOLOJİ VAKA MODELLERİ

4 BÖLÜM

Abdurrahman YILMAZ

GİRİŞ

Yanlışlıkla veya kasıtlı olarak veya aşırı dozda ilaç kullanımına bağlı zehirlenmeler, dünya genelinde toplam mortalite , morbidite ve sağlık harcamaları için önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır¹. Herhangi bir kimyasal, fiziksel veya organik madde sindirildiğinde, bulunduğu, emildiğinde veya enjekte edildiğinde; küçük miktarlarda bile kimyasal etkileri ile yapılara zarar verebiliyor ve fonksiyonları bozabiliyorsa, bu maddeye zehir, olaya ise zehirlenme denilmektedir². Paracelsus'un ilk kez tanımsal olarak dile getirdiği "her madde zehir özelliği gösterebilir ancak ilaç ile zehri birbirinden ayıran dozudur" tanımı ile aslında birçok maddenin toksik özellik taşıyabileceği anlaşılmaktadır³. Toksikoloji bir bilimdir. Zehirlerde tıp bilimlerinin, toksikolojinin ve teknolojinin gelişmesini sağlamıştır⁶. Yetişkinler arasında Amerikan Zehir Kontrol Merkezi (AAPCC) en sık zehirlenmenin analjeziklerle (yüzde 11,6), yatıştırıcı ve sakinleştiricilerle (yüzde 10,1) ve antidepresanlardan (6,7) kaynaklandığını bildirmiştir⁴. Yine Karbon monoksit (CO) ise zehirlenmeye bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır⁵. Temizlik malzemeleri, pestisidler, alkol ve besinlerde önemli yer tutmaktadırlar⁴. Bütün bu özellikleri nedeniyle zehirlenmeler konusunda çalışmalar

artarak devam etmektedir. Bu bölümde acil serviste sık karşılaştığımız zehirlenme vakaları ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında kullanılan deneysel modelleri inceleyeceğiz.

Toksik Maddelerin Fizyolojik Etkileri

Hemen her maddenin toksik potansiyeli nedeniyle bunların her birinin vücuttaki olası metabolizması hakkında fikir yürütmek zordur, fakat hakkında en fazla bilinenler yine de ilaçların farmakokinetiğidir⁶. Farmakokinetik ilaçların farklı yerlerdeki biyolojik membranlardan geçişlerini yani absorpsiyonunu dağılımını ve eliminasyonunu inceler⁶. Biyolojik membranlardan ilaçlar başlıca 4 mekanizma ile geçerler. Pasif difüzyon, Aktif transport, kolaylaştırılmış transport, endositoz/pinositoz. Absorpsiyon uygulandıkları yerden veya maruz kalınan yerden ilk biyolojik bariyerleri aşarak kan veya lenf dolaşımına geçmeleridir. Absorpsiyonda maddenin özellikleri de çok önemlidir. Molekülün lipofilikliği, büyüklüğü, iyonizasyonu, konsantrasyonu ve birlikte kullanılan ilaçlarla etkileşimi çok önemlidir. Ayrıca absorbe edilen yerdeki kan akımının hızı yüzeyin genişliği ve geçirgenliği de önemli faktörlerdir. Absorpsiyondan sonra bu ilaçlar veya toksinler vücutta dağılırlar. Bazıları plazma proteinlerine bağlanırlar bazıları ise sekestre olarak redistribüsyona uğrarlar. Bu

amipriptilin zehirlenmesinde antidot tedavi olarak *in vivo* kardiyovasküler etkilerini incelemişler. Ratlar gruplara ayrıldıktan sonra intraperitoneal urethane/cloralose(500mg/kg-50mg/kg) verilerek anestezi sağlanmış. Trakeotomi açılarak hava yolu kontrolü sağlanmış. Sağ karotis arter kanule edilerek devamlı arteriel kan basıncı ölçümü, sol femoral ven ya da sol juguler ven kanule edilerek ilaç uygulaması sağlanmış.15 dk stabilizasyondan sonra EKG elektrodları yerleştirilerek kayıt altına alınmış. OAB, kalp hızı, QRS süresi, QT intervali hesaplanmış. OAB 100 mmHg altında olan ratlar çalışmadan çıkartılmış³⁰. Amipriptilin bazal OAB %50 düşene kadar infüze edilmiş. Düşük doz veya yüksek doz HPBCD tedavisi uygulanarak 60 dakika monitörize edilmiş. Kardiyak etkiler histopatolojik ve histokimyasal olarak incelenmiştir²⁴.

Paksu ve arkadaşları ciddi amipriptilin zehirlenmesinde ampirik hipertonic salin yada sodyum bikarbonat tedavisinin kardiyotoksitesine üzerine etkilerini araştırmışlar. 36 rat 6'lı gruplara ayrılarak intraperitoneal ketamin ile anestezi altına alınmış. Kardiyak monitorizasyonu yapıp EKG paametreleri kayıt altına alınmış. 50 mg/kg dozunda amipriptilin tosisite için intraperitoneal uygulanmış. 5 dk içinde hipertonic salin 6 ml/kg ve 3 ml/kg dozunda sodyum bikarbonat uygulanmış.60 dk sonra EKG kayıtları alınmış. Tüm EKG'ler kardiyologlar tarafından değerlendirilmiş. QRS süresi,QT mesafesi R-R mesafesi ve 60.dk sonunda serum elektrolit düzeylerine bakılarak istatistiksel değerlendirmeleri yapılmış.

TAD zehirlenmelerinde hayvan modellerinde genelde ratlar tercih edilirken. Serum elektrolit analizleri ve kardiyotoksitesine üzerine çalışmalar yoğunlaştırılmış. Histokimyasal ve patolojik incelemeler için de Kardiyak Kc ve Böbrek örneklemeleri yapılarak çalışmalar değerlendirilmişler²⁵.

Sonuç

Toksikoloji hayvan çalışmalarında en yaygın kullanılan hayvan sıçanlardır. Diğer hayvan modelleri de kullanılır, ancak sıçan modelinin ma-

liyet-fayda oranı diğerlerine göre daha fazladır. Sonuç olarak hayvan seçiminde dikkatli olunması, ağırlık, yaş ve cinsiyet bakımından uygun hayvan seçimi, fayda maliyet oranının iyi değerlendirilmesi, bakım ve beslenme şartlarının uygun olması hayvan etik kurul onayının alınması. Mümkün olan en az hayvanla çalışmanın planlanması ve modellemenin buna göre yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. McCaig LE, Burt CW. Poisoning-related visits to emergency departments in the United States, 1993-1996. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37:817.
2. Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ. The approach to the patient with an unknown overdose. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25(2):249-vii. doi:10.1016/j.emc.2007.02.004
3. Rendell M, McGrane D, Cuesta M. Fatal compulsive water drinking. *JAMA.* 1978; 240:2557-59.
4. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2017; 55:1072.
5. Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:596.
6. Acilde Klinik Toksikoloji S.Satar. *Clinical Toxicology in Emergency.* Nobel Kitabevi, 2009.
7. Igami K, Shimojo Y, Ito H, Miyazaki T, Kashiwada Y. Hepatoprotective effect of fermented ginseng and its major constituent compound K in a rat model of paracetamol (acetaminophen)-induced liver injury. *J Pharm Pharmacol.* 2015;67(4):565-572. doi:10.1111/jphp.12342
8. Güvenç M, Cellat M, Gökçek İ, et al. Nobiletin attenuates acetaminophen-induced hepatorenal toxicity in rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2020;34(2):e22427. doi:10.1002/jbt.22427
9. Motawi TK, Ahmed SA, El-Boghdady NA, Metwally NS, Nasr NN. Protective effects of betanin against paracetamol and diclofenac induced neurotoxicity and endocrine disruption in rats. *Biomarkers.* 2019;24(7):645-651. doi:10.1080/1354750X.2019.1642958
10. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sango K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(1):1-27. doi:10.3109/15563650903544124
11. Harvey M, Cave G. Lipid emulsion in local anesthetic toxicity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(5):632-638. doi:10.1097/ACO.0000000000000498
12. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med.* 2006;13(2):134-139. doi:10.1197/j.

aem.2005.08.016

13. Doecker B, Healy W, Cortez E, Adkins EJ. High-dose insulin and intravenous lipid emulsion therapy for cardiogenic shock induced by intentional calcium-channel blocker and Beta-blocker overdose: a case series. *J Emerg Med* 2014; 46:486.
14. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008; 51:412.
15. Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning(). *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54:899.
16. Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. *BMJ* 2004; 328:42.
17. Bird SB, Gaspari RJ, Lee WJ, Dickson EW. Diphenhydramine as a protective agent in a rat model of acute, lethal organophosphate poisoning. *Acad Emerg Med*. 2002;9(12):1369–1372. doi:10.1111/j.1553-2712.2002.tb01604.x
18. Mercurio-Zappala M, Hack JB, Salvador A, Hoffman RS. Pralidoxime in carbaryl poisoning: an animal model. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(2):125–129. doi:10.1177/0960327107070849
19. Liebelt EL. Chapter 73: Cyclic antidepressants. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed, Nelson LS (Ed), McGraw-Hill, New York 2011.
20. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J* 2001; 18:236.
21. Jarvis MR. Clinical pharmacokinetics of tricyclic antidepressant overdose. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27:541.
22. Shannon M, Merola J, Lovejoy FH Jr. Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1988; 6:439.
23. Goldberg RJ, Capone RJ, Hunt JD. Cardiac complications following tricyclic antidepressant overdose. Issues for monitoring policy. *JAMA* 1985; 254:1772.
24. Aydin B, Hocaoglu N, Micili SC, Ergur BU, Kalkan S. Effects of 2-Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin on Cardiovascular Signs of Amitriptyline Poisoning in a Rat Model. *Cardiovasc Toxicol*. 2016;16(4):374–380. doi:10.1007/s12012-015-9349-4
25. Paksu MS, Zengin H, Ilkaya F, et al. Can empirical hypertonic saline or sodium bicarbonate treatment prevent the development of cardiotoxicity during serious amitriptyline poisoning? Experimental research. *Cardiovasc J Afr*. 2015;26(3):134–139. doi:10.5830/CVJA-2015-014