

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTE OLASILIĞI BULUNAN  
BAZI İLAÇLAR İLE ZEHİRLENMELERİN  
BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

**Doç. Dr. M. Evvah KARAKILIÇ**

**Farmasötik Toksikoloji Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2014**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTE OLASILIĞI BULUNAN  
BAZI İLAÇLAR İLE ZEHİRLENMELERİN  
BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

**Doç. Dr. M. Evvah KARAKILIÇ**


**Farmasötik Toksikoloji Programı  
DOKTORA TEZİ**


**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Aylin Gürbay**


**ANKARA  
2014**


Anabilim Dalı : **Farmasötik Toksikoloji**  
Program : **Farmasötik Toksikoloji**  
Tez Başlığı : **KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTE OLASILIĞI BULUNAN BAZI İLAÇLAR İLE ZEHİRLENMELERİN BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİT DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**  
Öğrenci Adı-Soyadı : **Muhammet Evvah KARAKILIÇ**  
Savunma Sınavı Tarihi : **05.02.2014**


Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: **Prof.Dr.Gönül ŞAHİN**   
**Yakınodoğu Ü. Eczacılık Fakültesi**

Tez danışmanı: **Prof.Dr.Aylin GÜRBAY**   
**Hacettepe Ü. Eczacılık Fakültesi**


Üye: **Prof.Dr.Hilal ÖZGÜNEŞ**   
**Hacettepe Ü. Eczacılık Fakültesi**

Üye: **Prof.Dr.Nurşen BAŞARAN**   
**Hacettepe Ü. Eczacılık Fakültesi**

Üye: **Prof.Dr.Belma GÜMÜŞEL**   
**Hacettepe Ü. Eczacılık Fakültesi**

#### ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

  
Prof.Dr. Ersin FADILLOĞLU  
Müdür

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Prof. Dr. Aylin Gürbay'a, çalışmanın her aşamasında yön vermiş ve kılavuzluk etmiş olduğu için,

Toksikoloji doktorası yapabilmem için benden desteğini esirgemeyen, doktora programına başlamamda bana kılavuzluk eden ve programın her aşamasında bana yön veren Prof. Dr. Gönül Şahin'e, Toksikoloji eğitiminde bana gerekli çalışma ortamını sağlayan ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Nurşen Başaran'a ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Belma Gümüşel'e

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan ve benim yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve diğer personelimize,

Çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan Uzm. Dr. Fatih Büyükcem'a ve tüm Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisinde çalışan uzman, asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca benim bugünlere ulaşmamda desteklerini hiç esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayat arkadaşım, sevgilim ve eşim İlknur'a, oğlum Celalcan, kızım Nehir ve Yağmur Karakılıç'a

Bana zaman ayırdıkları için çalışmaya katılan tüm gönüllü hastalarıma ve hasta yakınlarına, içtenlikle teşekkür ederim.

**Doç. Dr. M. Evvah KARAKILIÇ**

## ÖZET

**Karakılıç, M. E. Kardiyovasküler Toksikite Olasılığı Bulunan Bazı İlaçlar ile Zehirlenmelerin Beyin Natriüretik Peptid Düzeyi ile İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Doktora Tezi, Ankara, 2014.** Günümüzde zehirlenme nedeni ile acil servislere başvurular mortalite ve morbidite açısından halen önemini korumaktadır. Bu zehirlenmeler arasında özellikle kardiyovasküler tutulumu olan olgular daha yakın takip gerektirmektedir. Beyin Natriüretik Peptid (BNP), son yıllarda kardiyak işlev bozukluklarının duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve BNP düzeylerinin ölçümü, kardiyak işlevler hakkında kısa sürede önemli bilgi sağlamaktadır. Bu çalışmada, kardiyotoksik ilaçlar ile zehirlenme sonucu oluşan kardiyak işlev bozukluğunun belirlenmesi amacıyla, plazma BNP düzeyi ile zehirlenmenin ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi yoluyla araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya alınan 44 hastanın 20'si erkek (% 45,5), 24'ü (% 54,5) kadın hastalardan oluşmuştur. 35 (% 79,5) hasta TSA, 5 (% 11,4) hasta  $\beta$ -blokör, 4 (% 9,1) hasta kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenme sonucu acil servise başvurmuşlardır. BNP düzeyi eşik değerinin üzerinde veya altında olan hastalar karşılaştırıldığında, BNP düzeyi yüksek hastalarda hipotansiyon oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve yoğun bakım ünitesine yatış gereksiniminin önemli ölçüde büyük olduğu bulunmuştur. Hastalar EKG'leri dikkate alınarak değerlendirildiğinde, BNP düzeyi ile PR mesafesi veya QTc mesafesi arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamıştır. Ancak BNP düzeyi yüksek olan hastalarda ventrikül kasılmasının bir göstergesi olan QRS mesafesinde önemli bir uzama belirlenmiştir. Sonuç olarak, kardiyotoksik ilaç zehirlenmelerinde, plazma BNP düzeyi yüksek olan hastalarda, hipotansiyon ve EKG'de QRS genişlemesi saptanmıştır. Ek olarak, yoğun bakım ünitesine kabul oranının BNP düzeyleri eşik değerinin üzerinde olan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu veriler dikkate alındığında, kardiyotoksik ilaçlar ile zehirlenen hastalarda, plazma BNP düzeyi ölçümünün kardiyak tutulumun bir göstergesi olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Zehirlenmeler, Beyin Natriüretik Peptid (BNP), kardiyotoksikite, trisiklik antidepressanlar, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri.

## ABSTRACT

**Karakılıç, M. E. The Relationship between Brain Natriuretic Peptide Level and Poisoned by Some Drugs with Cardiovascular Toxicity Risk. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Pharmaceutical Toxicology Thesis, Ankara, 2014.** Nowadays, referrals to emergency departments due to intoxication remains to be important in terms of mortality and morbidity. Among these intoxications, cases with cardiac involvement should be closely monitored. Brain Natriuretic Peptide (BNP) is considered as a sensitive marker of cardiac dysfunction at recent years and, measurement of BNP levels provides considerable information about cardiac functions in a short time. In the present study, it is aimed to evaluate the relationship between plasma BNP level and severity of intoxication in order to identify cardiac dysfunction caused by intoxication with cardiotoxic agents. 44 patients included in the study, 20 (45.4%) of them were male, 24 (54.5%) of them were women. 35 patients (79.5%) with TSA, 5 patients (11.4%) with  $\beta$  blocker and 4 patients (9.1%) with calcium channel blocker intoxications were admitted to the emergency department. When patients with BNP levels above or below of cut-off value were compared, it was found that hypotension rate was significantly higher and need for intensive care unit admission was significantly greater in patients with high BNP levels. When patients were considered regarding their ECG, no statistically significant relationship was found between BNP level and PR or QTc interval. However, a significant prolongation was detected in QRS interval in patients with high BNP levels, which is an indicator of ventricle contraction. As a conclusion, in cardiotoxic drugs intoxication, hypotension and widening in QRS on ECG were found in patients with high plasma BNP levels. In addition, intensive care unit admission ratio was found higher in patients with BNP level was above cut-off value. Regarding all these data, measurement of plasma BNP level could be used as a marker of cardiac involvement in patients intoxicated with cardiotoxic drugs.

**Key Words:** Poisoning, Brain Natriuretic Peptide (BNP), cardiotoxicity, tricyclic antidepressants, beta blockers, calcium channel blockers.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
ŞEKİLLER .....	xi
TABLOLAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Natriüretik Peptidler.....	4
2.1.1. Atriyal Natriüretik Peptid.....	5
2.1.2. Beyin Natriüretik Peptid .....	6
2.1.3. C-tip Natriüretik Peptid.....	10
2.1.4. D-tip Natriüretik Peptid .....	11
2.1.5. Diğer Natriüretik Peptidler.....	12
2.2. Kardiyovasküler Toksikite Meydana Getirme Olasılığı Bulunan Bazı İlaçlar.....	14
2.2.1. Trisiklik Antidepresanlar .....	14
2.2.1. Beta Blokör Ajanlar .....	30
2.2.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri .....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler .....	53
3.1.1. Kullanılan Malzemeler.....	53
3.1.2. Kullanılan Gereçler .....	53
3.2. Hastaların Seçimi.....	54
3.2.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri .....	54
3.2.2. Çalışmaya Kabul Edilmeme Kriterleri.....	54

3.3. Çalışma Planı.....	55
3.3.1. Triage BNP Kiti'nin Çalışma Yönteminin Esası.....	56
3.3.2. Triage BNP Kiti İçin Örnek Toplanması ve Hazırlanması.....	57
3.3.3. Glasgow Koma Skalası puanlarının hesaplanması.....	57
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	58
3.5. Etik Kurul Onayı.....	59
4. BULGULAR.....	60
4.1. Hasta Verileri.....	60
4.2. Demografik Bulgular.....	60
4.3. Hastaların Plazma BNP Düzeylerine Ait Bulgular.....	63
4.4. Hastaların Kan Basıncı Bulguları.....	65
4.5. Hastaların EKG Bulguları.....	67
4.6. Hastaların Glasgow Koma Skalası Puanlarına Ait Bulgular.....	72
4.7. Hastaların İlaç-BNP Zamanına Ait Bulgular.....	73
4.8. Hastaların Takip Edildiği Klinik, Kan Basıncı ve EKG Bulguları ile Plazma BNP Düzeyinin Karşılaştırılmasına Ait Bulgular.....	74
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	82
7. KAYNAKLAR.....	84
EK 1. HASTA FORMU.....	104
ETİK KURUL İZİNİ.....	105



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ANP	: Atriyal natriüretik peptid
A-V nod	: Atriyoventriküler nod
BNP	: Beyin natriüretik peptid
BUN	: Kan üre azotu (blood urea nitrogen)
cGMP	: Siklik 3', 5'-guanozin monofosfat
CNP	: C-tipi natriüretik peptid
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DNP	: Dendroapsis natriüretik peptid
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Amerikan Besin ve Gıda Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
GKS	: Glaskow Koma Skalası
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein)
i.v.	: İntravenöz
KKB	: Kalsiyum kanal blokörü
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein)
ms	: Milisaniye

NP	: Natriüretik Peptit
NPA	: Natriüretik Peptit Almacı
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
pg/mL	: Pikogram/mililitre
REM	: Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movement)
sa	: Saat
SİT	: Sitokrom
SKB	: Sistolik kan basıncı
TA	: Arter basıncı
TSA	: Trisiklik antidepresan
Ü/kg	: Ünite/kilogram
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein (very low density lipoprotein)
VNP	: Vazonatrin Natriüretik Peptit
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
$\beta$ -blokör	: Beta blokör
$\mu$ g/kg	: Mikrogram/kilogram

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	İnsan atriyal, B-tip ve C-tip natriüretik peptidlerin şematik gösterimi ....	5
Şekil 2.2.	BNP'nin fizyolojik etkileri. ....	8
Şekil 2.3.	DNP'nin yapısı ve aminoasit dizilişi.....	12
Şekil 2.4.	İnsan ANP (h-ANP), insan CNP (h-CNP), VNP ve ..... AC-NP'nin yapıları ile aminoasit dizilimleri .....	13 13
Şekil 2.5.	CNP ve CD-NP'nin yapıları ile aminoasit dizilimleri.....	14
Şekil 2.6.	Trisiklik antidepresanların kimyasal yapıları .....	18
Şekil 2.7.	EKG'nin şematik olarak gösterilmesi .....	26
Şekil 2.8.	Bazı beta blokörlerin yapısal formülleri .....	31
Şekil 2.9.	Bazı kalsiyum kanal blokörlerinin kimyasal yapıları.....	45
Şekil 4.1.	Hastaların cinsiyetlerine göre yaşlarının dağılımı.....	60
Şekil 4.2.	Hastaların plazma BNP değerlerinin dağılımı .....	63
Şekil 4.3.	Hastaların aldıkları ilaç gruplarına göre plazma BNP değerleri .....	64
Şekil 4.4.	Hastaların sistolik basınç değerlerinin dağılımı.....	65
Şekil 4.5.	Hastaların diyastolik basınç değerlerinin dağılımı.....	66
Şekil 4.6.	Hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri dağılımı.....	66
Şekil 4.7.	Hasta EKG'lerinde PR aralığı dağılımı .....	68
Şekil 4.8.	Hasta EKG'lerinde QRS uzunluklarının dağılımı.....	69
Şekil 4.9.	Hasta EKG'lerinde QTc uzunluklarının dağılımı .....	70
Şekil 4.10.	Hasta EKG'lerinde kalp atım sayılarının dağılımı .....	71
Şekil 4.11.	İlaç-BNP Zamanı dağılımı.....	73

## TABLOLAR

Tablo 2.1.	Ortadaki heterosiklik halkanın yapısına göre trisiklik antidepresanların alt grupları.....	17
Tablo 2.2.	TSA zehirlenmelerinde görülen klinik bulgular.....	23
Tablo 2.3.	Türkiye’de en sık görülen TSA zehirlenmelerine neden olan ilaçlar ile bu ilaçların yarılanma ömrleri ve günlük dozları. ....	24
Tablo 2.4.	Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde tedavi yaklaşımı .....	29
Tablo 2.5.	Bazı önemli beta blokörlerin farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri .....	33
Tablo 2.6.	Beta blokör zehirlenmelerinde tedavi yaklaşımı .....	39
Tablo 2.7.	Kalsiyum kanal blokörlerinin sınıflandırılması ve bazı ilaç örnekleri.....	44
Tablo 2.8.	Kalsiyum kanal blokör zehirlenmelerinde yüksek doz insülin tedavisi .....	52
Tablo 3.1.	Glasgow Koma Skalası puanları. ....	58
Tablo 4.1.	Hastaların cinsiyet, yaş, BNP düzeyi, tansiyon değerleri ve Glasgow Koma Skalası puanları. ....	61
Tablo 4.2.	Hastaların EKG verileri, kalp atım sayısı, kullandığı ilaçlar, İlaç-BNP Zamanı ve takip edildiği kliniğe ait veriler.....	62
Tablo 4.3.	Hastaların aldığı ilaçlar ile tansiyon, BNP düzeyi ve EKG bulguları arasındaki ilişki. ....	67
Tablo 4.4.	Hastaların zehirlendiği ilaçlara göre GKS puanları. ....	72
Tablo 4.5.	Hastaların Plazma BNP değerleri ile tansiyon ve EKG bulguları arasındaki ilişki. ....	75

## 1. GİRİŞ

Toksikoloji genel bir anlatımla ksenobiyotiklerin ters etkilerini inceleyen bir bilim olarak tanımlanmıştır (1). Toksikolojinin birçok alt dalı arasında tanımlanan klinik toksikoloji ise tedavi eden, düzenleyen, iyileştiren veya hastalıkları önleyen ajanların toksik etkileri veya ilaçların bir seferde oluşturdukları etkileri ile ilgilenen bir disiplindir. Daha özgür bir tanımda, sadece tedavi edici ajanların toksik etkilerini kapsayan bir alan olmayıp aynı zamanda, tedavide kullanılmayan diğer kimyasalların etkilerini de kapsamaktadır (2). Bu etkiler sonucu ortaya çıkan zehirlenme, etkilenen kişinin normal çalışan fizyolojisi üzerine hasar oluşturan hücresel düzeyde travmaya benzetilmiştir (3, 4). Ciddi zehirlenmelerde ise hücresel bir almaç, iyon kanalı, organel veya kritik organ sistemleri ile ilişkili kimyasal bir yolağın, yaşamı desteklemeyecek şekilde işlevi/işlevleri değişir (3).

Zehirlenme nedeni ile hastaneye başvurular en sık acil servise olmaktadır. Ülkemizde yapılan bir araştırmada zehirlenme nedeni ile acil servise başvuran hasta sayısının, acil servise yapılan tüm başvurular arasında yaklaşık olarak % 1 (% 0,97) oranında olduğu bildirilmektedir (5). Yapılan başvurular incelendiğinde ise, zehirlenme olguları çocuklar arasında en fazla 0-6 yaş grubunda, yetişkinler arasında ise 17-25 yaş arasında görülmektedir (5). Zehirlenme nedenleri arasında ise en sık ilaçlar tespit edilmektedir (5). Zehirlenmeye neden olan ilaçlar arasında en üst sıralarda analjezikler, antidepresanlar, antibiyotikler ve kardiyovasküler sistem üzerine etkili ilaçlar yer almaktadır (6, 7).

Zehirlenmelerde, gastrointestinal, santral sinir sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler, göz, cilt ve mukozalar gibi organ tutulumları görülmektedir (8). Gastrointestinal sistemin etkilenmesi sonucu bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi bulgular görülürken, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemin etkilenmesi sonucu bilinç değişikliği, taşikardi/bradikardi ya da hipertansiyon/ hipotansiyon gibi bulgular görülebilmektedir (8).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkili ilaçlarla olan zehirlenmelerde kan basıncı ve kalp atım sayısındaki değişiklikler kolaylıkla ortaya konabilirken, kalbin

etkilenme derecesi, klinik bulguların varlığı ve EKG'deki değişikliklerle ortaya konabilmektedir.

Bazen hastada kalp etkilenmesine rağmen beklenen klinik bulgular, hemen görülmeyebilir. EKG'deki minimal değişiklikler, eğer hastanın bazal EKG'si yoksa kolaylıkla fark edilmeyebilir. Bu gibi durumlarda kalbin etkilenme derecesini ortaya koyabilecek ilave kardiyak görüntüleme metotlarına ya da farklı biyogöstergelere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde kalpte oksijenlemenin bozulması sonucu ortaya çıkan iskeminin tespitine yönelik birçok biyogösterge bulunmaktadır. Ancak kalpte işlev bozukluğunu gösteren kısıtlı sayıda biyogösterge bulunmaktadır. İşlev bozukluğunu ortaya koyabilen biyogöstergeler arasında en sık kullanılanı natriüretik peptidlerdir. Kalpte oluşan işlev bozukluğu sonucunda kalpten birçok natriüretik peptid salınmasına rağmen bunlar arasında en hassas ve güncel olanı Beyin Natriüretik Peptid (BNP) (9).

Beyin Natriüretik Peptid, volüm değişikliği başta olmak üzere kalpte bir çok işlev değişikliklerinde rol oynayan bir nörohormondur. Kalbin işlev bozukluğunun duyarlı bir göstergesidir ve işlev bozukluğunun derecesine göre kan BNP düzeyi değişmektedir. Literatürde kardiyak işlev bozukluğunun göstergesi olarak BNP'nin sınır yükseklik değeri 100 pg/mL kabul edilmektedir (10-13). plazma BNP düzeyinin kardiyak etkiler sonucu yükselmesine yönelik yapılan çalışmalarda, pulmoner hastalıklara bağlı sağ ventrikül yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, kalpteki ritim bozuklukları, akut koroner sendrom, kalpteki inflamatuvar hastalıklar, restriktif miyokardit, konstriktif perikardit, kardiyojenik bayılma, konjenital kalp hastalıkları ve kardiyak amiloidoz gibi kalbi tutan birçok hastalık ile karaciğer sirozu gibi bazı kronik hastalıklarda da plazma BNP değerinin artış gösterdiği tespit edilmiştir (13-15).

Bazı zehirlenmelerde, mortalite ve morbidite açısından en sık karşılaşılan problem, kardiyovasküler sistemin etkilenmesi sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Kardiyotoksik ilaçlar, miyokardın kontraktilesini, yüksek dozda alındıkları takdirde, azaltırlar. Kalp yetmezliği olan hastalarda yetmezliği arttırabilirler. Bu gibi etkilerin kolaylıkla belirlenmesi, zehirlenmenin ciddiyetinin anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır. Literatürde, birçok hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan

kardiyak etkilerin belirlenmesinde plazma BNP düzeylerinin kullanılması ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (16). Ancak zehirlenmelere bağlı olarak meydana gelen kardiyak etkilerin belirlenmesi amacıyla plazma BNP ölçümünün kullanılmasına yönelik yapılmış kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (17, 18).

Bu tez kapsamında, kardiyotoksik ilaç zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda, bu ilaçların kalp işlevleri üzerine olan etkileri sonucu plazma BNP düzeyindeki değişikliğin tespiti, hangi grup kardiyotoksik ilacın plazma BNP düzeyini daha fazla yükselttiğinin tespiti ve plazma BNP düzeyi ile zehirlenmenin ciddiyeti arasındaki ilişkinin prospektif bir çalışma ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler (NP), esas olarak kan volüm ve (kan) basıncının düzenlenmesi yolu ile kardiyovasküler homeostazda belirgin bir rol oynayan kardiyak ve vasküler kaynaklı bileşiklerdir (19). İnsan vücudunda natriürezis düzenleyici etkiye sahip vazopresin ve renin-anjiyotensin-aldesteron gibi sistemlerin tanımlanmasından yıllar sonra, 1956'da, elektron mikroskopi çalışmaları ile kobay atriyumunda endokrin salgılayan granüller tanımlanmıştır (20-22). 1981 yılında Bold ve ark.'ları (23), atriyal miyokardiyal ekstrelerin sıçanlara enjeksiyonu ile natriürezisin indüklenebileceğini ve bunu takiben kan basıncında bir azalma meydana geldiğini göstermişlerdir (23). Bu sonuç, 1983 yılında tanımlanan ve atriyal natriüretik peptid (ANP) adı verilen bir hormonun varlığının göstergesi olarak ileri sürülmüştür (19, 24).

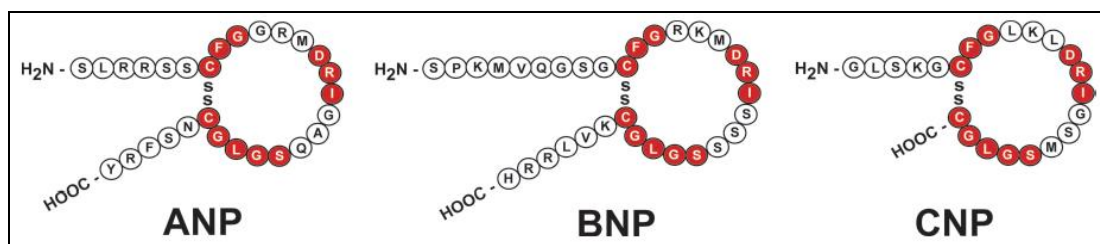
Natriüretik peptid ailesinin keşfi, modern kardiyovasküler fizyolojide natriürezisin düzenlenmesinde, kalp ve böbrekler arasında doğrudan bir ilişkinin gösterilmesi açısından büyük bir buluş olarak tanımlanmıştır (20). Vazopressin ve renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi ile birlikte natriüretik peptidler, kardiyovasküler sistemin nöroendokrin düzenlenmesinin günümüzdeki şekli ile anlaşılmasında anahtar peptidler olarak rol oynamaktadırlar (20).

Natriüretik peptidler, atriyal, beyin ve C-tip natriüretik peptidler (sırasıyla, ANP, BNP, CNP) ile yakın yıllarda keşfedilen dendroapsis natriüretik peptid (DNP)'den oluşurlar ve esas olarak natriüretik, diüretik, damar genişletici/açıcı ve antimitojenik yanıtlara aracılık ederek kan basıncını azaltıcı ve sıvı hacim dengelenmesini düzenleyen ve yöneten olaylarda etkili olurlar (25). ANP, BNP ve CNP'nin kardiyovasküler homeostazı, üç membran almacı aracılığı ile düzenledikleri gösterilmiştir (19). NP'lerin birçok işlevlerini, natriüretik peptid almaçları (NPA)'na bağlandıktan sonra hücre içi siklik 3', 5'-guanozin monofosfatı (cGMP) artırarak gerçekleştirdikleri ileri sürülmektedir (26). DNP ise insan ve köpek plazma ve atriyal



miyokardiyumunda bulunur ve konjestif kalp yetmezliğinde insan plazmasındaki düzeyi yükselir (27).

Doğal NP'lerin yapılarını iyileştirerek natriüretik etkilerini düzenlemek amacıyla protein mühendisliği kullanılarak yeni NP'ler de tasarlanarak sentezlenmiştir (26, 28). ANP, BNP ve CNP'nin yapıları Şekil 2.1'de verilmiştir.



**Şekil 2.1.** İnsan atriyal, B-tip ve C-tip natriüretik peptidlerin şematik gösterimi. Koyu renkli halkalar natriüretik peptidler arasındaki homolog aminoasit artıklarıdır (29).

1993'te Wei ve ark.'ları (30) natriüretik peptid ailesinin insan yapımı yeni bir üyesi olan sentetik vasonatrin peptidi (VNP) üretmişlerdir (26, 30). VNP, CNP'nin venodilatasyon etkisine, ANP'nin ise natriüretik etkisine sahiptir. Ancak kendine özgü olan arteriyel vazodilatör etkisi ise ANP ve CNP ile ilişkili değildir (26). Lisy ve ark.'ları (31) ise CNP'nin yapısına DNP'nin C terminalini ekleyerek yeni bir peptid olan AD-NP'yi sentezlemişlerdir (26, 31). CD-NP ise yeni oluşturulmuş bir peptid olup, guanil siklaz-A ve -B'yi aktive ederek etki etmektedir. Bir çalışmada her iki guanilsiklaz almacını aktive ettiği ve buna bağlı olarak siklik 3', 5'-guanozin monofosfatı etkinleştirdiği bildirilmiştir (28). Bu yeni peptid antifibrotik tedavi edici bir ajan olarak tanımlanmaktadır (28).

### 2.1.1. Atriyal Natriüretik Peptid

Natriüretik peptid ailesinin ilk üyesidir (25, 32). ANP'nin natriüretik, diüretik, vazodilatör ve antimitojenik etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerine bağlı olarak insan vücudunda kan basıncının düzenlenmesi ve vücut sıvısının azaltılmasında rol oynamaktadır (23, 33, 34).

Atriyal natriüretik peptit, 28 aminoasit içeren bir peptid hormondur. Bu 28 aminoasitin 17'si temel yapı olan ve ANP'nin biyolojik özelliklerini belirleyen halka formunu disülfid bağları ile oluşturur (35). ANP esas olarak atriyal miyositler olmak üzere çeşitli organlarda 126 aminoasitli pro-ANP olarak sentezlenir. Pro-ANP'nin N-terminal parçası 1-98 aminoasitten oluşmaktadır ve yarılanma ömrü 60-120 dakikadır (35). N-terminal parçasındaki aminoasit yapının ayrılması ile ANP (99-126 aminoasit) oluşmaktadır ve oluşan bu peptidin plazma yarılanma ömrü 3-4 dakikadır (35).

Miyokardiyumdan ANP salgılanması, atriyal basıncın artması ile başlatılır (36). ANP'nin birçok fizyolojik etkisini, hücre zarındaki özgül almaçlara bağlanması aracılığı ile gerçekleştirdiği ileri sürülmekte ve bu etkilerin guanil siklazın aktivasyonu ve cGMP oluşumu ile meydana geldiği bildirilmektedir (37-39). ANP'nin iki ana etkisi bulunmaktadır. Bunlar, kan basıncını düşüren doğrudan vazodilatör etkisi ve idrarda su ve sodyum atılımının artırılmasıdır (40). ANP atriyum dışında çeşitli dokular tarafından da sentezlenebilir. Bu durum, otokrin ve parakrin etkileri olabileceğini de düşündürmektedir (41).

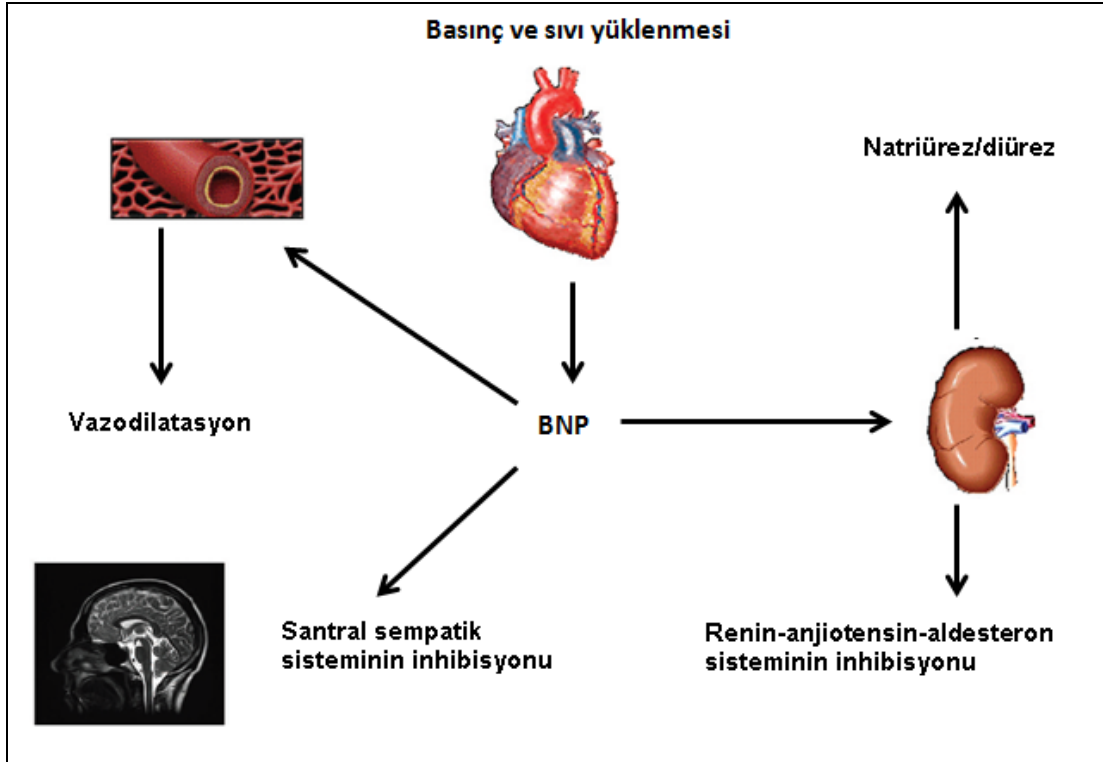
### **2.1.2. Beyin Natriüretik Peptid**

Beyin natriüretik peptid ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edilmiştir (42). BNP, yapısal olarak ANP ve CNP'ye benzer. Her üç bileşik de 17 aminoasitli bir halkasal yapı ile iki sistein molekülü arasında bir disülfid bağı taşır (43, 44). BNP, kardiyak miyositlerden ilk olarak 134 aminoasitli pre-proBNP olarak salgılanmaktadır (45). 26 aminoasitli sinyal peptid parçasının ayrılması ile 108 aminoasitli proBNP oluşmaktadır (45, 46). ProBNP'nin proteazlarca parçalanması sonucu iki ayrı peptid ortaya çıkmakta ve bunlardan, 76 aminoasitli NT-proBNP ve 32 aminoasitli BNP oluşmaktadır. Oluşan bu iki peptidden NT-proBNP biyolojik olarak inaktif iken BNP ise biyolojik olarak aktif bir yapıya sahiptir (47). BNP'nin yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir. BNP'nin aminoasit dizilimi insanlarda ve hayvanlarda farklılıklar göstermektedir. Aminoasit sayısı, insanlarda 32, domuzlarda 26, sıçanlarda ise 45 olarak belirlenmiştir (46).

Sağlıklı bireylerde plazma BNP düzeyi çok düşüktür. Ancak vücutta kalbin duvar gerilimine neden olan sıvı yüklenmesi veya basınç ile ilgili patolojik durumlarda özellikle sol ventrikülden salgılanarak önemli ölçüde artış gösterir (48). Ayrıca kalbin sistolik işlev bozukluklarına ilaveten diyastolik işlev bozukluklarında da plazma düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir (49). Yapılan son çalışmalarda da kalbin işlev bozukluklarının yanı sıra iskemik kalp hastalıklarında da BNP düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (50, 51). BNP salgılanmasının sadece yukarıda sayılan hastalıklarda değil, hemodinamik patolojilerden bağımsız olarak nöroendokrin işlev bozukluklarında da arttığı gösterilmiştir. Vücutta herhangi bir nedenle  $\alpha$ -1 adrenerjik uyarı oluştuğunda BNP gen ekspresyonu ve BNP düzeyinde artış görülürken, damarlardaki gerilme ve endotelin-1 etkisi ile sadece BNP gen ekspresyonunda önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (44).

Beyin natriüretik peptid, ANP'de olduğu gibi, hedef organda kendi almacına bağlanarak (NPA-A) hücre içi cGMP düzeyini arttırmak sureti ile etki gösterir. BNP dolaşıma salındığında kardiyovasküler sistem, böbrekler ve sempatik sinir sistemi üzerine etki eder (47) (Şekil 2.2). Hedef organların etkilenmesi sonucu aşağıdaki etkiler gözlenir (19, 52-54);

- Natriüretik etki
- Diüretik etki
- Periferik damarlarda vazodilatasyon
- Renin etkisinin baskılanması
- Anjiyotensin etkisinin baskılanması
- Aldosteron etkisinin baskılanması
- Sempatik aktivitenin baskılanması
- Düz kas hücrelerinin çoğalmasının düzenlenmesi



**Şekil 2.2.** BNP'nin fizyolojik etkileri (47).

Dolaşıma geçen BNP hedef organlarda etkilerini gösterirken serbest dolaşan peptidler hızla dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. BNP, natriüretik peptid almaç tip-C (NPA-C)'ye bağlanarak ve nötral endopeptidazların gerçekleştirdiği proteoliz yoluyla plazmadan uzaklaştırılır (36, 47). Ancak çalışmalar NT-proBNP için önemli başka mekanizmaların da olabileceğini göstermektedir (47). BNP'nin yarılanma ömrü 20 dakika, NT-proBNP'nin yarılanma ömrü ise 120 dakikadır. Bu bilgi, eşit miktarlarda salınmalarına rağmen NT-proBNP'nin plazmadaki düzeyinin BNP'den yaklaşık olarak 6 kat yüksek olmasını açıklamaktadır (47).

Beyin natriüretik peptidlerin bazı işlev bozukluklarında artması, bu patolojilerin tespitine yönelik çalışmalarda biyogösterge olarak kullanılmasına da neden olmuştur. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda, ANP ile birlikte BNP, kalp yetmezliği olan hastaların ayırıcı tanısında biyogösterge olarak kullanılmıştır (55, 56). Yakın yıllarda yapılan çalışmalarda ise BNP, iskemik kalp hastalıklarında, akut miyokardit ve sepsis gibi enflamatuvar hastalıklarda, akciğer hastalıklarının ayırıcı

tanısında biyogösterge olarak kullanılmaktadır (57-59). Ancak BNP'nin tanısal amaçlı kullanımında, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir. Örneğin, böbrek yetmezliği sonucu kreatin klirensi bozuk olan hastalarda kardiyak biyogösterge olarak BNP veya NT-proBNP düzeylerinin yüksek olabildiği gösterilmiştir (59).

Sağlıklı bireylerde plazma BNP düzeyi eşik değer olan 100 pg/mL'nin altındadır. Plazma NT-proBNP düzeyi için eşik değer ise 300 pg/mL olarak belirlenmiş ve bu değerın üzeri patolojik düzey olarak kabul edilmiştir (47, 60). Ancak ölçümlerde bakılan değerin BNP olduğundan emin olmak gerekir. Çünkü günümüzde plazma BNP düzeyi tespit edilirken biyokimyasal yöntemin farklılığına göre BNP ya da NT-proBNP düzeyi bakılabilmektedir. Diğer taraftan BNP ve NT-proBNP'nin yaşlı hastalarda ve kadınlarda daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların olduğu da dikkate alınmalıdır (51).

BNP'nin yararlı etkilerinin fark edilmesi, bu etkilerinin tedavide de kullanılması fikrini akla getirmiş ve bu amaçla sentetik BNP molekülleri üretilmiştir. Bu ilaçlardan nesiritid, endojen olarak salgılanan 32 aminoasitli BNP'nin rekombinant şeklidir ve 2001'de Amerikan Besin ve Gıda Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA), dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılmasına onay vermiştir (61-63). Bu peptid, vazoditör etkiye sahiptir. Kalbin ön ve art yükünü azaltır, pulmoner kapiller basıncı düşürür ve inotropik etkiler (64, 65) olmaksızın kardiyak atımı arttırır ve aritmiye neden olmaz (61, 66). Bunların sonucunda dekompanse kalp yetmezliği olan hastada konjesyon azalmakta ve sol ventrikül dolun basıncı düzelmektedir (63, 67, 68). Bu ilaç ile tedavi, başlangıçta 2 µg/kg dozda, i.v. yoldan yüklemenin ardından 0,01 µg/kg/dk idame dozuna geçilerek gerçekleştirilir. İdame tedavisi genellikle klinik düzelme görüldüğünde (6-36 saat) ya da sonlandırmayı gerektirecek yan etkilerin görülmesi ile bitirilir. Nesiritidinin inaktivasyonu böbrek ve karaciğer işlev bozukluğundan etkilenmediği için dekompanse hastalarda sık rastlanan böbrek yetmezliği durumlarında güvenle kullanılabilir (63, 69).

Günümüzde, BNP düzeylerinin ölçümünden tanı ve tedavinin yanısıra önemli bir yardımcı test olarak, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de

yararlanılmaktadır. Eşik değerin üzerinde BNP düzeyi (>100 pg/mL), kalp yetmezliğinin göstergesi olarak kabul edilse de ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda bu değer, kalp yetmezliğine bağlı nefes darlığı olan hastalarda 1000 pg/mL dolaylarında ölçülmektedir (70). Bu grupta yer alan hastalara uygun tedavi uygulandığında, sıvı yükünün azalması ve kalp işlevlerinin düzelmesi sonucunda plazma BNP düzeyleri giderek düşmektedir. Mark ve ark.'ları (71), plazma BNP düzeyi 500 pg/mL üzerinde olan hastalarda ciddi kardiyak yetmezliğin var olduğu kabul edilerek hemen tedaviye başlanması gerektiğini bildirmiştir (60). Bazı klinisyenler ise plazma BNP düzeyi 700 pg/mL ve üzerinde iken tedaviye hızla başlanarak BNP düzeyinin hedef değer olan 500 pg/mL altına düşmesini taburculuk kriteri olarak kabul etmişlerdir. Bu hastalarda kronik kalp yetersizliği olması nedeni ile BNP'nin eşik değer olan 100 pg/mL altına düşmesi her zaman mümkün olmamaktadır (70).

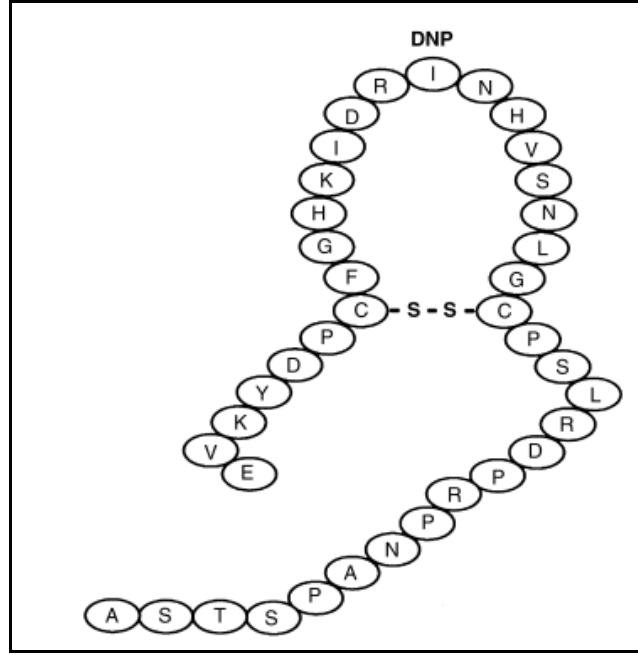
### 2.1.3. C-tip Natriüretik Peptid

C-tip natriüretik peptid (CNP) ilk olarak domuz beyninden izole edildiğinde (72) bu bileşiğin santral sinir sisteminde bir nörotransmitter olduğu düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda, bu peptidin özellikle vasküler endotel hücrelerinde yüksek oranda bulunduğu ve vasküler yapılar üzerine düzenleyici rol oynadığı belirlenmiştir (73-76). CNP, esas olarak SSS ve vasküler dokularda eksprese edilirken, ANP ve BNP'den farklı olarak kalp dokusunda yok denilecek kadar az miktarda bulunur (72). CNP ve özgül almaçısı NPA-B'nin kardiyomiyositlerde saptanması, kalbin, CNP'nin üretiminde etkin olarak rol oynadığını düşündürmekte ve kardiyovasküler patofizyolojide etkili olabileceği fikrini kuvvetlendirmektedir (73). CNP, 22 ve 53 aminoasitli iki ayrı peptid olarak ifade edilir. 22 aminoasitli CNP, daha yaygın bulunur ve yüksek oranda ifade edilir. Diğer CNP'ye göre daha etkin bir peptiddir (77). CNP, yapısal olarak ANP'nin aminoasit dizilimine daha fazla benzemekle birlikte karboksi terminal kuyruğunun olmaması ile ANP'den ayrılır (78) (Şekil 2.1). CNP, dolaşıma salındıktan sonra biyolojik etkilerini NPA-B almaçları üzerinden hücredeki cGMP sentezini katalizleyerek gerçekleştirmektedir (79).

CNP ve özgül alması NPA-B'nin kalp yetmezliğindeki biyolojik rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (73). Ancak kardiyovasküler sistemde, kan damarlarını genişlettiği, damar düz kası proliferasyonu ve endotelial hücre göçünü inhibe ettiği bilinmektedir. Yapılan son çalışmalarda, CNP'nin kardiyak kasılma üzerine olumlu etkilerinin yanında lüsitropik (miyokardiyal gevşeme) ve dromotropik etkilerinin de olduğu rapor edilmiştir (73, 80). Ancak yine de CNP'nin kardiyoprotektif etkisi halen tartışmalıdır. Çünkü yapılan çalışmalarda miyokard enfarktüsü sonrası CNP/NPA-B yolağının aktivasyonu ile kardiyomiyositlerde apoptozisin aktive edildiği (81) ve yetişkin kalp hücrelerinde antiproliferatif ve anti-hipertrofik etkinin meydana geldiği gösterilmiştir (73).

#### **2.1.4. D-tip Natriüretik Peptid**

Natriüretik peptidler içerisinde dendroaspis natriüretik peptid (DNP) bu ailenin yeni üyelerinden bir tanesidir ve insan vücudunda dolaşımda yer alır. DNP 38 aminoasitten oluşur ve bu yapıda yer alan 17 aminoasitli disülfid halkası, ANP, BNP ve CNP'ye benzerlik gösterir (82). DNP ilk olarak yeşil mamba (*Dendroaspis angusticeps*) yılanının venomundan elde edilmiştir (83). DNP'nin fizyolojik işlevleri konusundaki çalışmalar, kardiyovasküler sistem, üriner ve genital sistem üzerinde odaklanmıştır (84). Yapılan hayvan çalışmalarında diğer peptidler gibi damarlarda dilatasyon yaptığı, natriüretik ve diüretik özelliklerinin de olduğu tespit edilmiştir (82, 83, 85). DNP'nin kardiyovasküler etkileri üzerine yapılan çalışmalarda konjestif kalp yetmezliğinde plazma düzeylerinin arttığı tespit edilmesine rağmen, DNP'nin kardiyak işlevler üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır (86). Sağlıklı bireylerde plazma düzeyi 6 pg/mL olarak tespit edilmiş ve 2-11 pg/mL arasındaki değerler plazma DNP düzeyi açısından normal kabul edilmiştir (87). Konjestif kalp yetmezliğinde ise plazma DNP düzeylerinin ortalama değerinin 37 pg/mL olduğu bildirilmiştir (3-200 pg/mL aralığında) (87).



**Şekil 2.3.** DNP'nin yapısı ve aminoasit dizilişi (87).

### 2.1.5. Diğer Natriüretik Peptidler

Vazonatrin peptid bölüm 2.1'de belirtildiği gibi sentetik bir peptiddir ve ANP ve CNP'nin genetik olarak değiştirilmesi ile elde edilmiştir. CNP'nin 22 aminoasitlik halkasal yapısı, ANP'nin C-terminali ile birleşmesi sonucu elde edilmiştir. VNP, CNP'nin vazodilatasyon meydana getirici etkisi ile ANP'nin natriüretik etkisine sahiptir (26).

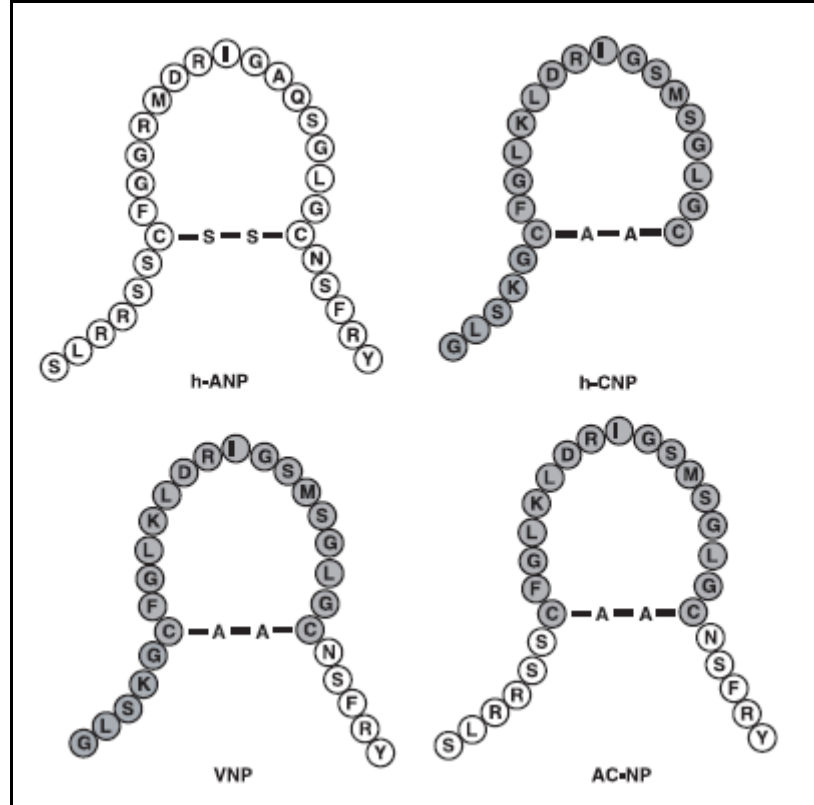
AC-NP, CNP'nin halkasal yapısına, ANP'nin C- ve N-terminalinin birleştirilmesi ile elde edilen sentetik natriüretik peptidlerden bir diğeridir (26). Bu yeni peptidin, ANP ve VNP'ye göre daha fazla damar gevşetici, natriüretik ve diüretik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak kardiyorenal etkilerinin mekanizması büyük oranda bilinmemektedir (26).

CD-NP ise 22 aminoasitli CNP'nin yapısına genetik olarak DNP'nin 15 aminoasitlik C-terminalinin eklenmesi ile elde edilmiştir. Elde edilen bu yeni peptid, NPA-B üzerinden etkisini göstermektedir. CD-NP, BNP ve ANP'ye benzer etkiler göstermektedir ve BNP ile karşılaştırıldığında hipotansif etkisinin daha düşük olması



nedeni ile kalp yetmezliği olan hastalar ile kardiyorenal hastalığı olan kişilerin tedavisinde daha güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir (31).

Bu yeni natriüretik peptidlere ek olarak AD-NP (31) ve CU-NP (88) adı verilen yeni natriüretik peptidler de üretilmiştir.



**şekil 2.4.** İnsan ANP (h-ANP), insan CNP (h-CNP), VNP ve AC-NP'nin yapıları ile aminoasit dizilimleri (26).



yirmi yıldan bu yana yerlerini büyük oranda daha yeni ilaçlara bırakan antidepresanlardır (89-91).

Bu grupta yer alan ve ilk sentezlenen ilaç olan imipraminin antidepresan etkisi, şizofreni hastalarında nöroleptik etki elde etmek amacıyla denenmesi sırasında tesadüfen saptanmıştır (92, 93). İmipramine benzer yapıda bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla yapılan araştırmalarda birçok analog bileşik elde edilmiştir (93). Elde edilen bu bileşiklerin hepsi, moleküllerinde ana yapı olarak üç halka taşırlar ve birçoğunun aynı farmakolojik ve klinik özelliğe sahip olmaları, ‘trisiklik’ olarak adlandırılmalarına neden olmuştur (92, 93). Trisiklik yapının iki ucunda benzen halkaları, ortada ise kükürt içermeyen bir heterosiklik halka bulunur (92). Şekil 2.6’da bazı trisiklik antidepresanların kimyasal yapıları görülmektedir. Trisiklik antidepresanlarda benzen halkalarının oluşturduğu düzlemler arasında açı bulunur ve bu açının büyüklüğü ile orantılı bir şekilde antidepresan etkinlikte artış görülür (92).

Trisiklik antidepresanlar kimyasal yapılarına göre iki alt gruba ayrılmaktadır (94, 95):

- Yan zincirin ucunda iki metil grubu taşıyan tersiyer aminler: Bu ilaçlar, amitriptilin, klomipramin, doksepin, imipramin ve trimipramindir. Bunlar genel olarak norepinefrine göre serotonin geri alımını daha etkili bir şekilde engellerler.
- Yan zincir ucunda bir metil grubu taşıyan sekonder aminler: Bu ilaçlar, desipramin, nortriptilin ve protriptilindir. Bunlardan desipramin, imipraminin aktif metaboliti, nortriptilin ise amitriptilinin aktif metabolitidir. Sekonder aminler norepinefrin geri alımını daha etkili etkili bir şekilde engelleyen ilaçlardır.

Üç halkalı yapıdaki amoksapin diğer trisiklik ilaçlardan yan zincirlerindeki farklılık nedeni ile ayrılır. Norepinefrinin geri alımını bloke etmesinin yanı sıra postsinaptik dopamin almaçlarını da bloke eder. Bu özelliği ile antidepresan etkilerinin yanı sıra antipsikotik etkiye de sahip olan tek antidepresandır (94).

Tersiyer yapıya sahip maprotilinin yan zinciri sekonder aminler ile aynı yapıdadır. Bu nedenle norepinefrin geri alımını daha etkin şekilde engeller (94).

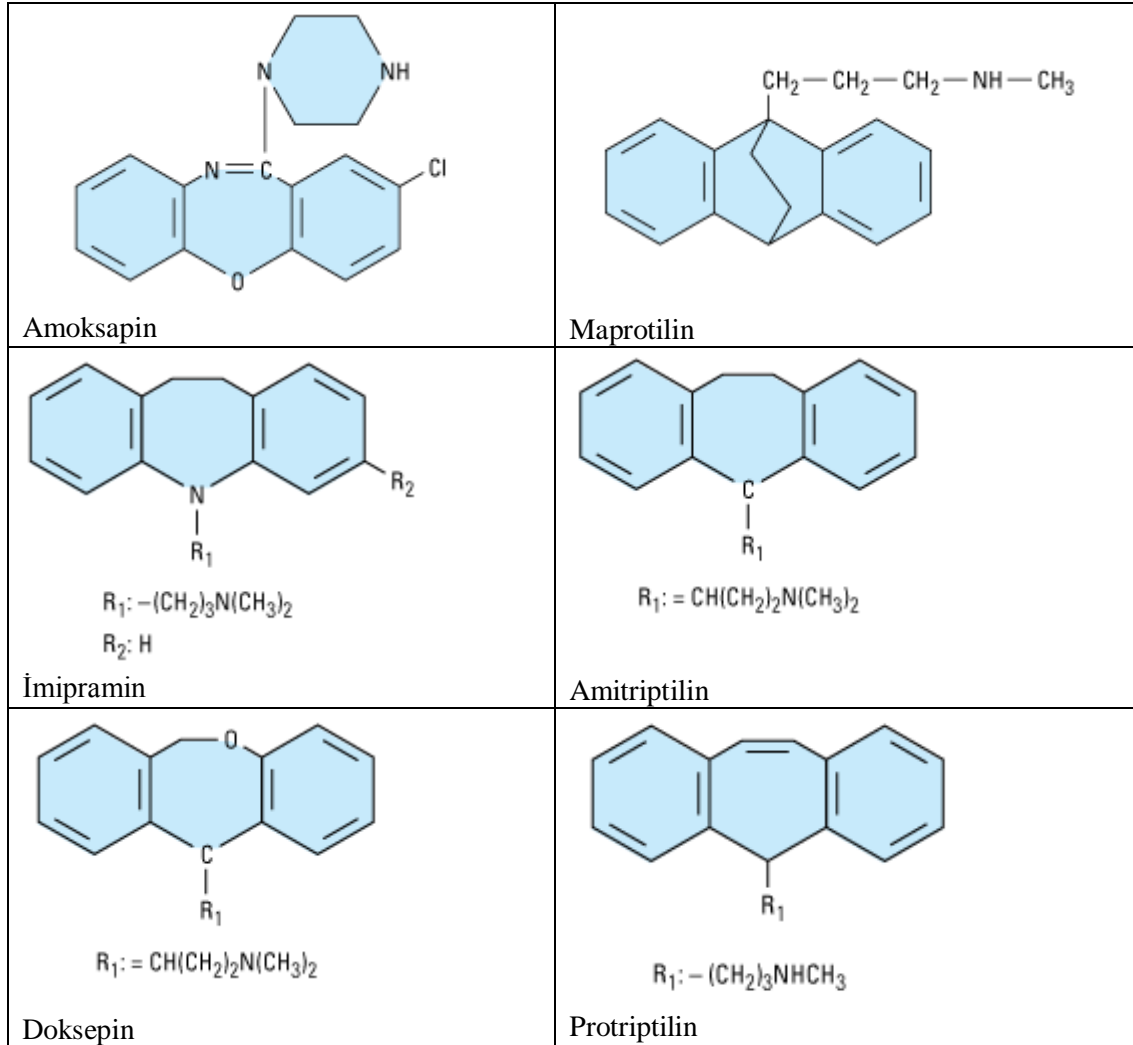
Tersiyer amin içeren trisiklik antidepresanlar sekonder amin içeren gruba göre daha fazla yan etkiye neden olur. Bu yan etkiler, kabızlık ve görmede bulanıklık gibi antikolinerjik etkilerdir. Ayrıca histamin üzerindeki etkilerine bağlı olarak sedatif etkileri daha fazladır (94). Bazı trisiklik antidepresanlar kimyasal yapılarında yer alan ortadaki heterosiklik halkanın yapısına göre de alt gruplara ayrılırlar. Bu alt grupların listesi Tablo 2.1'de verilmiştir (92).

Trisiklik antidepresanlar tedavi edici etkinliklerini beyindeki adrenerjik ve serotoninerjik sinir uçlarından norepinefrin ve seratonin gibi monoaminlerin geri alımını engelleyerek gösterirler. İlk jenerasyon trisiklik antidepresanların bir çoğu klinik açıdan önemli antikolinerjik etkilere de sahiptir (96). Trisiklik antidepresanların önemli etkilerinden bazıları aşağıda sıralanmıştır (97):

- Presinaptik nörotransmitterlerin (norepinefrin ve seratonin) geri alımının engellenmesi,
- Kalpteki hızlı sodyum kanallarının bloke edilmesi,
- Santral ve periferik muskarinik asetilkolin almaçlarının antagone edilmesi,
- Periferik alfa-1 adrenerjik almaçların antagone edilmesi,
- Histamin (H<sub>1</sub>) almaçlarının antogone edilmesi,
- Santral sinir sisteminde gama-aminobutirik asit (GABA) A almaçlarının antogone edilmesi.

**Tablo 2.1.** Ortadaki heterosiklik halkanın yapısına göre trisiklik antidepresanların alt grupları (92).

<ul style="list-style-type: none"><li>• İminodibenzil türevleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İmipramin</li><li>• Desipramin</li><li>• Klomipramin</li><li>• Trimeprimin</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dehidrodibenzosiklohepten türevleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amitriptilin</li><li>• Nortriptilin</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dibenzoksepin türevi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doksepin</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İminostilben türevi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opipramol</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dibenzodiazepin türevi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dibenzenpin</li></ul>



Şekil 2.6. Trisiklik antidepresanların kimyasal yapıları (93).

### Farmakokinetik Özellikleri

Trisiklik antidepresanlar oral yoldan alımlarını takiben hızla ve tamamına (94, 98) yakın bir oranda emilir ve karaciğerde ilk geçişte eliminasyona uğrarlar (92, 94, 98). Yaklaşık 2- 8 saat içerisinde pik plazma düzeylerine ulaşırlar (97). TSA'lar plazma proteinlerine % 95'e ulaşan oranlarda bağlanırlar (95). Bu özellikleri, proteinlere yüksek oranda bağlanan diğer bileşikler ile ilaç-ilaç etkileşimlerine girmelerine neden olur (95). Bağlı olmayan kısım ise aktif olan ilaç miktarını oluşturur. TSA'lar lipofilik olmaları nedeni ile beyin dahil bütün vücut sıvılarına

yaygın olarak dağılırlar (94, 98). Eliminasyon yarılanma ömürleri uzundur ve genel olarak 24 saati aşar (7-58 saat) (94, 97, 98). Örneğin, amitriptilin yarılanma ömrü 31-46 saattir (99). Bu özellikleri, bu grupta yer alan birçok ilacın günde tek doz kullanımlarına olanak sağlar (93).

Trisiklik antidepresanlar absorpsiyonlarını takiben mide-bağırsak kanalındaki enzimler ve ilk geçiş etkisi ile karaciğerde yaygın olarak biyotransformasyona uğrarlar (95). Karaciğerde gerçekleşen biyotransformasyonları sonucu oluşan daha polar yapıdaki metabolitler böbrekler yoluyla elimine edilir (95, 100). % 5'ten daha düşük oranda değişmeden atılırlar. Biyotransformasyonları esas olarak sitokrom P450 (SİT P450) enzimleri tarafından gerçekleştirilir (95, 101).

TSA'ların demetilasyon, oksidasyon ve/veya hidroksilasyon sonucu oluşan metabolitleri, genellikle farmakolojik olarak aktiftir (95). İmipramin ve amitriptilin gibi bazı TSA'lar ön-ilaçtır ve karaciğerde N-demetilasyon yoluyla sekonder aminlere (sırasıyla desipramin ve nortriptilin) dönüştürülerek etkinlik kazanırlar. Bu etkin metabolitler ilaç olarak sentetik şekilde de üretilmiştir (92). Birçok TSA, SİT1A2 ile büyük oranda oksidasyon reaksiyonuna uğrar. Metabolizmada rol oynayan diğer sitokrom P450 izozimleri SİT2C19, SİT2D6 ve SİT3A3/4'tür. Genel olarak SİT1A2 ve SİT2D6 aromatik hidroksilasyondan sorumludur. SİT3A3/4 ise N-dealkilasyon ve N-oksidasyon reaksiyonlarını katalizler (93). Meydana gelen hidroksile metabolitler glukronik asit ile konjuge edilerek böbrekler yoluyla atılırlar (92). Doğrudan glukronidasyona uğrayan TSA'lar için bu yolak, minör metabolik yolak olarak tanımlanır (95, 102).

### **Farmakolojik Özellikleri**

Trisiklik antidepresanlar esas olarak depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Ancak anksiyete, yeme bozuklukları, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, çocuklarda geceleri idrar kaçırma ve nöropatik ağrıda ek ilaç olarak da yaygın şekilde kullanılırlar (89). Bu ilaçların farmakolojik etkileri aşağıda kısaca anlatılmıştır:

### **Analjezik etkileri**

Trisiklik antidepresanlardan bazılarının antidepresan aktivitelerinin yanı sıra analjezik etkinliklerinin de olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlar özellikle morfin ile birlikte verildiklerinde morfinin analjezik etkisini daha da arttırmaktadırlar (92, 103). TSA'lar içerisinde kronik ağrı tedavisinde en sık kullanılan ilaç amitriptilindir (103-105). Amitriptilin dışında ise doksepin, imipramin, nortriptilin ve desipramin de kronik ağrı tedavisinde kullanılan trisiklik antidepresan ilaçlardır (103).

Trisiklik antidepresanların analjezik etkilerinin mekanizması tam anlaşılacakla birlikte teorik olarak, serotonin (92, 103) ve norepinefrinin (103) geri alınımının inhibe edilmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Ancak yine de analjezik etkide en çok katkısı olan nörotransmitterin serotonin olduğu düşünülmektedir. Bu nörotransmitterlerin yanı sıra TSA'ların endojen opioid sisteminin etkisini potansiyalize ettiğine ilişkin bulgular da vardır (103, 106).

Trisiklik antidepresanlar etkin analjezik etkileri olması nedeni ile en çok nöropatik ağrıların tedavisinde, özellikle de diyabetik nöropati, postoperatif ağrı postherpetik nöralji ve inme sonrası ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca gerilim tipi baş ağrıları, migren ve kronik ağız ve yüz ağrılarının tedavisinde de kullanılmaktadır (107).

### **Davranış üzerine etkileri**

Trisiklik antidepresanlar sağlıklı bireylere verildiklerinde herhangi bir latent periyot geçmeden genellikle sedasyon oluştururlar. Düşünme ve bir konuya konsantre olma zorlaşır. Bu etkilerini, diğer nöroleptik ilaçların etkilerine benzer şekilde oluştururlar (92).

Depresyonlu hastalarda ise antidepresif etkileri en az onbeş gün devamlı kullanımdan sonra gözlenir. Bu etkilerin geç ortaya çıkmasındaki nedenin, bu ilacın beyindeki amin metabolizması ve/veya almaç mekanizmaları üzerinde yaptığı değişikliklerin yavaş olmasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Dolayısı ile tedaviye başlandığında, sağlıklı bireylerdeki gibi ilk olarak sedasyon gelişebilir. Ardından depresif hal düzelmeye başlar (92). Hatta bazı hastalarda öfori oluştururlar ve manik



hastalarda pisişik uyarıya neden olurlar. Bunların dışında, sağlıklı ve depresyonlu hastalarda uykunun REM (hızlı göz hareketleri, “Rapid Eye Movement”) dönemini kısaltırlar (92).

### **Lokal anestezi etkileri**

Trisiklik antidepresanlar, antidepresan etkileri nedeni ile kullanılmalarının yanı sıra postoperatif ağrı, diyabetik nöropati ve diğer nöropatik ağrı sendromları olan hastaların ağrı kliniklerindeki tedavileri sırasında da kullanılan önemli ilaçlar arasında yer almaktadırlar (104, 108). Nöropatik ağrı tedavisinde birçok hastada TSA kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen etki mekanizması bilinmemektedir (109). Yapılan bazı *in vivo* çalışmalarda amitriptilin uzun etkili lokal anestezi olan bupivakainden daha uzun süre lokal anestezi sağladığı gösterilmiştir (109, 110). Amitriptilin lokal olarak enjekte edildiğinde herhangi bir yan etkisi de görülmemiştir. Bu özellikleri nedeniyle de amitriptilin etkili bir lokal anestezi olduğu kabul edilmektedir (109).

### **Antikolinerjik etkileri**

Trisiklik antidepresanlar periferik kolinerjik almaçları bloke ederler. Bu blokaj ile pupillerde dilatasyon, yakın görmede bozulma, ağızda ve ciltte kuruluk, kabızlık, üriner retansiyon, dar açılı glokom ve çarpıntı gibi atropin benzeri etkiler meydana getirebilirler. Görülen bu etkilere karşı zamanla tolerans gelişebilir. TSA’lar içerisinde en fazla antikolinerjik etki, amitriptilin ve imipramin kullanımı ile görülür (92, 111).

### **Kalp ve damarlar üzerine etkileri**

Trisiklik antidepresanlar normal dozlarda ortostatik hipotansiyon yapabilirken yüksek dozlarda ise kalp kasında ve iletim sisteminde impuls iletiminde yavaşlamaya bağlı olarak aritmilere neden olurlar. Kalbin kasılabilirliğini de azaltırlar. EKG’de QT mesafesinde uzama görülebilir. Yüksek dozlarda polimorfik bir taşikardi türü olan “torsades de pointes”e ve buna bağlı ölümlere neden olabilirler. Hipokalemi varlığı ya da QT mesafesini uzatan ilaçlarla birlikte alındıklarında kardiyovasküler yan etkiler daha fazla görülebilmektedir (92).

### **Trisiklik Antidepresan İlaçlar ile Zehirlenmeler**

Trisiklik antidepresanlar oral yoldan alındıklarında 2-8 saat içerisinde pik plazma düzeylerine ulaşırlar ve lipofilik olmaları nedeni ile de geniş dağılım hacmine sahiptirler. Tedavi edici dozlarda eliminasyon yarı ömrü yaşlılarda daha uzun olmakla birlikte 7-58 saat arasında değişmektedir (8).

Trisiklik antidepresan ilaç zehirlenmelerinde, antihistaminik etkileri nedeni ile sedasyon (97) görülmekle birlikte bu ilaçların antikolinergik etkilerine bağlı olarak deliryum veya ajitasyon da gözlenebilir (8). Bunların dışında TSA'lar, santral sinir sistemini etkileyerek konvülsiyonlara da neden olmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında, bu ilaçların beyinde GABA almaçlarını etkileyerek konvülsiyonlara neden oldukları gösterilmiştir (8, 112).

Trisiklik antidepresanlar yüksek dozda alındıklarında etkilenen diğer bir organ kalptir. Bu etkilerini His-Purkinje sistemindeki hızlı sodyum kanallarına sodyum girişini engelleyerek ve faz 0 depolarizasyonunu yavaşlatarak gösterirler. Bunun sonucunda da EKG'de QRS genişlemesi ortaya çıkmaktadır (8, 113). QTc uzaması ise hem tedavi edici dozlarda hem de toksik dozlarda görülmektedir. Ancak bu uzama ölümcül bir ritim olan "torsades de pointes" gelişmesini tetikleyebilir (8). Sinüs taşikardisi ise hem TSA'ların antikolinergik etkileri hem de hemodinamik bozulma nedeni ile ortaya çıkmaktadır (97). Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon ise özellikle QRS genişlemesi, asidoz ve hipotansiyon ile birlikte olan ciddi zehirlenme olgularında görülmektedir. Bu olgularda ölüm nedeni ise sıklıkla kardiyovasküler sistemin etkilenmesi sonucu ortaya çıkan dirençli hipotansiyondur (97, 114, 115).

Akciğerler üzerine etkilerine bakıldığında, TSA zehirlenmesi olan hastalarda bu ilaçların akut akciğer hasarı meydana getirdiği gösterilmiştir. Amitriptiline maruz bırakılan sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, bu ilacın akut akciğer hasarına neden olduğu gösterilmiştir (8, 116). TSA zehirlenmelerinde görülen klinik bulgular Tablo 2.2'de özetlenmiştir. Türkiye'de en sık görülen TSA zehirlenmeleri ile bu ilaçların yarılanma ömürleri ve günlük dozları ise Tablo 2.3'te verilmiştir.

**Tablo 2.2.** TSA zehirlenmelerinde görülen klinik bulgular (8).

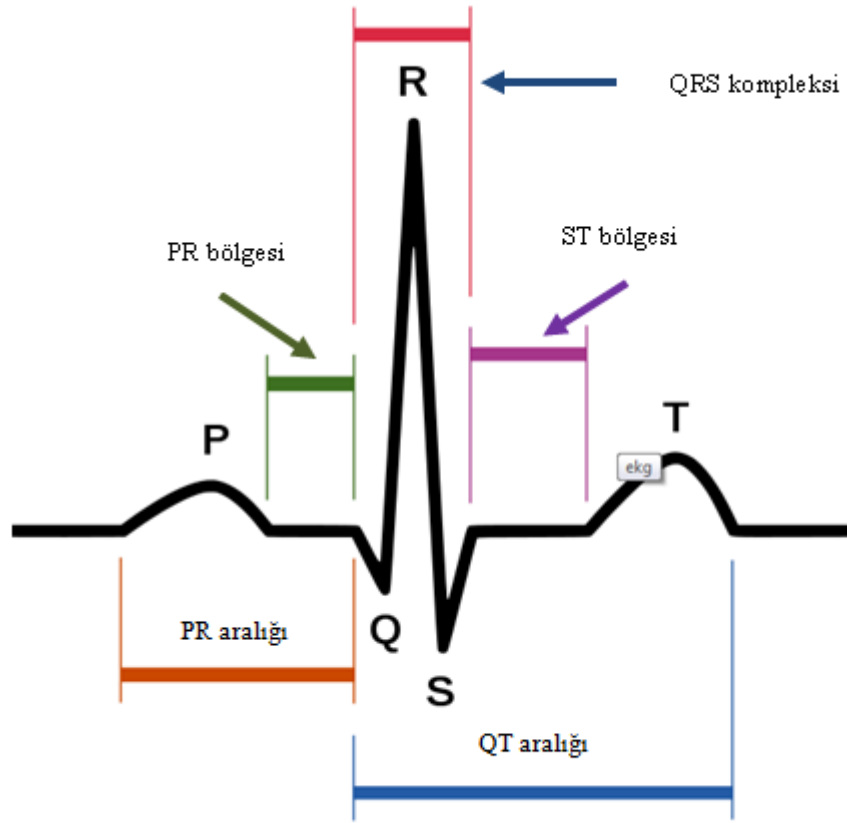
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Kardiyovasküler Toksikite</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ İleti gecikmeleri<ul style="list-style-type: none"><li>▪ P-R, QT aralığının uzaması ve QRS genişlemesi</li><li>▪ Atriyoventriküler blok</li></ul></li><li>○ Ritim bozuklukları<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sinüs taşikardisi</li><li>▪ Supraventriküler taşikardi</li><li>▪ Geniş kompleksli taşikardi</li><li>▪ Torsades de pointes</li><li>▪ Bradikardi</li><li>▪ Ventriküler fibrilasyon</li><li>▪ Asistol</li></ul></li><li>○ Hipotansiyon</li></ul></li><li>• <b>Santral sinir sistemi toksisitesi</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Mental durum değişikliği<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Deliryum</li><li>▪ Psikoz</li><li>▪ Letarji</li><li>▪ Koma</li></ul></li><li>○ Miyoklonus</li><li>○ Epileptik nöbet</li></ul></li><li>• <b>Antikolinerjik toksisite</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Mental durum değişikliği</li><li>○ Hipertermi</li><li>○ İdrar retansiyonu</li><li>○ Paralitik ileus</li></ul></li><li>• <b>Akciğer toksisitesi</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Akut akciğer hasarı</li></ul></li></ul>
--

**Tablo 2.3.** Türkiye’de en sık görülen TSA zehirlenmelerine neden olan ilaçlar ile bu ilaçların yarılanma ömrleri ve günlük dozları (117).

<b>Etken madde</b>	<b>Yarılanma Ömrü (Saat)</b>	<b>Günlük Doz (mg)</b>
<b>Trisiklik Antidepresanlar</b>		
Amitriptilin	5-45	25-300
Klomipramin	15-60	25-300
İmipramin	5-30	25-300
Opipramol	6-9	50-300
<b>Trisiklik benzeri antidepresanlar</b>		
Maprotilin	25-50	25-225
Trazodon	6-11	150-250
Mianserin	1-40	10-160

Trisiklik antidepresan zehirlenmesi olduğu düşünölen hastalarda tanıya yardımcı olan en önemli test EKG'dir. Bunun yanında tanıda diğer özgül olmayan laboratuvar bulgularından da faydalanılabilir. EKG'de QRS genişlemesi, TSA zehirlenmesinin önemli bir göstergesidir. QRS genişlemesi yanında PR ve QT mesafesinde uzama görölebilmektedir (8, 97). Hastaların EKG verilerinin değerlendirilmesi sırasında sahip olunması gereken temel bilgiler aşığıda verilmiştir (118):

- **P dalgası:** Atriyumun depolarizasyonunu gösterir. Normal P dalgasının süresi 0,10 (2,5 mm) sn'den kısadır, yüksekliği 3 mm'yi (0,3 milivolt) aşmamalıdır (119).
- **PR aralığı:** Atriyumda depolarizasyonunun başlangıcı ile ventriköl depolarizasyonunun başlangıcı arasında geçen süredir. Normal süresi 0,12-0,20 sn'dir (3-5 mm / 25mm/sn) (119).
- **Q dalgası:** P dalgasından sonra görölen ilk negatif dalgadır. Miyokard enfarktüsü gibi nekroz görölen patolojik durumlarda ortaya çıkar. 0,04 sn'den geniş veya bulunduğu derivasyondaki R dalgasının 1/3'ünden daha derin olması patolojik olarak kabul edilir (118).
- **R dalgası:** P dalgasından sonraki ilk pozitif dalgadır.
- **S dalgası:** P dalgasından sonraki ikinci negatif dalgadır.
- **QRS:** EKG'de Q, R ve S dalgası birlikte değerlendirilir ve ventriköllerin depolarizasyonunu gösterir. Normal QRS süresi 0,06-0,10 saniyedir (1,5-2,5 mm) (119).



Şekil 2.7. EKG'nin şematik olarak gösterilmesi (120).

### Trisiklik Antidepresan İlaçlar ile Zehirlenmelerde Tedavi

Trisiklik antidepresan ilaçlar ile zehirlenmelerin tedavisinde esas, yoğun destekleyici bakım ve semptomatik tedavidir (121). TSA alınından şüphelenilen veya bu grup ilaç aldığı bilinen hastalar hızla değerlendirmeye alınarak tedaviye başlanmalıdır (8). İdeal olan, tedavinin yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilmesidir (93).

Hastalar bilinçteki değişiklikler, hemodinamik bozukluklar ve solunumdaki değişiklikler açısından değerlendirilmeli (119), kardiyak açıdan monitöre bağlanarak izlenmeli ve damar yolu açılmalıdır (8, 119). Her hastanın 12 kanallı EKG'si çekilmelidir (8). Hastalar kardiyovasküler ve solunum işlevleri açısından 12 saat ile 6 gün arasında izlenmelidir (2). Hastaya gerektiğinde oksijen verilmeli (97), serum

elektrolit, kreatinin ve glukoz düzeyleri ölçülmelidir (119). Kan gazı analizi yapılmalı, asidoz varlığında gerekli tedavi başlanmalıdır (8). Santral sinir sistemi depresyonu olan ve/veya hemodinamik yönden stabil olmayan hastalara erken entübasyon uygulanması önerilir (8). Antimuskarinik belirtiler gözlenen hastalara idrar sondası takılmalı ve ileus varlığında nazogastrik tüp gerekliliği dikkate alınmalıdır (119). İlk bir saat içerisinde gelen hastalarda mide yıkama uygulanabilir. Ardından 1gr/kg dozunda aktif kömür oral yoldan verilebilir (119, 122). Bu ilaçların mide bağırsak kanalından yavaş geçişlerine bağlı olarak aşırı dozlarında absorpsiyonları gecikebilir. Bu hastalara ikinci doz aktif kömür verilebilir (93). İlk bir saatten sonra gelen hastalara mide yıkama nadiren uygulansa da, yaşamı tehdit eden yüksek doz alım durumunda (4mg/kg TSA alınmışsa) mide yıkaması göz önünde bulundurulmalıdır (93).

Hastalarda, verilen sıvı tedavisine rağmen kan basıncı düzelmeyorsa ve/veya kalpte iletim bozuklukları varsa hastalara sodyum bikarbonat tedavisi başlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda TSA zehirlenmesi olan hastalarda sodyum bikarbonat tedavisi ile kalpteki iletim bozukluklarının düzeldiği, kalbin kasılmasında artış sağlandığı ve ventriküler ekstra atımların baskılandığı gösterilmiştir (119). Ancak verilen sodyum bikarbonat tedavisinde kan pH'sı alkali yöne kayar ve hipokalemi gelişebilir. Bu nedenle hastalar yakından takip edilmeli ve pH en fazla 7,50-7,55 olana kadar sodyum bikarbonat uygulanmalıdır. Yine bu hastalara gerekirse potasyum i.v. yoldan uygulanmalı ve potasyum düzeyleri izlenmelidir (8, 119, 123).

Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde antimuskarinik etkileri önlemek amacıyla fizostigmin uygulanmasından bradikardi ve öldürücü asistol yapabilmesi nedeni ile kaçınılmalıdır (2). Santral sinir sisteminin etkilenmesi sonucu ortaya çıkan ajitasyon ve epileptik nöbetler, benzodiyazepinler ve fenobarbitaller ile kontrol altına alınabilmektedir (8, 119). Bu hastalarda fenitoin epileptik nöbetleri kontrol altına alamaz, ancak benzodiyazepin ve fenobarbitallere rağmen nöbet halen devam ediyorsa genel anestezi ajanları ve nöromusküler bloke edici ajanlar kullanılabilir (8, 119).

Trisiklik antidepresan ilaçlar ile zehirlenmelerin tedavisinde sodyum bikarbonat, kalbin kasılabilmesini arttırmanın yanı sıra aritmilerin tedavisinde de

kullanılmaktadır. Özellikle QRS genişlemesi olan hastalara (100 ms'n'den uzun) sodyum bikarbonat tedavisi önerilmektedir. Eğer kardiyotoksite bikarbonat tedavisine yanıtız ise hipertonic salin uygulaması da hastaya yarar sağlamaktadır (119, 124). Ventriküler ritim bozukluklarında sodyum bikarbonat tedavisinden sonra ikinci seçenek olarak lidokain uygulanabilir. Eğer hastada "torsades de pointes" varsa magnezyum 2 gr dozda i.v. yoldan verilebilir. Ancak bunların dışında hastaya, ritim bozukluklarını düzeltmek için sınıf Ia, Ic antiaritmik ajanlar,  $\beta$ -blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve sınıf III antiaritmik ajanlar verilmemelidir (8, 119).

Hipotansiyon gelişen hastalarda ise 10 mL/kg doza i.v. izotonik kristaloid sıvı yüklemesi sonrasında, halen kan basıncı düzelmemiş ise hastaya 1-2 mEq/kg dozda, her 3-5 dakikada bir, kan basıncı düzeline kadar ya da pH en fazla 7,50-7,55 olana kadar, tekrarlayan dozlarda sodyum bikarbonat uygulanabilir (8, 119). Eğer sıvı ve sodyum bikarbonat tedavisine rağmen hipotansiyon halen devam ediyorsa, hastaya i.v. yoldan vazopressör ajanlar uygulanabilir. Uygulanabilen vazopressör ajanların içinde en uygun olanı, alfa adrenerjik almaçları doğrudan etkilediği için, norepinefrindir. Dopamin ise dopaminerjik ve  $\beta$ -almaçları üzerinden vazodilatasyon yapabileceğinden daha az etkili bir vazopressör ajandır (8, 119).

Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde, bu ilaçların yüksek dağılım hacmi ve proteinlere yüksek oranda bağlanmaları nedeni ile hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun tedavide yeri yoktur (2).

İlaç alımından sonra herhangi bir bulgu gelişmemiş ise hasta 6 saat izlenerek taburcu edilebilir. Eğer hastada zehirlenme bulguları gelişmiş ve tedaviye yanıt alınıyorsa bu hastalar bulgular düzeldikten 24 saat sonra taburcu edilmelidir. Ayrıca hastada intihar düşüncesi varsa taburcu edilmeden psikiyatri bölümüne danışılmalıdır (119).



**Tablo 2.4.** Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde tedavi yaklaşımı (8).

Toksik etkiler	Tedavi
<b>İleti Gecikmesi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sodyum bikarbonat 1-2 mEq/kg i.v. yükleme dozunda, ardından her 3-5 dk'da bir kan basıncı normale dönene kadar ya da pH en fazla 7,50-7,55 olana kadar uygulanabilir.</li> </ul>
<b>Ritim bozuklukları</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tedavi uygulanmaz</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sinüs taşikardisi</li> <li>Geniş kompleksli ya da ventriküler taşikardi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sodyum bikarbonat 1-2 mEq/kg dozda i.v. yükleme, ardından ritim bozukluğu düzelene kadar ya da pH en fazla 7,50-7,55 olana kadar tekrarlanabilir.</li> <li>Asidoz, hipoksi ve hipotansiyon düzeltilmelidir.</li> <li>Lidokain; 1 mg/kg dozunda i.v. yüklemenin ardından 20-50 µg/kg/dk dozunda i.v. devam edilebilir.</li> <li>Hipertonik salin (% 3) uygulanabilir</li> <li>Magnezyum sülfat 25-50 mg/kg (en fazla 2 gr) dozunda 2 dk'da uygulanabilir</li> <li>Klinik endikasyonu varsa kontrollü ventilasyon yapılabilir</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Torsades de pointes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Magnezyum sülfat</li> <li>Overdrive pacing (normal kalp hızından daha hızlı uyarı üretmek)</li> </ul>
<b>Hipotansiyon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İzotonik salin (% 0,9) yükleme, en fazla 30 mL/kg</li> <li>Hipoksi ve asidoz düzeltilmelidir</li> <li>Sodyum bikarbonat 1-2 mEq/kg i.v. yükleme ardından idame tedavisi, kan basıncı düzelene kadar ya da pH en fazla 7,50-7,55 olana kadar tekrarlanabilir.</li> <li>Norepinefrin</li> <li>Hasta ekstrakorporal dolaşıma alınabilir (ekstrakorporal membran oksijenasyonu, kardiyopulmoner bypass)</li> </ul>
<b>Epileptik nöbetler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Benzodiyazepin, propofol</li> <li>Gerekirse hava yolu güvenliği açısından hasta entübe edilmeli</li> <li>Hipoksi ve asidoz düzeltilmelidir</li> <li>Barbütatlar verilebilir</li> <li>Eğer barbütatlar yetersiz kalırsa midazolam veya propofol infüzyonuna geçilebilir</li> <li>Yukarıdakilerde yetersiz kalırsa genel anestezi ve nöromusküler paralizi uygulanabilir.</li> </ul>

### 2.2.1. Beta Blokör Ajanlar

#### Beta Blokör Ajanların Yapısı ve Özellikleri

Beta adrenerjik blokör ajanlar, beta adrenerjik almaçları (reseptörleri) geri dönüşlü bir şekilde bloke ederek, sempatoadrenal sistemin uyarılmasının veya tonusunun ya da beta adrenerjik almaç agonisti ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini yarışmalı olarak antagonize ederler (92). Beta blokör ajanlar 30 yıldan fazla bir süredir klinik kullanımdadır ve hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, aritmiler, migren tipi baş ağrıları, tremor, portal hipertansiyon ve aort diseksiyonu gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (125). İlk tanımlanan beta blokör ilaç dikloroizoproteronol olup ardından propranolol sentezlenmiştir (93).

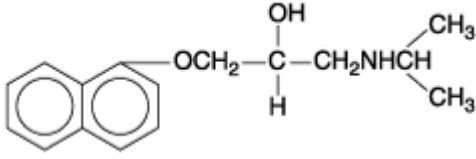
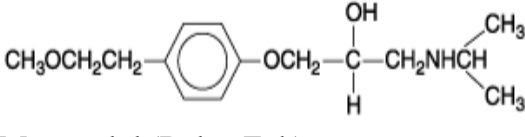
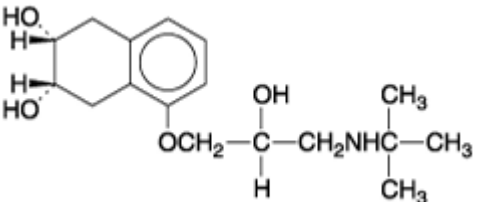
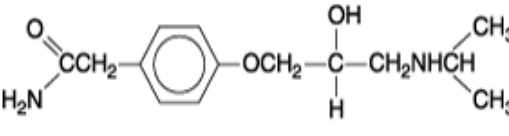
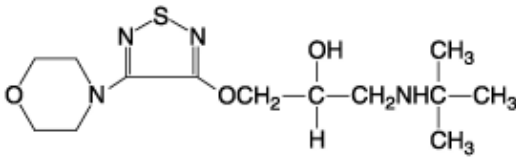
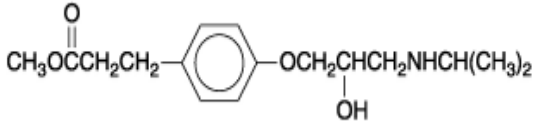
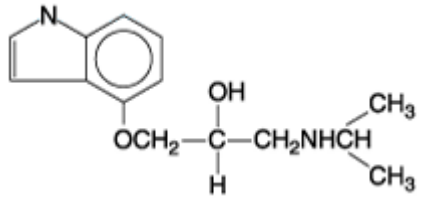
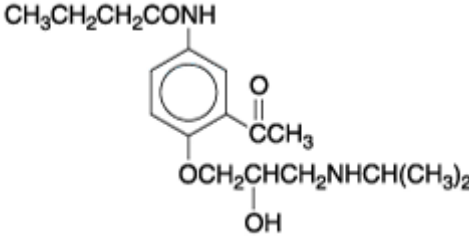
Temel farmakolojik özelliklerine göre bu ilaçlar arasındaki farklılıklar veya benzerlikler şu şekilde sıralanabilir (92).

#### 1. Selektiflik (seçicilik):

- a. Seçici olmayan beta blokörler:  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  almaçlara eşit derecede afinite gösterir ve her iki tip almaç de aynı derecede bloke ederler.
- b. Seçici olan beta blokörler:  $\beta_1$  almaçları üzerine daha fazla etki gösteren ve kardiyak seçiciliği olan beta blokörler olarak sınıflandırılırlar. Ayrıca  $\beta_2$  selektif blokörler de vardır (92). Bazı beta-blokörlerin kimyasal yapıları Şekil 2.8'de gösterilmiştir.

#### 2. İntrinsik (iç kaynaklı) sempatomimetik etkisi olanlar, parsiyel agonist: Bazı beta blokörler beta adrenerjik almaçları duruma göre aktive veya bloke ederler.

Bu iki grup dışında beta-blokörler ters agonizma, lipofilikliğin derecesi ve buna bağlı farmakokinetik farklar, membran stabilizasyonu ve melez (hibrid) etkinliklerine göre farklı şekillerde gruplandırılmıştır (92, 93).

Selektif olmayan antagonistler	Selektif antagonistler
 <p>Propranolol (Dideral)</p>	 <p>Metoprolol (Beloc Zok)</p>
 <p>Nadolol (Corgard)</p>	 <p>Atenolol (Tensinor)</p>
 <p>Timolol (Timosol)</p>	 <p>Esmolol (Brevibloc)</p>
 <p>Pindolol (Visken)</p>	 <p>Asebutolol (Prent)</p>

Şekil 2.8. Bazı beta blokörlerin yapısal formülleri (93).

### Farmakokinetik Özellikleri

Beta blokörler oral yoldan alındıklarında gastrointestinal kanaldan neredeyse tama yakın bir oranda emilmektedir. Ancak bu kadar iyi emilmelerine rağmen karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğramaları nedeni ile biyoyararlanımları % 10-75 arasındadır. Beta blokörlerin birçoğu, karaciğerde SİT2D6 enzimleri ile metabolize edilmekle birlikte bazı beta blokörler ise (atenolol, betaksolol, sotalol karteolol) karaciğerden ilk geçişte önemsiz derecede metabolize edilirler (92). Beta

blokörler plazmada albümin ve alfa 1-asidik glikoproteinlere değişik oranlarda bağlanırlar (örneğin; propranolol % 93, metoprolol % 12).

Beta blokörler içerisinde propanolol ve benzeri lipofilik ilaçlar esas olarak karaciğerde metabolize edilerek inaktive olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu ilaçların eliminasyonları yavaşlar ve vücutta birikebilirler. Bu gibi durumlarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Seliprolol, atenolol, betaksalol ve nadolol gibi ilaçlar karaciğerde metabolize olmadan böbrekler yoluyla değişmeden atılırlar. Bu tip ilaçları alan hastalarda glomerüler filtrasyon hızı düşerse vücutta birikebilirler. Ayrıca beta blokörler plasentayı geçip fetal dolaşıma da girebilirler. Emziren annelerde süt ile bebeğe geçebilirler (92).

Beta-blokörlerin farmakolojik özellikleri, genel olarak etki ettikleri almaçlar ve bu almaçların dokularda oluşturdukları etkileri ile açıklanır (93). Beta blokörlerin bu etkileri, önemli farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri Tablo 2.5’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.5.** Bazı önemli beta blokörlerin farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri (93).

İlaç	Membran stabilizasyonu	İntrinsik Agonist Aktivite	Lipid Çözünürlüğü	Emilim Yüzdesi (%)	Oral Biyoyararlanım (%)	Plazma Yarı Ömrü (Saat)	Proteine Bağlanma Yüzdesi
<b>Klasik non-selektif beta blokörler – Birinci jenerasyon</b>							
Nadolol	0	0	Düşük	30	30-50	20-24	30
Penbutolol	0	+	Yüksek	~100	~100	~5	80-98
Pindolol	+	+++	Düşük	> 95	~100	3-4	40
Propranolol	++	0	Yüksek	< 90	30	3-5	90
Timolol	0	0	Düşük-Orta	90	75	4	< 10
<b><math>\beta_1</math> selektif beta blokörler – İkinci jenerasyon</b>							
Asetabutolol	+	+	Düşük	90	20-60	3-4	26
Atenolol	0	0	Düşük	90	50-60	6-7	6-16
Bisoprolol	0	0	Düşük	~90	80	9-12	~30
Esmolol	0	0	Düşük	NA	NA	0.15	55
Metoprolol	+*	0	Orta	~100	40-50	3-7	12
<b>Ek etkileri olan non-selektif beta blokörler – Üçüncü jenerasyon</b>							
Karteolol	0	++	Düşük	85	85	6	23-30
Karvedilol	++	0	Orta	> 90	~30	7-10	98
Labetolol	+	+	Düşük	> 90	~33	3-4	~50
<b>Ek etkileri olan <math>\beta_1</math> selektif beta blokörler – Üçüncü jenerasyon</b>							
Betaksolol	+	0	Orta	> 90	~ 80	15	50
Seliprolol	0	+	Düşük	~74	30-70	5	4-5

\* Beta blokaj için gerekenden daha yüksek dozlarda belirlenebilir.

## Farmakolojik Özellikleri

Beta blokörler çok geniş bir hastalık grubunun (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp hastalıkları, aritmiler, glokom, anksiyete, migren tipi baş ağrıları, esansiyel tremor) tedavisindeki etkinliklerine bağlı olarak klinikte çok dikkatli kullanılması gereken ilaçlar olarak tanımlanırlar (2).

Beta blokörlerin bu etkilerini gerçekleştirebilecekleri almaç alt tipleri ve genel etki mekanizmaları şu şekildedir:

- $\beta_1$  almaçlar, birincil olarak kalp kasında bulunurlar, aktivasyonları sonucunda kalp hızı, kalp kasılması ve atriyoventriküler iletim artar. Atriyoventriküler refraktör dönem kısalmır (125).
- $\beta_2$  almaçlar, kalp kasında da bulunmakla birlikte bronşiyal ve periferel damar düz kaslarında daha fazla etkileri vardır. Bu almaçların aktivasyonu ile vazodilatasyon ve bronkodilatasyon gerçekleşir (125).
- $\beta_3$  almaçları yağ dokusu ile kalpte bulunur. Aktivasyonları, katekolaminlere bağlı olarak termojenezi arttırabilir ve kalp kasılmasını azaltabilir (125).
- $\beta_4$  almaçları, klasik beta almaçları üzerine etkisizdir. Bu almaçların CGP-12177 gibi bazı atipik beta agonistlerinin semptomimetik etkilerini açıklayabileceği ileri sürülmektedir. Çalışmalar, varsayılan  $\beta_4$  almaçlarının  $\beta_1$  almaçlarının yeni bir işlevsel durumu olabileceğini düşündürmektedir (126).

### **Kalp üzerine etkileri**

Beta blokörler esas tedavi edici etkilerini en belirgin olarak kardiyovasküler sistem üzerinde gösterirler (93). Beta blokör ilaçlar miyokard ve kalbin diğer yapıları üzerindeki sempotoadrenal tonusu azaltarak veya ortadan kaldırarak kalbin çeşitli işlevsel parametreleri üzerinde önemli etkiler yaparlar (92).

Beta almaç antagonistlerinin kalp ritmi ve otomatisite üzerine de etkileri vardır. Her ne kadar  $\beta_1$  almaçlarının blokajı ile bu etkileri gerçekleştirse de,  $\beta_2$  almaçlarının da insanlarda muhtemelen kalp hızını düzenlediği düşünülmektedir (93, 127).  $\beta_3$  almaçların insan kalp kası hücrelerinde var olduğu tespit edilmiştir (93, 128).

Ancak  $\beta_3$  almaçlarının kalpteki rolü konusunda araştırmalar halen devam etmektedir (93, 129).

Kalpte baskın olan beta almaç, esas olarak  $\beta_1$  almaç alt tipidir. Kardiyak hücreler aynı zamanda  $\beta_2$  ve daha az oranda  $\beta_3$  almaç alt tipini de eksprese ederler. Bu son iki almaçın kalpteki miktarları yaş ve patolojik duruma göre değişiklik gösterir. Beta almaçlar sağlıklı kalpte  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  (8:2 oranında) alt tiplerinden oluşur. Ancak yaşlanma ve kalp yetmezliği durumunda  $\beta_1$  alt tipinin oranı azalırken,  $\beta_2$  düzeyi sabit kalmakta ve buna bağlı olarak  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  almaç alt tipi oranı 1:1'e ulaşmaktadır (126, 130).

Katekolaminlerin pozitif inotrop ve kronotrop etkiye sahip olmaları nedeni ile beta almaç blokörleri, kalbin kasılması ve kalp hızını azaltırlar. Buna bağlı olarak egzersiz sonucu ortaya çıkan kalp kasılması ve kalp hızı artışı baskırlar (93). Beta almaç antagonistleri, kalpte sinüs hızını yavaşlatırlar, ektopik odakların kendiliğinden oluşan depolarizasyonunu azaltırlar, atrium ve atriyoventriküler düğümde iletimi yavaşlatırlar ve atriyoventriküler düğümde fonksiyonel refrakter periyodu uzatırlar (93).

### **Antihipertansif etkileri**

Beta blokörlerin, normal kan basıncına sahip kişilerde tansiyon düşürücü etkileri bulunmamaktadır. Bu ilaçlar hipertansif hastalarda kan basıncını düşürürler. Beta blokörlerin geniş bir kullanım alanı olmasına rağmen kan basıncını düşürücü etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak ileri sürülen bu mekanizmalardan bazıları şu şekildedir:

- Sempatik sinir sistemi,  $\beta_1$  almaçlar aracılığı ile jukstaglomerüler hücreleri uyarak renin salgılanmasına neden olmakta ve bu etki, beta blokörler ile engellenmektedir (93).
- Beta blokörlerin, damar düz kaslarının kasılmasını azaltması beklenmemekle birlikte, bu ilaçların uzun dönem kullanımı periferik damar direncini azaltmaktadır (93, 131).

- Beta blokörlerin santral etkileri sonucunda kan basıncını düşürdüğüne dair hipotezler bulunmaktadır. Ancak bu hipotezi destekleyen kısıtlı sayıda kanıt mevcuttur. Örneğin etkin antihipertansif özelliği bulunan beta blokörlerin kısmen kan beyin bariyerini geçtiği bilinmektedir (93).

Bazı beta blokörler, periferik damarları genişletirler. Bu etkiyi sağlayacak en az altı özellik ileri sürülmüştür. Bunlar, nitrit oksit üretimi,  $\beta_2$  almaçların aktivasyonu,  $\alpha_1$  almaçların blokajı, kalsiyum girişinin engellenmesi, potasyum kanallarının açılması ve antioksidan etkilerdir. Beta blokörler, vazodilatasyon yapıcı etkilerini yukarıda sayılan mekanizmaların biri ya da birkaçı ile gerçekleştirirler (93).

### **Solunum sistemi üzerine etkileri**

Beta blokörler solunum sistemi üzerinde bronş ve bronşiyollerde beta 2 almaçlarını bloke ederek bronkokonstrüksiyona sebep olur, böylece hava yollarının hava akışına karşı direncini artırır ve zorlu ekspirasyon hacmini düşürürler (92). Sağlıklı bireylerde bu durum problem oluşturmasa da obstrüktif kronik akciğer hastalığı ve astımı olanlarda nefes darlığına yol açabilir (92).

### **Metabolik etkileri**

Beta blokörler karbonhidrat ve yağ metabolizmasını da etkiler. Katekolaminler, hipoglisemi varlığında glikojenolizi tetikler ve glukoz salınımını arttırlar. Selektif olmayan beta blokörler tip I diyabette, nadiren tip II diyabette hipoglisemiden kurtulmayı geciktirebilirler (92, 93). İnsülin ve oral antidiyabetik alan hastalarda insülin artmasına bağlı hipoglisemi nöbetinin taşikardi ve titreme gibi ön belirtileri baskılandığından hastaların önlem alma olanağı ortadan kalkar ve kolayca hipoglisemi komasına girebilir (92). Bu nedenle beta blokörler, kontrolsüz diyabet ve sık hipoglisemi atağı olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır (93). Klasik beta blokörlerin aksine vazodilatör olan beta blokörler (seliprolol, nipradilol, karteolol, karvedilol ve dilevalol) insülin rezistansı olan hastalarda insülin hassasiyetini arttırlar (93, 132). Diyabet tanısı olan hastalarda beta blokör kullanılmasının gerekli olduğu durumlarda,  $\beta_1$  selektif ya da vazodilatör beta blokörler tercih edilmelidir (93, 132, 133).



Beta blokörler yağ hücrelerinde hormona duyarlı lipazı aktive ederek serbest yağ asitlerinin dolaşıma katılmasına sebep olur. Bu yağ asitleri de egzersiz sırasında kaslarda önemli enerji kaynağıdır (93). Selektif olmayan beta blokörler HDL kolesterolü azaltır, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyini artırırlar. Bu şekilde ateroskleroz eğilimi artmış olur (92). Ancak beta-1 selektif blokörlerin (seliprolol, karteolol, nebivolol, karvedilol ve bevantolol), lipid bozukluğu olan hastalarda serum lipid profilini düzelttiği gösterilmiştir (93, 134).

### **Beta-blokör İlaçlar ile Zehirlenmeler**

Bu grup ilaçların erişkinlerdeki yüksek doz alımları genellikle intihar girişimi veya günlük ilaç kullanımı sırasında yanlışlıkla oluşmaktadır. Çocuklarda ise yüksek doz alımlar genellikle erişkinlerin kullandığı ilaçları güvenli saklamamaları sonucunda kazaen gelişmektedir.

Amerika'da Ulusal Zehir Veri Sistemi (NPDS) verilerine göre 2011 yılında 23902 kişinin beta blokörler ile zehirlendiği, bu hastaların 3229'unun (%13,5) beş yaş altında olduğu rapor edilmiştir (135).

Beta blokörlere bağlı kardiyovasküler toksisitesinin esas mekanizmasının beta almaç sinyalinin yaygın blokajı sonucu meydana geldiği ileri sürülmektedir. Bu durum, fizyolojik katekolaminlerin metabolik kronotropik ve inotropik etkilerinin azalmasına yol açar. Diğer olası mekanizmalar, kardiyovasküler toksisitenin ortaya çıkmasına neden olan mekanizmalardır. Örneğin, kardiyak kas hücrelerinde iyon transportu ve homeostazın bozulmasına bağlı beta blokörlerin neden olduğu kardiyotoksosite ve bunlara ilaveten beta blokörlerin santral sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkilerine bağlı olabilen kardiyak toksisitedir (2).

Beta blokörler ile zehirlenmelerde, bu ilaçların almaçlar üzerine olan etkileri sonucu, beta-1 almaç blokajına bağlı olarak, kalp hızı, kalp kası kasılabilirliği, kan basıncı ve kalp kası oksijen tüketiminin azaldığı görülmektedir. Bu ilaçlar, beta-2 almaç blokajı ile damar sistemi, bronşlar, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemdeki düz kasların gevşemesini engelleyerek toksik etkilerini gösterirler (136).

Ayrıca beta blokörler, beta adrenerjik almaçları bloke ederek hem glukoneojenez hem de glukojenolizi inhibe ederek hipoglisemiye sebep olur (136).

Beta blokörler ile zehirlenmeler asemptomatik halden şoka kadar değişkenlik gösterebilir ve hastalarda bradikardi, hipotansiyon, aritmi, hipotermi, hipoglisemi ve nöbetler görülebilir (136). Bradikardi ve hipotansiyon bunlardan en sık görülen belirtilerdir ve ciddi zehirlenmeler, miyokard depresyonu ve kardiyojenik şoka yol açabilir (125). Terapötik dozlarda kalp hızının yavaşlaması ve strese bağlı taşikardinin oluşmaması nedeni ile bradikardinin tek başına görülmesi zehirlenme için uyarıcı bir işaret değildir (136).

Hastaların birçoğunda belirtiler alımı takiben ilk iki saat içerisinde gözlenir ve altı saat içerisinde tüm hastalarda görülmeye başlar. Ancak belirtiler, sotalol gibi yavaş salımlı ilaçlarda alımı takiben 24 saate kadar gecikebilir (125, 137). Beta blokörlerin yarı ömürleri genellikle 2-12 saat arasında olmasına rağmen, yüksek doz alımlarda kardiyak atım azalması sonucu, böbrek ve karaciğerde kan akımı azalması veya aktif metabolitlerin oluşumuna bağlı olarak yarı ömürleri uzayabilir (136).

Hücrel hipoksiye bağlı olarak bilinç değişikliği ve nöbetler görülebilir (136). Özellikle yağda çözünme özelliği olan beta blokörlerin beyinde dağılımı fazla olacağından ciddi santral sinir sistemi toksisitesine sebep olur (136). Deliryum, nöbet, koma ve bilinç değişikliği genellikle ciddi hipotansiyonu olan hastalarda görülür fakat normal kan basıncına sahip kişilerde de meydana gelebilir (125, 138). Kardiyovasküler ve nörolojik etkilerin yanında bronkospazm ve hipoglisemi de görülebilir (125). Bronkospazm nadirdir, ancak daha öncesinde astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkospazm gelişebilir (136).

Beta blokör zehirlenmelerinde öncelikle elektrokardiyogram, parmaktan kan şekeri ölçümü, serum elektrolitleri ve böbrek işlevleri değerlendirilir (125). Laboratuvar incelemelerinde, doğurgan çağıdaki kadınlarda gebelik testi ve ek ilaç alımını dışlamak amacıyla asetaminofen ve salisilat düzeyleri de çalışılmalıdır (125).

Bu ilaçlar, elektrokardiyografide atriyoventriküler blokaja bağlı olarak PR uzamasına neden olur, benzer şekilde sinoatriyal blokaja bağlı bradikardi de gelişir

(125, 139). Membran stabilize edici faktöre bağı olarak QRS uzaması gelişebilir. Ciddi zehirlenmelerde asistoliye kadar her türlü bradikardiye ilişkin problemler görülebilir (125).

### **Beta-blokör İlaçlar ile Zehirlenmelerde Tedavi**

Beta blokör ilaçlar ile zehirlenmelerin tedavisinde, destekleyici tedavi önceliklidir. Beta blokör zehirlenmelerinin tedavisinde amaç, solunumun desteklenmesi, hipoglisemi ile kalp hızı ve kalbin kasılma gücünün düzenlenmesi yoluyla kritik organlarda dolaşımın düzeltilmesidir (2, 140). Zehirlenmenin şiddetine göre uygulanacak tedaviler Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

**Tablo 2.6.** Beta blokör zehirlenmelerinde tedavi yaklaşımı (8).

<p><b>Aseptomatik durumlarda</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktif karbon</li> <li>2. İlaç alımından sonraki ilk bir saat içerisinde orogastrik lavaj</li> <li>3. Polietilen glikol elektrolit lavaj solusyonu ile tüm bağırsak irrigasyonu</li> </ol> <p><b>Hafif zehirlenme:</b> <i>Hipoperfüzyon olmadan hafif hipotansiyon (Sistolik kan basıncı &lt;100 mm/Hg) veya bradikardi (kalp hızı &lt;60 atım/dk)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Yukarıdakilerin hepsine ek olarak</li> <li>2. Bradikardi için 1 mg Atropin</li> <li>3. Hipotansiyona yönelik bolus sıvı (20-40 mL/kg % 0,9'luk NaCl) (pulmoner ödemi önlemek için yakın monitorizasyon gereklidir)</li> </ol>
--

**Tablo 2.6. (Devamı)** Beta blokör zehirlenmelerinde tedavi yaklaşımı (8).

**Orta düzeyde zehirlenme:** *Yukarıdaki tedavinin yeterli olmaması veya hipotansiyon (sistolik kan basıncı <80 mm/Hg) veya ciddi bradikardi (kalp hızı <40 atım/dk) veya klinik olarak hipoperfüzyon varlığı (konjestif kalp yetmezliği veya bilinç bozukluğu)*

1. Yukarıdakilerin hepsine ek olarak
2. Solunumun izlenmesi, gerekirse entübasyon
3. Glukagon: 3-5 mg dozunda i.v. 1-2 dakikanın üzerinde (10 mg'a kadar verilebilir), sonrasında 2-5 mg/sa. (en fazla 10 mg/sa) infüzyon
4. Bradikardiye yönelik atropin (en fazla 3 mg)
5. Hipotansiyona yönelik kalsiyum tuzları: 1-3 g kalsiyum klorür yavaş puşe (alternatif olarak 3-9 g kalsiyum glukonat)
6. Yüksek doz insülin: 1 U/kg kristalize insülin bolus, takiben 1 g/kg/sa dekstroz (örn. 10 mL/kg/sa % 10 dekstroz veya 2 mL/kg/sa % 50 dekstroz) ile birlikte 0,5-1 U/kg/sa kristalize insülin i.v. infüzyon. Kan glukoz düzeyi her 30 dk'da bir izlenmeli ve buna göre doz ayarı yapılmalıdır.

**Ciddi düzeyde zehirlenme:** *Yukarıdaki tedavinin yeterli olmaması veya kardiyojenik şok veya koma gibi ciddi hipoperfüzyon bulgusu olması durumunda,*

1. Yukarıdakilerin hepsine ek olarak
2. Glukagon infüzyonunu 10 mg/sa dozuna çıkarılması
3. İntra-arteriyel ve pulmoner arter basınç izlemi
4. Katekolamin infüzyonu: Genellikle çok yüksek dozlarda verilmesi gerekir, invaziv hemodinamik izlem gereklidir
  - a. İzoproterenol ( $\beta_1$  ve  $\beta_2$  agonist,  $\beta_2$  etkisine bağlı vazodilatasyona dikkat edilmeli); başlangıç dozu 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$
  - b. Epinefrin ( $\alpha$  ve  $\beta$  agonist), başlangıç dozu 0,02  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$
  - c. Dobutamin ( $\beta_1$  agonist, teorik olarak faydalı, fakat bu konuda tecrübe azdır), başlangıç dozu 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$
  - d. Norepinefrin ( $\alpha$  ve  $\beta_1$  agonist), başlangıç dozu 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$
5. Fosfodiesteraz inhibitörleri
  - a. Milrinon: 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. bolus 2 dk'nın üzerinde verilmeli (30 dk sonra tekrar edilebilir), sonrasında 2-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$
6. Ventriküler pil takılması. Bu yaklaşım kardiyak outputu arttırmadan kalp hızını artırır
7. İntraaortik balon pompası veya ekstrakorporal dolaşım

Beta blokör zehirlenmelerinin tedavisinde ilaç uygulamaları glukagon, beta adrenerjik almaç agonistleri, fosfodiesteraz inhibitörleri ve atropini içerir (2). Glukagon, beta blokör zehirlenmelerinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar beta blokör ve kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenmelerde glukagon rutin olarak önerilse de, insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma yoktur. Hayvan modeli üzerindeki çalışmalarda, glukagonun kalp hızını ve kardiyak atımı arttırmasına rağmen ortalama arter basıncını değiştirmediği gösterilmiştir. Hayvan modeli üzerindeki çalışmalarda glukagonun sağ kalım üzerine olan etkileri tam olarak açıklanamamıştır, fakat yapılan bir çalışmada sağ kalım oranını arttırdığı gösterilmiştir (125, 141, 142). Erişkinlerde başlangıçta glukagon 3-5 mg intravenöz yoldan bir dakika içerisinde uygulanmalıdır (125). Eğer yükleme sonrası 10-15 dakika içerisinde kan basıncı ya da atım sayısında değişiklik görülmez ise ikinci yükleme dozu uygulanmalıdır. Çocuklarda ise 50 µg/kg dozunda uygulanmalıdır. Hastalarda glukagon yükleme dozundan sonra kan basıncı ya da kalp atım sayısında artış gözlenirse 2-5 mg/sa dozunda idame tedavisine devam edilmelidir. Çocuklarda ise 70 µg/kg/sa dozunda idame tedavisi uygulanmalıdır (125). İnsanlarda, β<sub>2</sub> adrenerjik almaçlara benzeyen kardiyak glukagon almaçları bulunmaktadır. Bu almaçlara glukagon bağlanması ile β<sub>2</sub> adrenerjik almaçlara bağlanmadan bağımsız olarak adenil siklaz aktivitesi artar. Bu bağlanma sonucunda glukagon, fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek cAMP yıkımını azaltır ve sonuçta glukagonun inotropik etkisi ortaya çıkmış olur (8).

Kalsiyum, beta blokör zehirlenmelerinde diğer bir seçenek olarak kullanılmaktadır. (125, 143, 144). Tedavide kalsiyum glukonat ya da kalsiyum klorür kullanılabilir. Erişkinlerde 1 gram % 10'luk kalsiyum klorür yükleme dozunda santral venöz kateterden yavaşça hastalara uygulanmalıdır. Toplam doz 3 gram'a kadar tekrarlanabilir. Çocuklarda ise 20 mg/kg dozunda, en fazla 60 mg/kg verilmelidir. Kalsiyum glukonat ise periferik damarlardan uygulanabilmektedir. Başlangıç dozu olarak 30 mL % 10'luk kalsiyum glukonat i.v. yoldan uygulanmalıdır. Çocuklarda ise 60 mg/kg'dan en fazla 3 grama kadar i.v. yoldan uygulanabilir (8). Tedavide kalsiyum uygulanan hastaların serum kalsiyum seviyeleri mutlaka izlenmelidir. Literatürde ölümle sonuçlanan iyatrojenik kalsiyum toksisitesi görülen olgular vardır (125, 145).

Katekolaminler ile yapılan hayvan deneyleri ve olgu serilerinde beta blokör zehirlenmesi olan hastalarda i.v. uygulanan katekolaminlerin istenilen etkileri oluşturmadığını gösteren çalışmalar vardır (125, 146-148). Ancak kalsiyum tuzları, atropin, i.v. sıvı ve glukagon kombinasyon tedavisi alıp genel durumu düzelmeyen hastalarda katekolamin uygulaması halen önerilen bir tedavi seçimidir (125).

Yüksek doz insülin ve glukoz tedavisinin beta blokör zehirlenmelerinde faydalı olduğunu gösteren kısıtlı sayıda çalışmalar yapılmıştır (125, 149). Ancak hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda diğer tedavilere direnç varlığında, yüksek doz insülin ve glukoz tedavisi önerilmektedir (125).

Beta blokör zehirlenmelerinde nöbet geçiren hastalarda lorazepam ve diazepam gibi benzodiyazepin grubu ilaçlar veya status epileptikus durumundaki hastalar için de fenobarbital kullanılabilir (136).

Klinikte kullanılan total parenteral beslenme sıvıları gibi lipid çözeltileri, lipofilik ilaçlar ile zehirlenme tedavisinde kullanılmaktadır ve lipid emülsiyon tedavisi olarak adlandırılmaktadır (125, 150). Ciddi propranolol zehirlenmelerinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (151, 152).

Amrinon, milrinon ve enoksimon gibi fosfodiesteraz inhibitörü ilaçlar cAMP yıkımını azaltarak hücre içi cAMP düzeyini yükseltirler. Bu etkileri nedeni ile tüm tedavilere yanıtız olan hastalarda kullanılabildiklerini gösteren deneysel çalışmalar vardır (125). Literatürde iyatrojenik olarak karşılaşılan labetalol zehirlenmesinde, glukagon, dopamin ve fenilefrin ile birlikte amrinon kullanımının, kardiyak indeksi atım volümünü, pulmoner kapiller kama basıncını ve mental durumu iyileştirdiği gösterilmiştir (125, 153).

Yukarıda bahsedilen tedavilerin yanında beta blokörlere bağlı aritmisi veya QRS genişliği olan hastalarda ek tedavi seçeneği olarak sodyum bikarbonat kullanılabilir (125). Yine tüm tedavilere rağmen yanıt alınamayan hastalarda, hemodiyaliz uygulanabilir ve bu şekilde hem beta blokörler hem de toksisiteyi artırabilecek diğer kardiyak etkili ilaçlar vücuttan uzaklaştırılabilir (125).

Hipotansiyon nedeniyle hemodiyalizi tolere edemeyecek hastalarda ise sürekli venovenöz hemodiyaliz de uygulanabilir (125).

### 2.2.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri

#### Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Yapısı ve Özellikleri

Kalsiyum organizmada, kemik matriksinin esas yapısını oluşturmanın yanı sıra, kasılma, sekresyon ve nöronal aktivite gibi yaşamsal öneme sahip birçok hücresel işlevlerde rol alan bir elementtir (154). 1960'larda, Fleckenstein, Godfraind ve arkadaşları tarafından kalp kası hücrelerine kalsiyum girişini önleyerek kalp ve düz kasların kasılmalarını engelleyebilen ilaçlardan söz etmişlerdir. Godfraind ve arkadaşları difenilpiperazin türevi olan sinarizin ve lidoflazin (93) hücre dışında kalsiyumu arttırarak damar düz kaslarının kasılmalarını önlediklerini belirtmiş ve bu ilaçlar için kalsiyum antagonistleri terimini kullanmışlardır (93, 154).

Kalsiyum kanallarının üç temel tipi vardır: Almaç-bağımlı, gerime-duyarlı (*stretch-operated*) ve voltaja duyarlı kalsiyum kanallarıdır. Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının L, N, T alt tipleri bulunmaktadır. Bu alt tiplerden sadece L kanalı kalsiyum kanal blokörlerinden etkilenir (140).

Kalsiyum kanal blokörleri (KKB), kalsiyumun almaçlara bağlanma bölgesi için kalsiyum ile yarışması gerekli olmayan bileşiklerdir. Bu ilaçlar, kalsiyumun hücre içine girişi ve/veya salınımı ve/veya hücre içindeki etkilerinden birisini bozarak kalsiyumun hücresel işlevini değiştirirler (154). Örneğin verapamil türevi olan gallopamil ve nifedipin gibi diğer bileşikler, kalp kası hücrelerindeki kalsiyum kanalları veya yavaş kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum geçişini engelleyerek etkilerini gösterirler ve böylece kardiyak aksiyon potansiyelinin plato fazını değiştirirler (93).

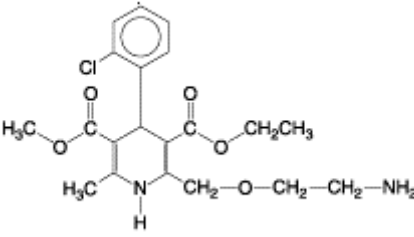
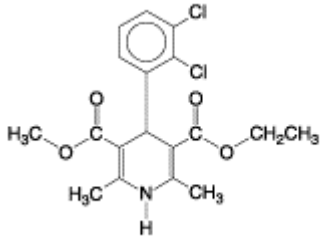
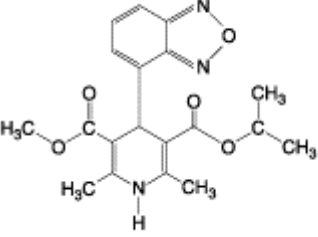
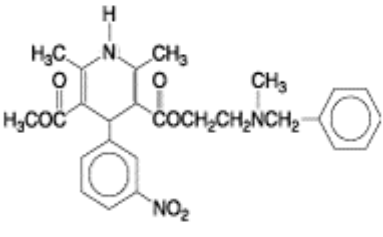
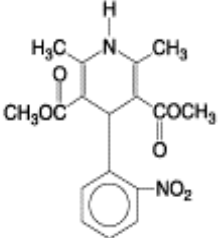
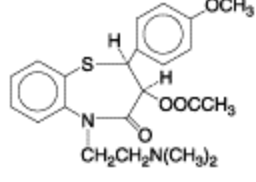
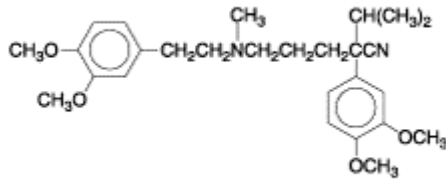
Kalsiyum kanal blokörleri, selektif ve selektif olmayan antagonistler olarak iki ana gruba ayrılır. Selektif (vazoselektif) olanlar kimyasal yapılarına ve diğer özelliklerine göre iki gruba ayrılırlar: I. gruptaki ilaçlar, nifedipin, nikardipin, nizoldipin, isradipin, lerkanidipin, nitrendipin, amlodipin ve fenoldipin gibi 1,4

dihidropridinlerdir. II. gruptakiler, verapamil, gallopamil adlı fenilalkilaminler ve benzotiazepinlerdir (92). Selektif olmayan ilaçlar hücre membranının voltaja bağlı kalsiyum kanalları yanında sodyum kanallarını da bloke ederler (92). Bu sınıflamaya göre, vazoselektif olan KKB'leri damarlar üzerine daha etkili iken, kalbin kasılabilmesi ve iletim hızı üzerine olan etkileri zayıftır. Bu ilaçlar hipertansiyon ve periferik damar hastalıkları tedavisinde kullanıldıkları halde antianjinal olarak kullanılmazlar. Vazoselektif olmayan KKB'lerinin ise daha çok antianjinal etkinlikleri vardır. Ancak bu gruptan lerkanidipin ve isradipin hipertansiyon tedavisinde de kullanılabilirlerdir (92). Bu sınıflamanın dışında KKB'leri, kimyasal yapı bakımından da beş sınıfa ayrılır ve bu sınıflama Tablo 2.7'de verilmiştir (93). Bazı KKB'lerinin kimyasal yapıları ise Şekil 2.9'da verilmiştir.

**Tablo 2.7.** Kalsiyum kanal blokörlerinin sınıflandırılması ve bazı ilaç örnekleri (93).

<b>Grup</b>	<b>İlaç isimleri</b>
• <b>Fenilalkilaminler</b>	• Verapamil
• <b>Dihidropridinler</b>	• Nifedipin • Amlodipin • Felodipin • İsradiipin • Nikardipin • Nizoldipin • Nimodipin
• <b>Benzotiazepinler</b>	• Diltiazem
• <b>Difenilpiperazinler</b>	• Sinarizin
• <b>Diarilaminopropilaminler</b>	• Bepridil



 <p>Amlodipin</p>	 <p>Felodipin</p>
 <p>Isradipin</p>	 <p>Nikardipin</p>
 <p>Nifedipin</p>	 <p>Diltiazem</p>
 <p>Verapamil</p>	

Şekil 2.9. Bazı kalsiyum kanal blokörlerinin kimyasal yapıları (93).

## **Farmakokinetik Özellikleri**

Kalsiyum kanal blokörleri oral alındıklarında hızla (155) ve neredeyse tama yakın derecede emilmelerine rağmen karaciğerde ilk geçişte eliminasyona uğradıkları için sistemik biyoyararlanımları kısmen daha azdır (93). Bu grup ilaçlar içerisinde verapamil ve diltiazemin sistemik biyoyararlanımı %10-40 arasındadır. Plazma proteinlerine % 70-98 oranında bağlanırlar (93). KKB'leri geniş dağılım hacmine sahiptir (156) ve dağılım hacimleri ilaçlar arasında farklılık gösterir (140). Eliminasyon yarılanma ömürleri değişkenlik gösterir ve 1,3-64 saat arasında değişir. Tekrarlayan dozlarda oral uygulamaları süresince hepatik metabolizmanın doygunluğa erişmesi nedeni ile biyoalımları ve yarılanma ömürleri uzayabilir (93). KKB'leri esas olarak SİT3A4 enzimi ile karaciğerde metabolize edilmeleri nedeni ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömürleri uzar. Ancak böbrekler yoluyla atılımın önemsiz derecede olması nedeni ile ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. SİT3A4 enzimini inhibe eden azol türevi antifungal ilaçlar, makrolid antibiyotikler, simetidin ve greyfurt suyu, bazı dihidropridin türevi ilaçların plazma konsantrasyonlarını, etkinliklerini ve toksisitelerini arttırabilirler (92). Toksikokinetik açıdan değerlendirildiğinde, uzun salımlı KKB'lerinin pik absorpsiyon süreleri gecikeceğinden ve yarılanma ömrü uzayabileceğinden bu ilaçlarının toksik etkilerinin geç ortaya çıkması konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçlar ile zehirlenmelerde hastalar asemptomatik olsalarda hastanede gözlem altında tutulmalıdır (140, 157).

## **Farmakolojik Özellikleri**

### **Antianjinal etki mekanizmaları**

Kalsiyum kanal blokörlerinin damar yatağında periferik arteriollerini gevşetmeleri nedeni ile kan basıncını düşürücü etkileri bulunmaktadır. Bu etki sonucunda da kalbin ön yükünü azaltırlar. Bu ilaçların venüller üzerindeki gevşetici etkisi, arteriyollerden daha azdır (92). Tüm bu etkiler sonucu kalbe venöz dönüşün azalması, kalbin oksijen tüketiminin azalmasına neden olur. Ancak bu etki nitratların yaptığı etkiden çok daha düşüktür. KKB'leri vazodilatör etkileri sonucu kalp kasının kanlanması sağlayan koroner damarların genişlemesine neden olur ve böylece

iskemik kalp kası hücrelerinin daha fazla kanlanması sağlar. Tüm bu etkilerin yanında KKB'leri, kalp üzerinde negatif inotropik etkilerinin olması nedeni ile kalbin iş yükünün azalmasına katkıda bulunurlar. Bu etki verapamil ve diltiazem ile karşılaştırıldığında dihidropridin türevi KKB'lerinde daha azdır (92, 158). Yukarıda sayılan bu mekanizmalar ile KKB'lerinin antianjinal etkileri meydana gelir.

### **Antihipertansif etki mekanizmaları**

Bütün KKB'leri periferik vasküler rezistansı azaltmaları nedeni ile sistolik ve diyastolik kan basıncını etkili bir şekilde düşürürler (158). Bu etkilerini, hücre membranındaki voltaj-bağımlı kalsiyum kanal proteini veya oligomerik kompleks üzerindeki özel bağlanma yerleri olan, kendilerine özgü almaçlara yüksek afiniteli bağlanarak ve hücre içine kalsiyum girişini azaltarak gösterirler. Tüm bu etkiler, damar düz kasları ve kalp hücreleri düzeyinde oluşur ve damar düz kaslarının gevşemesine neden olurlar (92).

Dihidropridin türevi KKB'leri farmakolojik etki bakımından bazı farklılıklar göstermektedir. Bu durum, damar düz kasları ile kalp kasına olan etki güçleri arasındaki farka dayanır. Yani dihidropridin türevleri vazoselektiftirler. Damarları gevşeten dozlarda kalp kası ve diğer kalp hücreleri üzerine genellikle belirgin bir depresan etki yapmazlar. Ancak fenilalkilamin ve benzotiazepin türevi ilaçlar, vazodilatasyon yapan dozlarda kalpte miyokard hücreleri ve özellikle de nodal hücreler üzerine belirgin depresyon yaparlar. Fenilalkilamin türevlerinin kardiyak depresan etkileri benzotiazepin türevlerine göre daha belirgindir (92).

Kalsiyum kanal blokörleri hafif ve orta dereceli hipertansiyon tedavisinde kullanılabilirler. Kardiyak problemleri olmayan izole hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda, sıklıkla faydalı olurlar. Bu hasta grubunda damarlar üzerine seçici etkinliği olması nedeni ile dihidropridin türevi KKB'leri iyi bir seçenek olarak kullanılabilir. Hipertansiyon yanında atriyal fibrilasyon ya da başka bir taşikardi türü olan hastalarda ise diltiazem ya da verapamil gibi KKB'lerinin kullanılması bu hastaların tedavisinde daha faydalı olacaktır (92).

### **Antiaritmik etki mekanizmaları**

Kalsiyum kanal blokörleri supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde kullanılan sınıf IV. antiaritmik ilaçlardır (159, 160). Elektrofizyolojik olarak kalpteki yavaş kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girişini engelleyerek etkilerini gösterirler (160). Bu etki sonucunda;

- Sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümlerde faz IV depolarizasyonu yavaşlatırlar
- Atriyoventriküler düğümde efektif refrakter periyodu uzatırlar
- Sinüs hızını yavaşlatıp EKG'de PR mesafesini uzatırlar.

Kalsiyum kanal blokörleri içerisinde verapamil ve diltiazem, esas olarak supraventriküler taşikardinin tedavisinde, atriyal flutter ve fibrilasyonda ventriküler hızı kontrol altına almak için kullanılmaktadır (160). Klinik kullanımda yukarıda sayılan endikasyonlara ilaveten multifokal atriyal taşikardi ve ventriküler aritmilerin tedavisinde de kullanılmaktadırlar.

Kalsiyum kanal blokörleri içerisinde verapamilin yukarıda bahsedilen kullanım alanları içerisinde en çok tercih edilen endikasyonu akut paroksizmal supraventriküler taşikardinin sonlandırılmasıdır. Uygulamada damar yolundan 5-10 mg dozda 2-3 dakika içerisinde yavaş infüzyon olarak tercih edilmelidir. Eğer ritim sinüse dönmemiş ise 5-10 dakika sonra ilave olarak 5 mg dozda verapamil i.v. yoldan uygulanabilir. Tekrar eden supraventriküler taşikardilerde hastalara oral yoldan günde 240-480 mg verapamil önerilebilmektedir (92).

### **Kalsiyum Kanal Blokörleri ile Zehirlenmeler**

Kalsiyum kanal blokörleri oral yoldan alındıklarında gastrointestinal sistemden hızla emilmekte ve pik plazma düzeyine 30 dakika ile 2 saat arasında ulaşmaktadır. Bu ilaçlar ile zehirlenmelerde belirti ve bulgular bu süre içerisinde görülmeye başlar. Ancak kontrollü salınan tabletlerde bu süre 22 saate kadar uzayabilir (161).

Kalsiyum kanal blokörleri yüksek dozda alındıklarında kardiyovasküler, gastrointestinal ve metabolik sistemleri etkiler (161). Bunlar içerisinde yaşamı tehdit eden en önemli etki kardiyovasküler etkilerdir (119). Nifedipin, amlodipin, felodipin, nizoldipin, isradipin, lasidipin ve nikardipin gibi dihidropridin türevi KKB'lerinin standart dozlarda etkili bir şekilde kan basıncını düşürürken kalbin kasılması üzerine kısmen negatif etkileri vardır. Ancak bunun tersi olacak şekilde verapamil ve diltiazem gibi KKB'leri ise zayıf bir vazodilatör etkiye sahipken kalp kasında ileti ve kasılmayı etkili bir şekilde engelleyebilen ilaçlardır (162). Bu etkiler sonucunda verapamil ya da diltiazem zehirlenmelerinde hastalarda kan basıncında düşme, kalbin kasılmasında azalma ve bradikardi görülebilmektedir. Ancak bu etkiler yüksek dozlarda dihidropridin türevi ilaç alan hastalarda da görülebilmektedir (162, 163). KKB'lerine bağlı zehirlenmelerde kalbin etkilenmesi nedeni ile EKG'de atriyoventriküler iletim bozuklukları, idioventriküler ritim ve komple kalp bloklarına bağlı bulgular izlenebilir (8).

Kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenen hastalarda, özellikle de verapamil ve diltiazem alan hastalarda, klinik olarak öncelikle hipotansiyon ve bradikardi gözlenmektedir. Nifedipin gibi dihidropridin türevi KKB'ü alan hastalarda da bradikardi gözlenebilmektedir. KKB'leri ile zehirlenen hastalarda hipotansiyon görülmekle birlikte bilinç durumu bu hastalarda açık kalabilir. Bu etkinin KKB'lerinin nöroprotektif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (162).

Kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenmelerde gastrik motilitenin azalmasına bağlı olarak bulantı ve kusma görülebilir. Ayrıca mezenterik iskemiye bağlı olarak bağırsaklarda perfüzyon bozukluğu ve buna bağlı bulgular gözlenebilir (161). Nörolojik olarak hastaların bilinçleri korunabilse de, yüksek dozlarda baş dönmesi, letarji ve koma görülebilir. KKB zehirlenmelerinde metabolik sistemin etkilenmesine bağlı olarak bu hastalarda hiperglisemi ve laktik asidoz izlenebilir (161). Ayrıca bu hastalarda kardiyak etkilenmeye bağlı olarak, özellikle de sıvı resüsitasyonu yapılan hastalarda, pulmoner ödem görülebilir. Bunun dışında kardiyojenik olmayan akut akciğer ödeminin geliştiği olgular da bildirilmiştir (119, 164, 165).

Kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenen hastalarda teşhiste, 12 kanallı EKG çekilmeli ve EKG'de kalp hızı, ritim bozuklukları ve iletim bozuklukları

belirlenmelidir. Hastalarda hipoperfüzyon bulgularına ve asidoz varlığına dikkat edilmelidir. Ayrıca serum elektrolit düzeyleri, böbrek işlevleri ve kan şekeri düzeyine bakılmalıdır (8).

### **Kalsiyum Kanal Blokörleri ile Zehirlenmelerde Tedavi**

Kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenmelerde hastalarda temel olarak destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Bu amaçla yaşamsal bulgular kontrol edilmeli, damar yolu açılarak 10-20 mL/kg dozunda kristaloid sıvı uygulanmalıdır. Aynı zamanda hava yolu kontrol altına alınarak hastalara 2 L/dk hızında burundan oksijen başlanmalıdır (8). İlaç emilimini azaltmak için hastalara gastrointestinal dekontaminasyon uygulanmalıdır. Bu amaçla orogastrik lavaj erken dönemde (ilk 1-2 saat) başvuran hastalarda önemli bir yaklaşımdır. Ancak orogastrik lavaj uygulanırken oluşabilen vagal uyarı, bu hastalarda var olan bradikardi ve hipotansiyonun derinleşmesine neden olabilir (8, 162). Gastrik dekontaminasyon sonrası hastalara 1 gr/kg dozunda aktif kömür oral yoldan verilmelidir (8). Eğer hasta yavaş salınımlı KKB'ü almışsa tekrarlayan doz aktif kömür uygulanabilir (119, 166). Ancak tek tablette bile hayatı tehdit eden sonuçları olması nedeni ile kazaan verapamil alan çocuklara da aktif kömür uygulanmalıdır (119).

Kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenen hastalarda i.v. olarak kalsiyum tuzlarının uygulanmasında etki mekanizması tam aydınlatılamamış olmakla birlikte, hücre dışında kalsiyum artışı ve bunun sonucunda ortaya çıkan gradyent farkı nedeni ile hücre içine doğru kalsiyum akışı oluşmaktadır. Bu etkiye bağlı olarak KKB'ü zehirlenmesi sonucu ortaya çıkan kardiyak depresyon önlenmektedir (8, 119, 167). KKB'ü ilaçlar ile zehirlenen hastalarda kalsiyum iyonları, negatif inotropik etkiyi, bozulmuş iletiyi ve hipotansiyonu geri çevirebilmektedir. Bu amaçla hastalara 1-3 gr (% 10'luk, 1-3 ampul) kalsiyum klorür damar dışına kaçmayacak şekilde dikkatlice i.v. bolus şeklinde uygulanabilir (8, 119).

Semptomatik bradikardisi olan hastalarda atropin faydalı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada verapamil zehirlenmesi oluşturulan köpeklerde, uygulanan atropinin hem kalp hızı hem de kardiyak atımda artışa neden olduğu gösterilmiştir (8, 168).

Kalsiyum kanal blokörü zehirlenmelerinde tedaviye yardımcı olan bir diğer farmakolojik ajan ise katekolaminlerdir. Bu ilaç grubundan epinefrin, norepinefrin, dopamin, dobütamin, vazopressin ve izopreterenol tedavide kullanılmaktadır (8, 169, 170). Beta agonist ilaçlar adenil siklazı aktive ederek etkilerini göstermektedirler. Bunun sonucunda kalsiyum kanalları fosforile olmakta ve daha uzun süre açık kalmaktadır. Bu etkiye bağlı olarak kalp kası hücrelerinde kalsiyum düzeyi artmakta ve bunun sonucunda da kalpte inotropik, kronotropik ve dromotropik etkiler artmaktadır. Periferik damar düz kaslarına olan etkileri ile de hipotansiyonu olan hastalarda katekolaminlerin kullanımı olumlu etkiler sağlamaktadır (8).

Glukagon ile yapılan hayvan çalışmalarında, glikogonun KKB'lerine bağlı zehirlenmelerde hücre içi cAMP düzeyini arttırarak kalp hızını arttırdığı gösterilmiştir (162, 171). Glukagon, 0,05 mg/kg başlangıç dozunda uygulanarak alınan cevaba göre (genellikle 15 dakikada cevap alınabilmektedir) tekrarlayan dozlarda uygulanabilmektedir. Glukagon tedavisi alan hastalarda görülen en önemli yan etki bulantı ve hiperglisemidir (119).

Kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenmelerin tedavisinde kullanılan diğer bir yöntem ise yüksek doz insülin ve glukoz tedavisidir. KKB'ü zehirlenmelerine bağlı kardiyak etkilenmede uygulanan insülin tedavisi ile insülinin pozitif inotropik etkisi ve hücre içine kalsiyum akışı sağlanarak kardiyak işlevleri iyileştirdiği gösterilmiştir (119, 172, 173).

Hastalara insülin verilirken beklenen esas yan etki, hipoglisemi ve hipokalemidir. Bu nedenle hastaların bazal kan şekeri ve  $K^+$  düzeyleri mutlaka kontrol edilmeli ve tedavi devam ettiği sürece yakın takip yapılmalıdır. Bazı hastalarda kalsiyum kanal blokör zehirlenmelerine bağlı hiperglisemi oluşabilir ve dekstrozu infüzyonuna ilk aşamada gerek olmayabilir. Bu nedenle hastalara standart bir dozda glukoz vermek yerine kan şekeri düzeyine göre glukoz infüzyonu uygulanması daha güvenli bir seçenektir. Ayrıca, bilinci kapalı hastalarda hipoglisemi semptomlarının maskelenmesi nedeniyle yakın kan şekeri takibi yapılması önerilmektedir (174, 175). Aynı şekilde  $K^+$  düzeyinin takibi için de serum  $K^+$  düzeyi tayin edilmeli ve asemptomatik olan hastalarda  $K^+$  replasmanı yapılmamalıdır. Çünkü hafif hipokalemik durumlar kalsiyumun hücre içine girişini

tetiklemekte ve insülinin inotropik etkisini artırmaktadır (174, 175). Yüksek doz insülin tedavisi Tablo 2.8’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.8.** Kalsiyum kanal blokör zehirlenmelerinde yüksek doz insülin tedavisi (175).

<b><u>Tedavi</u></b>	<b><u>Hedef</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastanın kan şekeri &lt; 200 mg/dL ise ve serum K<sup>+</sup> &lt; 2,5 mEq ise</li> <li>• Hastaya 50 g dekstroz verilir (0,5-1 g/kg)</li> <li>• 0,25-0,5 g/kg/sa dekstroz infüzyonu</li> <li>• K<sup>+</sup> 40 mEq/L replasman yapılmalıdır.</li> <li>• 1 U/kg insülin bolus</li> <li>• 0,5-1 U/kg/sa insülin infüzyonu</li> <li>• İlk bir saat 20 dakika ara ile kan şekeri takibi</li> <li>• Sonrasında saatte bir serum K<sup>+</sup> düzeyi ve kan şekeri takibi yapılmalıdır.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistolik kan basıncı &gt; 100 mmHg</li> <li>• Kalp hızı &gt; 50/dk olana kadar insülin/dekstroz tedavisine devam edilmelidir.</li> </ul>

Yukarda sayılan tedavilere cevap alınamayan hastalarda ekstrakorporal dolaşım desteği tedavisi ve i.v. lipid emülsiyon tedavisi de uygulanabilmektedir. Ekstrakorporal dolaşım tedavisinde hastanın aortuna balon yerleştirilerek dolaşım dışarıdaki bir cihaz yardımı ile sağlanmaktadır. Bu işlem ile hem yeterli bir kan basıncı sağlanabilmekte hem de ilacın eliminasyonu için yeterli zaman kazanılabilmektedir (119, 176, 177). Yapılan hayvan çalışmalarında verapamil zehirlenmelerinde damar içine i.v. lipid uygulama ile sağ kalım oranının arttırıldığı gösterilmiştir. Bazı araştırmacıların standart tedavilere cevap vermeyen hastalarda, uzun salınımlı verapamil zehirlenmelerinde i.v. lipid emülsiyon tedavisinin faydalı olduğunu gösteren vaka raporları vardır. Mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da uygulanan lipid emülsiyonunun kardiyak enerji desteği için yağ asidi substratı oluşturduğu, hücre içi kalsiyum düzeyini arttırarak miyozitlerin işlevlerini iyileştirdiği (119) ve uygulama yapılan hastalarda faydalı olduğu ileri sürülmektedir (178).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan Malzemeler

Kullanılan Malzeme	Marka
Pamuk	BS/YÜ-CE Tıbbi Gereçler
18 G iğne uçlu enjektör	Hayat Şırınga Tıbbi Gereçler
5 mL'lik EDTA'lı kan alım tüpü	BS/YÜ-CE Tıbbi Gereçler
1 mL'lik pipet (Biosite Triage BNP Test kartuşu içinde her bir test için ayrı ayrı bulunmaktadır)	Biosite Triage®
BNP Test kartuşu (BNP için, okuma aralığı 5-5000 pg/mL)	Biosite Triage®

##### 3.1.2. Kullanılan Gereçler

Kullanılan Gereç	Marka
Test okuma cihazı (Triage Metre) (Bu cihazda BNP için, okuma aralığı 5-5000 pg/mL)	Biosite Triage®

### 3.2. Hastaların Seçimi

Çalışmaya alınan hastalar, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servislerine, kardiyotoksik ilaç zehirlenmesi nedeni ile başvuran 15 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar arasından seçilmiştir. İlaç zehirlenmesi nedeni ile acil servise getirilen, çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve bilinci açık olan hastanın kendisine, bilinci bulanık ya da kapalı olan hastaların ise yakınlarına, yapılacak çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Hasta veya yakını tarafından bu çalışmaya gönüllü olarak katıldığını bildiren ve Aydınlatılmış Onam Formu'nu imzalayan kırk dört hasta çalışmaya alınmıştır.

#### 3.2.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

Çalışmaya kabul edilme kriterleri aşağıda belirtildiği şekildedir:

1. Acil servise trisiklik antidepresan, beta blokör veya kalsiyum kanal blokörü alımı sonucu kardiyotoksik ilaç zehirlenmesi ile başvuran hastalar.
2. Tek tip ilaç alan hastalar.
3. Öyküsüne göre tanı konulmuş bir hastalığı olmayanlar.
4. Bilinci açık ise çalışmaya gönüllü olarak katılan hastalar.
5. Bilinci kapalı ise birinci derece yakını tarafından çalışmaya katılması için onam verilen hastalar.

Yukarıda belirtilen kriterlerin üçünü sağlayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

#### 3.2.2. Çalışmaya Kabul Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir. Belirtilen bu kriterlerden herhangi birisinin varlığı durumunda hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

1. Kardiyotoksik ilaçlar dışında başka bir ilaç alan hastalar.
2. Birden fazla çeşitte kardiyotoksik ilaç alan hastalar.
3. Bilinen bir hastalığı olan hastalar.
4. Hasta veya yakını tarafından çalışmaya katılmanın istenmemesi.

### 3.3. Çalışma Planı

1. Acil serviste kardiyotoksik ilaç zehirlenmesi tespit edilen ve yukarıdaki çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan hastalara, çalışmayı yürüten araştırmacı tarafından onam formu okutularak, gerekli açıklamalar yapılmıştır. Hastanın adı, soyadı, dosya numarası, cinsiyeti, yaşı, geliş tarihi ve saati Ek 1 formuna kaydedilerek çalışma başlatılmıştır.
2. Hastaların acil servise ilk başvurduklarında muayeneleri yapıldıktan sonra hastaların sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri ölçülerek kaydedilmiştir. Ardından hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarına göre ortalama arteriyel basınç (OAB) değeri aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\text{OAB} = \text{Diyastolik kan basıncı} + (\text{sistolik kan basıncı} - \text{diyastolik kan basıncı})/3$$

Sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında olan veya diyastolik kan basıncı 60 mmHg'nin altında olan ya da OAB değeri 70 mm/Hg altında olan hastalar hipotansif olarak kabul edilmiştir.

3. Hastaların ilaç alımından sonra ne kadar süre geçtiğini kaydetmek için, ilacın alındığı zaman araştırmacı tarafından sorgulanmış ve Ek 1 formuna "İlaç alımından sonraki geçen süre" olarak kaydedilmiştir. Hastaların ilacı aldığı zaman ile BNP düzeyine bakılan zaman arasındaki fark "İlaç-BNP Zamanı" adı altında değerlendirilmiştir.
4. Hastanın acil servise gelişinde, ilk iki saat içerisinde BNP düzeyinin belirlenmesi amacıyla, EDTA'lı tüpe 2 mL kan alınmıştır. Alınan kan örneğindeki plazma BNP düzeyi bekletilmeden "Triage BNP kiti" ile ölçülmüştür. 100 pg/mL üzerindeki BNP değerleri, yüksek değer olarak kabul edilmiştir (119, 179). Elde edilen tüm değerler Ek 1 formuna kaydedilmiştir.
5. Hastaların EKG'leri 25 mm/sn hızında ve 1 mV=10 mm standart değerler kullanılarak kayıt altına alınmıştır. EKG'de, PR mesafesi 120-200 ms (119) arasındaki değerler normal kabul edilmiş ve 200 ms'den uzun olan PR

mesafesi, uzun PR aralığı olarak kabul edilmiştir. QRS süresi 100 ms (119) ve üzerinde olanlarda QRS genişliği olduğu kabul edilmiştir. QT mesafesinin 330-420 ms arası normal kabul edilmekle birlikte, birçok çalışmada olduğu gibi QTc mesafesi 440 ms ve üzerindeki değerlerde ise QTc mesafesinin uzun olduğu kabul edilmiştir (119, 180, 181). Bu kriterlere göre hastaların EKG bulgularındaki PR, QRS ve QTc süreleri Ek 1 formuna kaydedilmiştir.

6. Hastaların kalp atım hızları ise EKG’de verilen kalp atım sayısı ile değerlendirilmiştir. Sağlıklı bireylerde normal kalp atım hızı 60-100 atım/dk’dır. Hastalara ait kalp atım sayı değerleri Ek 1 formuna kaydedilmiştir.
7. Hastaların bilinç durumunu değerlendirmek için kullanılan *Glasgow Koma Skalası* (GKS) puanları hesaplanarak Ek 1 formuna kaydedilmiştir.

### **3.3.1. Triage BNP Kiti’nin Çalışma Yönteminin Esası**

Triage® BNP Testi, antikoagülan olarak EDTA kullanılmış tam kan veya plazma örneklerinde BNP konsantrasyonunu hızlı bir şekilde saptamaya yönelik bir floresan, immunoserolojik yöntem (immünesey)’dir. Triage® Meter (Triage®Metre) isimli aygıt ile birlikte kullanılır. Tek kullanımlık bir testtir.

Reaksiyon ortamında floresan bir boya ile işaretli fare veya sıçan monoklonal antikorları ile BNP poliklonal antikorları bulunmaktadır. Bu reaksiyon ortamına örnek eklenerek, aygıt içindeki reaktifler ile reaksiyona girmesi için cihaz tarafından otomatik olarak belirlenen bir inkübasyon süresi boyunca beklenir. Bu süreyi takiben sadece BNP düzeyini okumak için ayarları yapılandırılmış olan cihaz, otomatik olarak uygun dalga boyunda immünfloresan yöntemle, örnekteki BNP konsantrasyonunu belirler. Toplam test süresi yaklaşık olarak 15 dakikadır.

BNP analizi, test aygıtı üzerindeki bir ölçüm aralığında, aletin saptadığı floresans miktarına dayanmaktadır. Aletin saptadığı floresans şiddetinin büyüklüğü, örnekteki BNP konsantrasyonunun yüksekliğini göstermektedir. Bu cihazda, BNP için okuma aralığı 5-5000 pg/mL, 0-100 pg/mL referans aralığı negatif, 100 pg/mL üzeri ise pozitif değer olarak kabul edilmiştir (182).

### 3.3.2. Triage BNP Kiti İçin Örnek Toplanması ve Hazırlanması

1. BNP testi için örnek olarak EDTA'lı tam kan ya da plazma kullanılması gerekmektedir. Diğer tip kan örnekleri uygun değildir. Bu tez çalışmasında EDTA'lı tam kan örnekleri kullanılmıştır. (Bu tez çalışmasında her iki hastanenin acil servislerinde 24 saat BNP düzeyi bakılabildiği için hasta kanları bekletilmeden EDTA'lı tam kan örnekleri kullanılarak plazma BNP düzeylerine bakılmıştır).
2. Hastadan alınan tam kan örneğinden 'özel pipet' yardımıyla alınan 250 µL numune test kitine eklenerek tek seferde ölçüm yapılmıştır.
3. Test kitine kan eklendikten sonra BNP düzeyi ölçümü için kit "Triage® Meter" cihazına yerleştirilmiştir.
4. Cihaz yaklaşık 15 dakika sonra BNP düzeyini, pg/mL olarak ekranda göstermektedir ve bu sonuç ile plazma BNP düzeyi öğrenilmiştir.

### 3.3.3. Glasgow Koma Skalası puanlarının hesaplanması

Hastaların kardiyak işlevlerinin bozulması sonucu beyne giden kan miktarı değişmekte ve bu hastalarda bilinç değişiklikleri görülmektedir. Hastanın bilinç durumunu gösteren *Glasgow Koma Skalası* (GKS), hastanın nörolojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan puanlama sistemidir. Nörolojik olarak sağlıklı uyanık insanlarda motor ve sözel yanıtta herhangi bir bozulma olmaz ve gözler kendiliğinden açıktır. Bu hastalar GKS yönünden değerlendirildiğinde 15 puan alırlar. Hastanın hiçbir motor ve sözel yanıtı yoksa ve gözler her türlü uyarıya rağmen kapalı ise bu hasta nörolojik olarak tamamen yanıtızsız kabul edilir ve 3 puan alır (119). Hastanın bilinç durumunu belirten *Glasgow Koma Skalası*'na göre puanlama değerleri Tablo 3.1'de verilmiştir. Hastaların nörolojik durumunu yansıtan GKS puanları, uygulanan tedaviler (aldığı sıvı miktarı, bikarbonat tedavisi, tansiyon yükseltici tedavi), hastaların hastanede kalış süreleri EK 1'de verilen forma kaydedilmiştir.

**Tablo 3.1.** Glasgow Koma Skalası puanları.

	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan	5 puan	6 puan
Gözler	Yanıtsız, açmıyor	Ağrılı uyarana ile açabilir	Sözel uyarı ile açabilir	Kendiliğinden açık	Yok	Yok
Sözel Yanıt	Ses yok	Anlaşılmayan sesler çıkartıyor	Uygun olmayan kelimeler söylüyor	Sorulara anlamsız yanıt verebiliyor	Hasta anlamlı konuşuyor	Yok
Motor Yanıt	Hareket yok	Deserebre duruş (ekstansör kasılı)	Dekortike duruş (fleksör kasılı)	Ağrılı uyarana kol ve bacakları çekerek cevap veriyor	Ağrılı uyarana lokalize edebiliyor	Komutlara uygun olarak kol ve bacaklarını hareket ettirebiliyor

### 3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla "SPSS Statistics 17.0" paket programı kullanılmıştır. Çalışmaya kabul edilen bütün hastalardan elde edilen veriler, bu programa yüklenmiştir. Bu işlem sırasında sayısal olmayan değişkenler sayısal değişkene çevrilerek kaydedilmiştir. Kaydedilen veriler kullanılarak gerekli istatistiksel işlemler yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenlerin, ortanca ve ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri verilmiştir. Kesin veriler ise sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği, histogram kullanılarak belirlenmiş ve Kolmogorov Smirnov Testi ile doğrulanmıştır. Ancak bu tez çalışmasında sadece histogramlar verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen verilerin ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı "Mann-Whitney-U testi" ile belirlenmiştir. "Mann-Whitney-U testi" kullanılarak karşılaştırma yapılan verilerde, ortalamaların arasındaki farkın kaç standart sapma değerine karşılık geldiği ise Z değeri ile

verilmiştir. İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kategorik değişkenlerin arasındaki farkın anlamlılığı *Ki-kare* testi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar için  $p$  değeri ve  $\chi^2$  değerleri verilmiştir.

Kardiyotoksik ilaç zehirlenmesine bağlı olarak meydana gelen kardiyak etkilerle, hastaların BNP düzeyleri arasında ve hastaların BNP düzeyi ile tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin varlığı, “Mann Whitney-U” testi ile belirlenmiştir.

### **3.5. Etik Kurul Onayı**

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu’nun 25.01.2012 tarih ve 2011-200 sayılı kararında araştırmanın bilimsel ve etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. Bu tez çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu’nun kararına ve Helsinki Bildirisi’ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

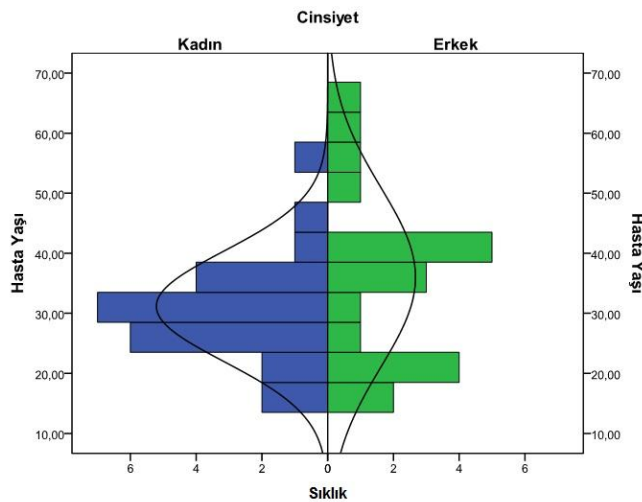
## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Verileri

Hastaların cinsiyet, yaş, plazma BNP düzeyleri, sistolik ve diyastolik tansiyon (TA) değerleri ile hesaplanan ortalama arteriyel basınç değerleri ve Glasgow Koma Skalası puanları Tablo 4.1’de verilmiştir. Hastaların EKG verileri (PR, QRS ve QTc mesafeleri) ile dakikadaki kalp atım sayısı değerleri ise Tablo 4.2’de verilmiştir. Aynı tabloda, hastalarda zehirlenmeye neden olan ilaç grupları ile ilacın alındığı zaman ile plazma BNP düzeyi tespiti için kan alım zamanı arasındaki farkı gösteren “İlaç-BNP Zamanı” verilmiştir. Tablo 4.2’de hastaların takip edildiği klinik isimleri de belirtilmiştir. Bu tablolarda gösterilen bulgular ayrı alt başlıklar içerisinde açıklanmıştır.

### 4.2. Demografik Bulgular

Çalışmaya 20 erkek (% 45,5), 24 kadın (% 54,5) olmak üzere toplam 44 hasta alınmıştır. Bu hasta grubunda Erkek/Kadın oranı ise 5/6 olarak tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $33,36 \pm 12,23$  olarak saptanmıştır. Bu hasta grubunun istatistiksel olarak normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımı Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Hastaların BNP değerleri cinsiyete göre farklılık göstermemiştir ( $p= 0,953$ ).



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyetlerine göre yaşlarının dağılımı.



**Tablo 4.1.** Hastaların cinsiyet, yaş, BNP düzeyi, tansiyon değerleri ve Glasgow Koma Skalası puanları (GKS).

Hastaların sıra numarası	Cinsiyet	Yaş	BNP (pg/mL)	Sistolik Tansiyon (mm/Hg)	Diastolik Tansiyon (mm/Hg)	Ortalama Arteriyel Basınç	GKS*
1	K	42	7,9	123	77	92	15
2	E	20	13,4	142	78	99	15
3	E	68	785	78	50	59	13
4	E	60	5	138	80	99	15
5	K	27	5	145	72	96	15
6	K	35	8,7	155	75	102	15
7	K	37	51,6	121	72	96	15
8	K	16	5	120	70	87	15
9	K	32	138	80	50	60	14
10	E	51	136	115	73	87	15
11	K	57	178	82	55	64	4
12	E	41	75	90	55	67	7
13	K	27	9,4	110	80	90	15
14	K	32	176	85	55	65	12
15	E	38	136	85	50	62	15
16	K	38	7	105	78	87	15
17	K	27	210	82	55	64	4
18	E	23	7	125	82	96	15
19	K	26	22	95	59	71	14
20	E	58	85,7	90	55	67	12
21	E	34	27,1	105	65	78	15
22	K	18	15	85	55	65	13
23	K	33	175	82	53	63	14
24	E	40	7	117	63	81	15
25	K	31	38	105	75	85	15
26	K	26	126	84	52	63	14
27	E	34	7,5	105	70	82	15
28	K	31	6,1	123	60	81	15
29	E	16	163	82	53	63	15
30	E	39	5	110	66	81	15
31	E	20	144,4	97	51	66	14
32	E	26	6,7	110	72	85	15
33	K	21	163	90	50	63	13
34	K	21	8,7	110	70	83	15
35	E	19	27	105	60	75	15
36	K	30	5	110	66	81	15
37	E	42	36	102	64	77	15
38	K	29	16	130	68	89	15
39	E	32	17	120	64	83	15
40	K	37	126	53	30	38	12
41	E	18	8	110	76	87	15
42	E	41	75	160	86	11	15
43	K	48	12	105	65	78	15
44	K	27	26	112	82	92	15

**Tablo 4.2.** Hastaların EKG verileri, kalp atım sayısı, kullandığı ilaçlar, İlaç-BNP Zamanı ve takip edildiği kliniğe ait veriler.

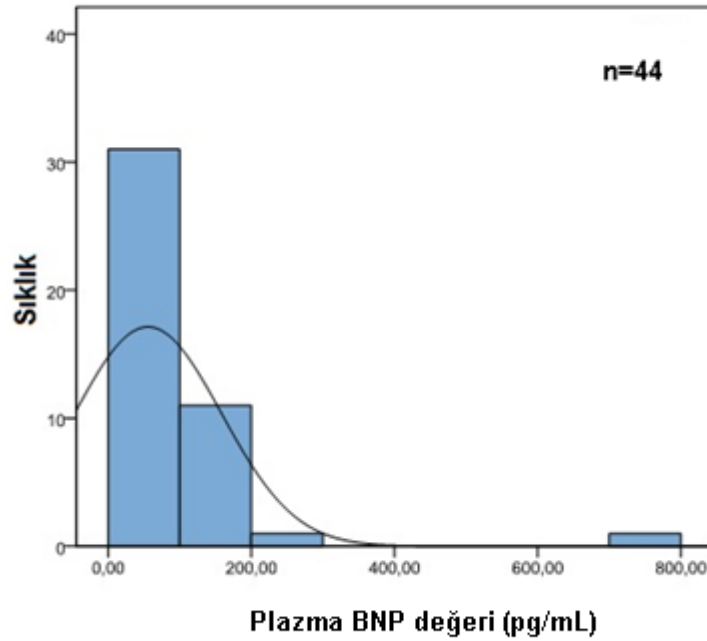
Hastaların sıra numarası	EKG'de PR süresi (ms)	EKG'de QRS süresi (ms)	EKG'de QTc süresi (ms)	Kalp Atım Sayısı (atım/dk.)	İlaç	İlaç-BNP Zamanı* (saat)	Hastanın takip edildiği klinik
1	132	85	375	83	TSA	8	Acil Servis
2	145	117	380	86	TSA	9	Acil Servis
3	175	142	403	76	TSA	6	Acil Servis
4	180	112	360	86	TSA	11	Acil Servis
5	185	105	410	88	TSA	8	Acil Servis
6	146	96	386	96	TSA	13	Acil Servis
7	148	98	447	93	TSA	8	Acil Servis
8	158	84	384	106	TSA	6	Acil Servis
9	165	105	405	92	TSA	12	Acil Servis
10	145	126	320	62	TSA	15	Acil Servis
11	140	110	370	63	TSA	10	YBÜ**
12	124	86	371	124	TSA	6	YBÜ
13	138	86	379	58	Beta blokör	13	Acil Servis
14	137	139	376	125	TSA	9	Acil Servis
15	180	110	408	65	Beta blokör	7	Acil Servis
16	140	93	433	75	TSA	4	Acil Servis
17	145	138	372	113	TSA	8	YBÜ
18	120	94	310	74	KKB	6	Acil Servis
19	157	98	407	88	TSA	9	Acil Servis
20	156	104	434	87	TSA	6	Acil Servis
21	133	91	387	63	Beta blokör	10	Acil Servis
22	125	86	408	79	TSA	8	Acil Servis
23	137	103	437	98	TSA	9	YBÜ
24	153	94	412	82	TSA	6	Acil Servis
25	135	89	402	68	KKB	10	Acil Servis
26	142	136	425	104	TSA	12	Acil Servis
27	145	72	404	72	KKB	6	Acil Servis
28	130	85	384	78	TSA	6	Acil Servis
29	185	121	386	65	KKB	11	Acil Servis
30	151	101	394	87	TSA	9	Acil Servis
31	176	82	402	71	TSA	8	Acil Servis
32	145	88	390	65	TSA	9	Acil Servis
33	153	85	461	60	TSA	8	Acil Servis
34	142	86	380	86	TSA	10	Acil Servis
35	130	114	400	91	TSA	6	Acil Servis
36	173	85	405	100	TSA	8	Acil Servis
37	138	85	418	58	Beta blokör	10	Acil Servis
38	136	81	401	97	TSA	10	Acil Servis
39	188	96	394	94	TSA	6	Acil Servis
40	198	196	470	140	TSA	10	YBÜ
41	134	84	380	66	Beta blokör	6	Acil Servis
42	145	86	388	98	TSA	9	Acil Servis
43	144	96	402	65	TSA	8	Acil Servis
44	123	88	395	74	TSA	9	Acil Servis

\* İlaç alındıktan sonra kaçınıcı saatte BNP düzeyine bakıldığını göstermektedir.

\*\* YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi.

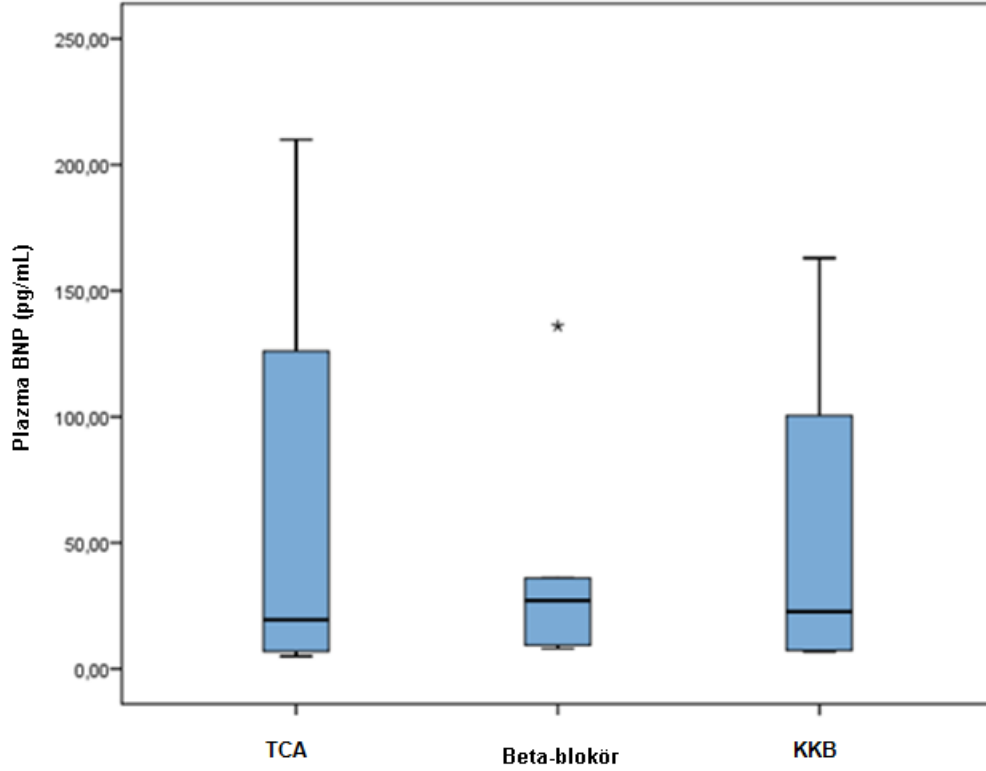
### 4.3. Hastaların Plazma BNP Düzeylerine Ait Bulgular

Hastaların plazma BNP düzeylerinin istatistiksel olarak normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir (Şekil 4.2). Hastaların BNP değerlerinin ortancası 24 pg/mL (5-785 pg/mL aralığında) olarak saptanmıştır. BNP eşik değeri 100 pg/mL'in üzerinde olan hasta sayısı 13 (% 29,5) olarak tespit edilmiştir. Hastaların plazma BNP düzeyi ile yaşları arasındaki ilişki incelendiğinde, hastaların yaşı arttıkça BNP düzeylerinin de arttığı ve aralarında orta derecede ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,005$ ,  $r = 0,415$ ). Ayrıca 54 yaş ve altındaki hastaların BNP değerlerinin ortancası 19,50; 55-64 yaş arasında 85,70 olarak tespit edilmiştir. 65 yaş üzerinde tek hastada BNP değeri 785 pg/mL olarak bulunmuştur ve bu hasta ciddi zehirlenme bulgusu nedeni ile yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir.



Şekil 4.2. Hastaların plazma BNP değerlerinin dağılımı.

Çalışmaya alınan hastalar zehirlendikleri ilaçlar yönünden incelendiğinde, 35 hastanın TSA (% 79,5), 5 hastanın  $\beta$ -blokör (% 11,4) ve 4 hastanın kalsiyum kanal blokörleri (% 9,1) ile zehirlendiği tespit edilmiştir. Hastaların aldıkları ilaçlara göre plazma BNP değerleri dağılımı Şekil 4.3'te verilmiştir.



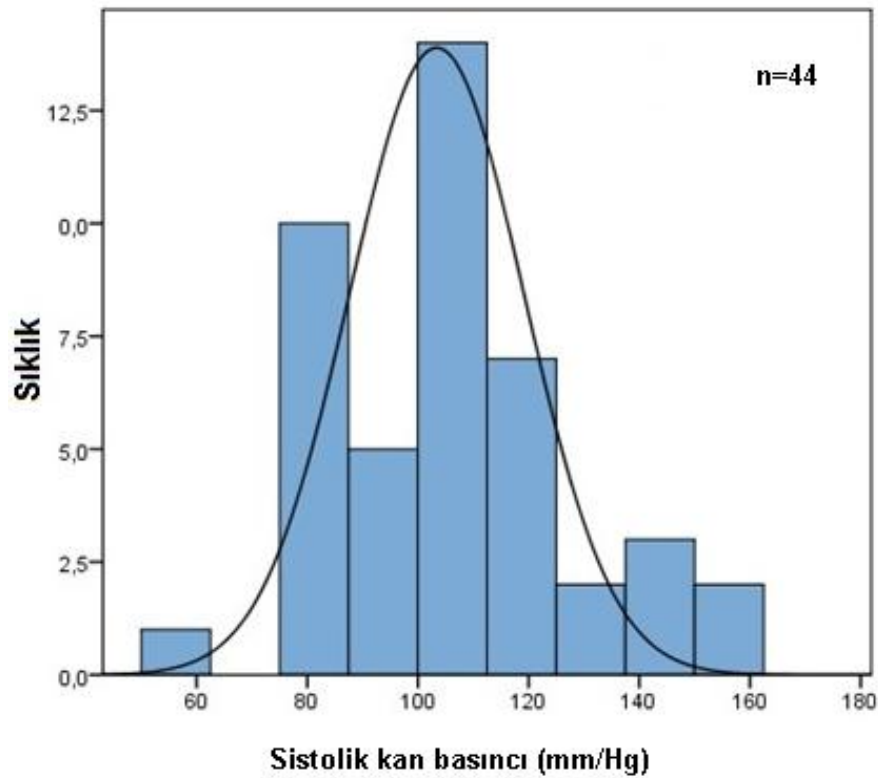
\*TSA grubundaki bir hastanın 785 pg/mL olan uç değeri bu grafikte gösterilmemiştir.

**Şekil 4.3.** Hastaların aldıkları ilaç gruplarına göre plazma BNP değerleri.

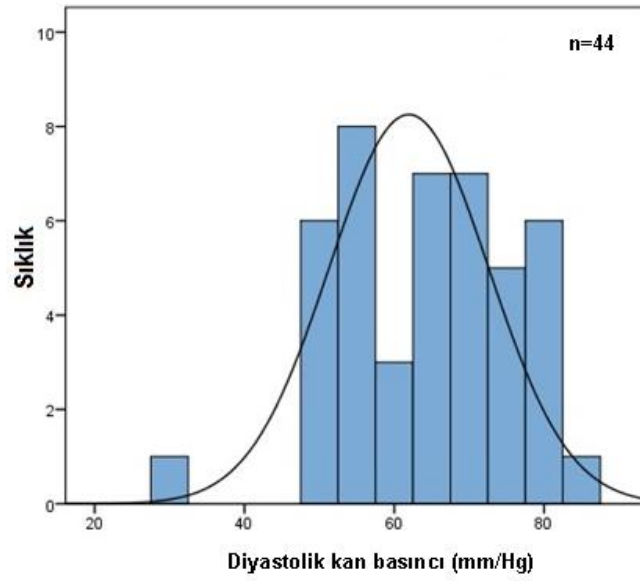
TSA alan hastaların sadece üçüne bikarbonat uygulanmıştır. Üç hasta entübe edilmiş ve beş hasta da yoğun bakım servisinde takip edilmiştir. Entübe edilen ve yoğun bakımda yatırılan hastaların tamamının TSA'lar ile zehirlendiği belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde ölen hasta olmamıştır ve hastaların hepsi tedavileri sonrasında şifa ile taburcu olmuştur.

#### 4.4. Hastaların Kan Basıncı Bulguları

Hastaların arteriyel sistolik ve diyastolik basınç değerleri dağılımı Şekil 4.4 ve 4.5'te gösterilmiştir. Hastaların sistolik kan basıncı değerlerinin ortalaması  $106,32 \pm 22,09$  mmHg, diyastolik kan basıncı değerlerinin ortalaması  $64,48 \pm 11,83$  mmHg olarak tespit edilmiştir. Bölüm 3.5'teki Çalışma Planında verilen formüle göre, OAB'ları 70 mm/Hg altında olan ve hipotansif olarak kabul edilen 16 (% 36,4) hasta tespit edilmiştir.

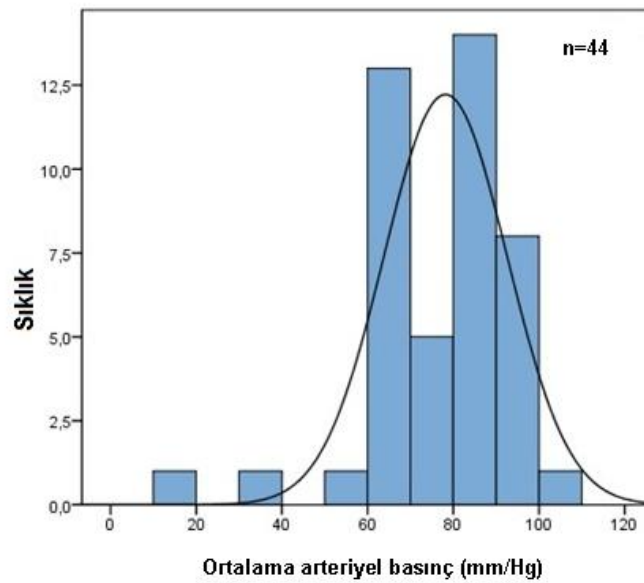


Şekil 4.4. Hastaların sistolik basınç değerlerinin dağılımı.



**Şekil 4.5.** Hastaların diyastolik basınç değerlerinin dağılımı.

Hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Ortalama arteriyel basınç değerleri ortalaması  $76,36 \pm 17,11$  mmHg olarak saptanmıştır.



**Şekil 4.6.** Hastaların ortalama arteriyel basınç değerleri dağılımı.

#### 4.5. Hastaların EKG Bulguları

Hastalar kan basınçları ve aldığı ilaçlar yönünden değerlendirildiğinde, diğer kardiyotoksik ilaçları alanlara göre TSA alan hastaların kan basınçlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde hastaların EKG'leri incelendiğinde, TSA alan hastalarda beta blokör ve KKB'lerine göre EKG bulgularının daha fazla değişim gösterdiği saptanmıştır. Hastaların aldığı ilaçlar ile tansiyon, BNP yüksekliği (> 100 pg/mL) ve EKG bulguları arasındaki ilişki Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

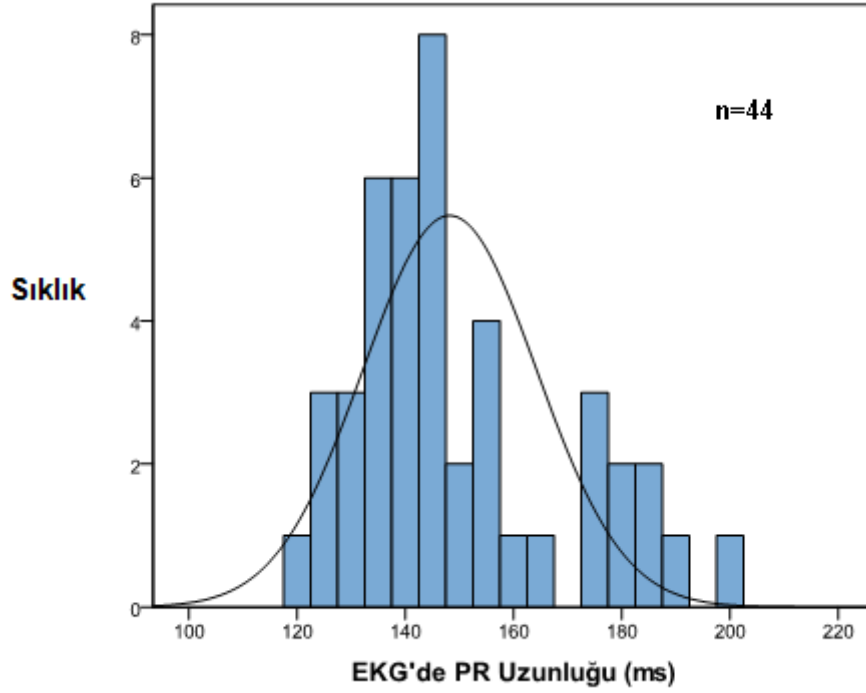
**Tablo 4.3.** Hastaların aldığı ilaçlar ile tansiyon, BNP düzeyi ve EKG bulguları arasındaki ilişki.

Bulgular	Bulguların varlığı	TSA n (%)	$\beta$ -Blokör n (%)	Ca Kanal Blokörü n (%)
<b>Hipotansiyon (OAB &lt; 70 mm/Hg)</b>	Var	14 (% 40)	1 (% 20)	1 (% 25)
	Yok	21 (% 60)	4 (% 80)	3 (% 75)
<b>BNP Yüksekliği (&gt; 100 pg/mL)</b>	Var	11 (% 31,4)	1 (% 20)	1 (% 25)
	Yok	24 (% 68,6)	4 (% 80)	3 (% 75)
<b>Geniş QRS (&gt; 100 ms)</b>	Var	15 (% 42,8)	1 (% 20)	1 (% 25)
	Yok	20 (% 57,2)	4 (% 80)	3 (% 75)
<b>Uzun QTc (&gt; 440 ms)</b>	Var	3 (% 8,6)	-	-
	Yok	32 (% 91,4)	5 (% 100)	4 (% 100)

n= hasta sayısı

OAB: Ortalama arteriyel basınç

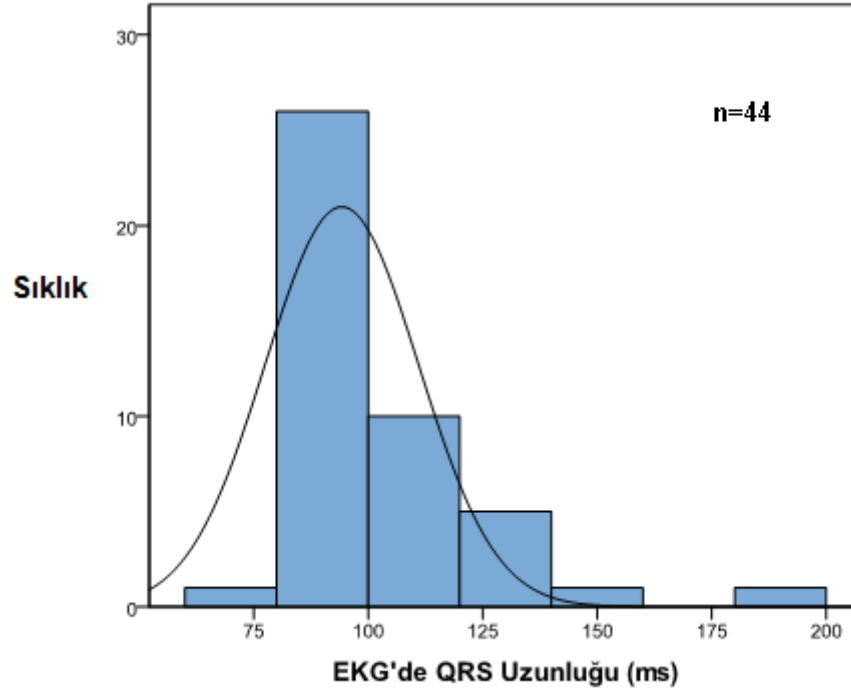
Hastaların EKG'lerindeki PR uzunluğunun dağılımı Şekil 4.7'de gösterilmiştir. Hastaların hiçbirisinde PR uzaması belirlenmemiştir. Görülen en uzun PR mesafesi 198 ms olup, ortalama PR mesafesi  $149,48 \pm 19,52$  ms olarak saptanmıştır.



Şekil 4.7. Hasta EKG'lerinde PR aralığı dağılımı.

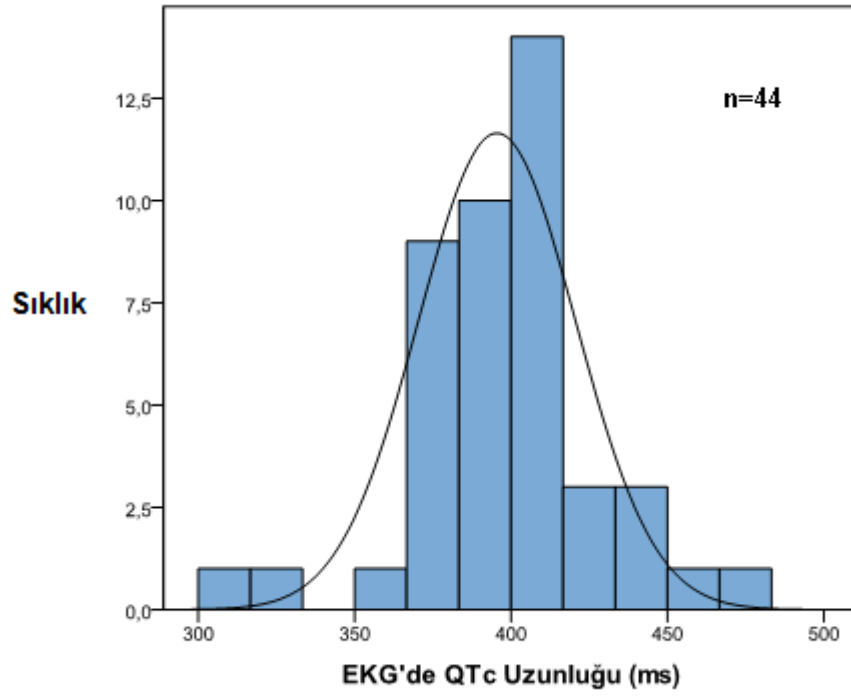


Hastaların EKG'lerinde QRS uzunluklarının dağılımı Şekil 4.8'de verilmiştir. Hastaların 17'sinde (% 37,6) QRS uzunluğu 100 ms'nin üzerinde tespit edilmiştir. Ortalama QRS uzunluğu ise  $101,32 \pm 22,58$  ms olarak saptanmıştır.



Şekil 4.8. Hasta EKG'lerinde QRS uzunluklarının dağılımı.

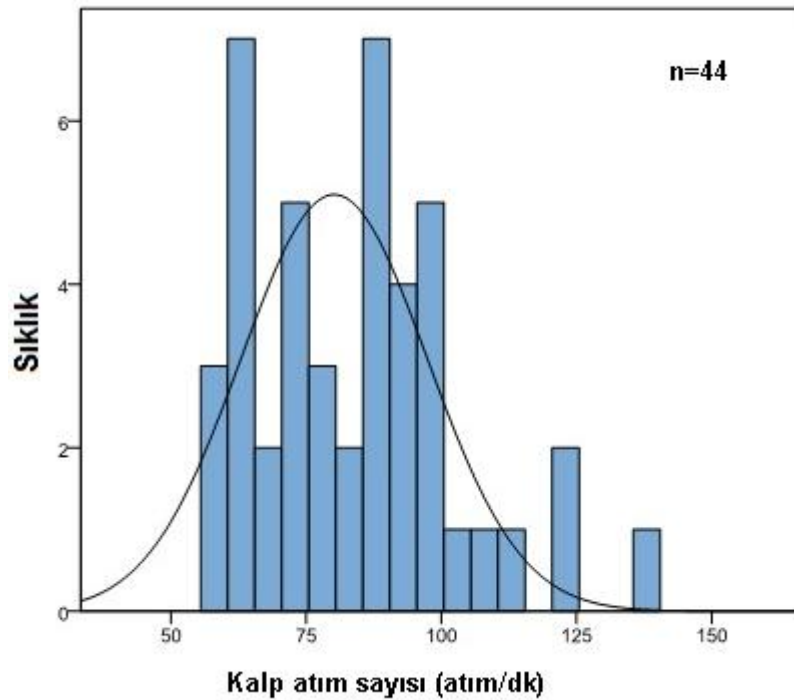
Hasta EKG'lerinde QTc uzunluklarının dağılımı Şekil 4.9'da verilmiştir. Hastaların 3'ünde (% 6,8) QTc mesafesi 440 ms'nin üzerinde tespit edilmiş ve ortalama QTc mesafesi  $396,7 \pm 29,8$  ms olarak saptanmıştır.



Şekil 4.9. Hasta EKG'lerinde QTc uzunluklarının dağılımı.

Hasta EKG'lerindeki kalp atım sayısının dağılımı Şekil 4.10'da verilmiştir. Hastaların tümü değerlendirildiğinde ortalama kalp atım sayısı  $84,11 \pm 18,98$  atım/dk olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda kalp hızı 60'ın altında olan sadece iki hasta olduğu belirlenmiş ve bu hastaların ikisinin de kalp atım sayısı 58 atım/dk olarak saptanmıştır. Bu hastaların her ikisinin de beta blokör ilaçlar ile zehirlendiği gözlenmiştir.

Hastaların aldığı ilaçlara göre kalp atım hızları değerlendirildiğinde ise TSA zehirlenmelerinde kalp atım hızı ortalama  $88,91 \pm 18,24$  atım/dk, beta blokörlerde  $62,00 \pm 3,80$  atım/dk, kalsiyum kanal blokörlerinde  $69,75 \pm 4,03$  atım/dk olarak tespit edilmiştir. Beta blokörlerde kalp atım hızı TSA zehirlenmelerine göre daha düşüktür ( $p < 0,001$ ,  $Z = -3,110$ ). Kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenmelerde de kalp atım hızı TSA'lara göre daha düşük olarak tespit edilmiştir ( $p = 0,02$ ,  $Z = -2,246$ ). Beta bloker ve kalsiyum kanal blokörleri ile zehirlenmelerde kalp atım hızı karşılaştırıldığında, bu değer beta blokörlerde kalsiyum kanal blokörlerine göre daha düşük olduğu gözlenmiştir ( $p = 0,032$ ,  $Z = -2,10$ ).



Şekil 4.10. Hasta EKG'lerinde kalp atım sayılarının dağılımı.

#### 4.6. Hastaların Glasgow Koma Skalası Puanlarına Ait Bulgular

Hastaların Glasgow Koma Skalası puanlarına bakıldığında, TSA ilaçlar ile zehirlenen hastaların % 60'ının, beta blokör ve KKB ilaçlar ile zehirlenen hastaların tamamının (% 100) GKS puanlarının 15 olduğu tespit edilmiştir. Glasgow Koma Skalası puanları 8 ve altı olan 3 hasta (bu hastaların tamamı TSA ilaçlar ile zehirlenmiştir) entübe edilmiş ve yoğun bakım ünitesine yatırılarak takip edilmiştir. Hastaların zehirlendiği ilaçlara göre Glasgow Koma Skalası puanları Tablo 4.4'de verilmiştir.

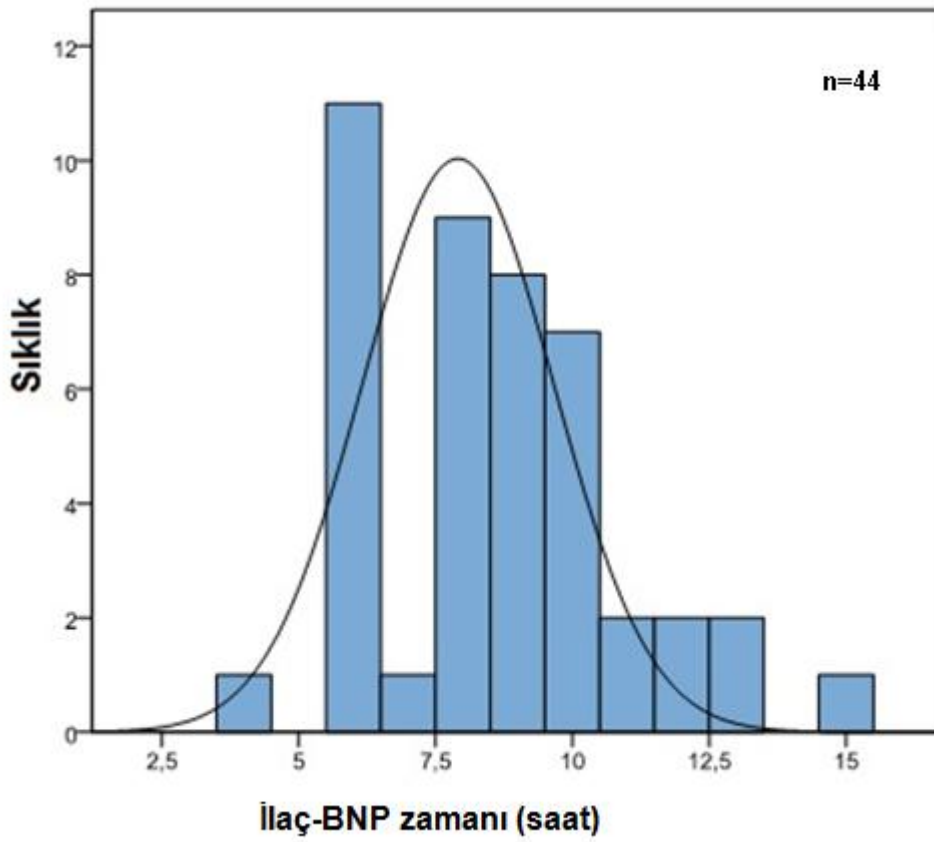
**Tablo 4.4.** Hastaların zehirlendiği ilaçlara göre GKS puanları.

	Hastaların GKS puanları	Hasta sayısı	Yüzde
<b>Trisiklik antidepresanlar</b>	4	2	5,7
	7	1	2,9
	12	3	8,6
	13	3	8,6
	14	5	14,3
	15	21	60,0
<b>Beta blokörler</b>	15	5	100,0
<b>Kalsiyum kanal blokörleri</b>	15	4	100,0

GKS: Glasgow Koma Skalası

#### 4.7. Hastaların İlaç-BNP Zamanına Ait Bulgular

Hastaların ilaç alımıyla plazma BNP düzeyi tespiti için kan alımı arasındaki süreyi tanımlayan “İlaç-BNP Zamanı”na ilişkin dağılım grafiği Şekil 4.11’de verilmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastalardan ortalama  $8,59 \pm 2,31$  saat sonra plazma BNP düzeyi tespiti için kan alındığı belirlenmiştir. En az 4, en fazla 15 saat içerisinde hastalardan BNP düzeyi için kan alınabilmektedir.



Şekil 4.11. İlaç-BNP Zamanı dağılımı.

#### **4.8. Hastaların Takip Edildiği Klinik, Kan Basıncı ve EKG Bulguları ile Plazma BNP Düzeyinin Karşılaştırılmasına Ait Bulgular**

BNP düzeyleri eşik değerin üzerinde olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında, BNP'nin yüksek olduğu grupta kan basıncının anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 24,956$ ), (Tablo 4.5).

BNP düzeyleri eşik değerin üzerinde olan ve olmayan hasta grupları yoğun bakım servisine yatış yönünden karşılaştırıldığında, BNP'nin yüksek olduğu grupta yoğun bakım ihtiyacının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( $p = 0,009$ ,  $\chi^2 = 6,899$ ) (Tablo 4.5).

BNP düzeyleri eşik değerin üzerinde olan ve olmayan hasta gruplarının EKG'lerindeki QRS genişlemeleri incelendiğinde, BNP'nin yüksek olduğu grupta geniş QRS bulgusunun anlamlı olarak daha fazla görüldüğü belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 16,453$ ) (Tablo 4.5).

BNP düzeyleri eşik değerin üzerinde olan ve olmayan hasta gruplarının EKG'lerinde QTc uzaması incelendiğinde, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p = 0,235$ ,  $\chi^2 = 1,411$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Hastaların Plazma BNP değerleri ile tansiyon ve EKG bulguları arasındaki ilişki.

<b>Bulgular ve Yatış bilgileri</b>	<b>Bulguların varlığı</b>	<b>Plazma BNP &lt;100pg/mL (n)</b>	<b>Plazma BNP ≥100pg/mL (n)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Hipotansiyon (OAB &lt; 70 mm/Hg)</b>	Var	4	12	<b>&lt;0,01</b>
	Yok	27	1	
<b>Yoğun bakıma yatışı</b>	Var	1	4	<b>&lt;0,01</b>
	Yok	30	9	
<b>Geniş QRS (&gt; 100 ms)</b>	Var	6	11	<b>&lt;0,001</b>
	Yok	25	2	
<b>Uzun QTc (&gt; 440 ms)</b>	Var	1	2	0,204
	Yok	30	11	

OAB: Ortalama arteriyel basınç

Gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi kullanılarak belirlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda kardiyak işlevlerin izlenmesi amacıyla BNP düzeylerinin ölçümü sıklıkla kullanılmakta ve bu düzeylerin ölçümü, kalbin etkilenme derecesi ve tedavideki etkinliğin izlenmesinde de fayda sağlamaktadır.

Sağlıklı bireylerde BNP düzeyi 100 pg/mL'nin altındadır. Plazma BNP düzeyi yaşla birlikte artış gösterir. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasındaki hastalarda  $26,2 \pm 1,8$  pg/mL, 65-74 yaş arasındaki hastalarda  $31,0 \pm 2,4$  pg/mL, 75 yaş ve üzerindeki hastalarda ise  $63,7 \pm 6,0$  pg/mL olarak bildirilmektedir (183). Bu tez çalışmasında da kardiyotoksik ilaçlar ile zehirlenmiş hastalarda, yaşa bağlı olarak BNP düzeylerinin artış gösterdiği ve yaş ile BNP değeri arasında orta derecede bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $p= 0,005$ ,  $r= 0,415$ ). Literatürde kardiyotoksik ilaçlar ile zehirlenen hastalarda BNP düzeylerine bakılan çalışmalar (184, 185) olmasına rağmen bu çalışmalarda düzeylerin yaş ile ilişkisi konusunda herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bu artışın yaşa mı yoksa toksisiteye mi bağlı olduğu bilinmemektedir. Bu ayırımın sağlanması için hastalara ait bulguların ekokardiyografi sonuçları ile birlikte değerlendirildiği ileri çalışmalara gerek bulunmaktadır.

Kalp yetersizliği bulunmayan sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, BNP düzeylerinin kadınlarda, aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (183, 186). Redfield ve ark.'larının rastgele seçilmiş 2042 hasta ile yaptıkları bir çalışmada (179), BNP düzeylerinin yaş, cinsiyet ve kullanılan ölçüm yöntemine göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya katılan hastalardan 767'sinin normal kalp işlevine sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, kalp hastalığı tespit edilen ve edilmeyen her iki grupta da plazma BNP düzeyinin yaş ile birlikte belirgin olarak arttığı, ayrıca her iki grubun kadınlarında erkeklere göre plazma BNP düzeyinin belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (187). Bu tez çalışmasında ise literatürden farklı olarak, hastaların BNP değerlerinin cinsiyete göre farklılık göstermediği saptanmıştır ( $p= 0,953$ ). Bu çalışmada, BNP düzeyleri açısından cinsiyetler arasında herhangi bir farklılık saptanamamasının nedenlerinden



bir tanesini, hasta sayısının 44 gibi çok düşük olması ile ilişkisi olabilir. Konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara gerek bulunmaktadır.

Trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde erken dönemde, antikolinergik etki ve norepinefrin geri alınımının engellenmesi nedeniyle taşikardi görülebilir. TSA'lar etkin bir şekilde norepinefrin ve serotoninin, daha az oranda da dopaminin geri alınımını engellerler. Buna bağlı olarak semptomimetik etkilere neden olurlar (98, 119). Ancak geç dönemde, sodyum kanallarını da bloke etmeleri sonucu bradikardi, kalp kasılmasında bozulma, kalpte iletim bozuklukları ve hipotansiyon gözlenebilir (119). Shannon ve ark.'larının ağır TSA zehirlenmesi tespit edilen 64 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bu hastaların % 34'ün hipotansif olduğu, aritmi ve pulmoner ödemin de belirgin olarak hipotansiyon ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir (114). Aynı çalışmada, hipotansiyonun TSA düzeyi ve QRS uzamasından bağımsız olduğu belirtilmiştir (114).

Trisiklik antidepresan zehirlenmelerine benzer şekilde beta blokör ve KKB'ü ilaçlar ile zehirlenmelerde de, kardiyak etkilenmeye bağlı olarak hipotansiyon görülmektedir (8, 140). Literatür ile uyumlu olarak, bu tez çalışmasında da, hastaların sistolik tansiyon değerleri ortalaması  $106,32 \pm 22,09$  mmHg, diyastolik tansiyon değerleri ortalaması  $64,48 \pm 11,83$  mmHg olarak saptanmış ve hastaların 16'sında (% 36,4) OAB'larına göre hipotansiyon varlığı belirlenmiştir.

Trisiklik antidepresan, beta blokör ve KKB ilaçlar ile zehirlenmelerde, hastaların acil servise ilk başvurularında görülen klinik tablo, asemptomatik durumdan şoka kadar değişkenlik gösterebilir (8, 188). Hastalarda kan basıncı düştükçe bilinç düzeyi de bozulmaktadır. Kan basıncı değişikliğinin yanı sıra ilacın kendisinin SSS'ne direkt etkisi ile de bilinç değişikliği ve nörolojik problemler görülmektedir. Bu nörolojik etkiler TCA zehirlenmelerinde belirgindir (8). Literatürle uyumlu olarak bu tez çalışmasında da TSA ilaçlar ile zehirlenen hasta grubunun % 40'ında GKS puanlarında düşüş gözlenmiştir. Beta blokörlerin SSS'ne zayıf geçişi nedeni ile nörolojik etkileri daha az sıklıkta görülmektedir (8). KKB ilaç zehirlenmelerinde ise SSS'i etkilenmektedir ancak bu ilaçların nöroprotektif etkilerine bağlı olarak bilinç düzeyinin bozulması daha geç dönemde görülmektedir (162). Bu tez çalışmasında da hem beta blokör hem de KKB ilaçlar ile

zehirlenmelerde GKS puanlarında bir düşüş gözlenmemiştir. Literatürde, bizim araştırmalarımıza göre zehirlenen hastalarda plazma BNP düzeyini nörolojik bulgular ile karşılaştıran bir çalışma tespit edilememiştir. Bu konuda sadece SSS'ne etkili ilaç zehirlenmelerinde plazma BNP düzeyi tayini yapan araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Trisiklik antidepresan, beta blokör ve KKB ilaçlar ile zehirlenmelerde PR mesafesi uzaması beklenen bir durumdur. Bu çalışmada, hastaların hiçbirisinde PR mesafesinde uzama saptanmamıştır. Görülen en uzun PR mesafesi 198 ms, ortalama PR mesafesi  $149,48 \pm 19,52$  ms olarak belirlenmiştir. Roose ve ark.'ları, inceledikleri TSA zehirlenmesi olan 196 hastanın 41'inde (% 20,9) PR uzaması belirlemişler, bunun yanı sıra kardiyak iletim bozukluğu olan hastalarda ise, ikinci derece atriyoventriküler bloğun daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (normal EKG'si olanlarda % 0,7, bilinen dal bloğu olanlarda % 9) (189). Burckhardt ve ark.'ları ise TSA'ların, tedavi edici dozlarda, üç hafta içerisinde PR uzunluğunu belirgin olarak arttırdığını bildirmişlerdir (190). Love ve ark.'larının beta blokör zehirlenmesi olduğu saptanan 167 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, semptomatik olan hastaların PR mesafelerinin ortalaması 216 ms, asemptomatik olan hastaların ortalaması ise 167 ms olarak bildirilmiştir (139). Cohen ve arkadaşlarının 369 hasta üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise, 240-960 mg/gün verapamil verilen hastaların % 12'sinde PR mesafelerinde uzama olduğu belirlenmiştir (191). Benzer şekilde, Busse ve ark.'larının verapamilin farklı farmasötik formları ('R' ve 'S' formları) üzerinde yaptıkları bir çalışmada, her iki ilaç formunun kullanımıyla da PR aralığının belirgin olarak uzadığı bildirilmiştir (192). Bu tez çalışmasında ise literatürden farklı olarak, PR mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı bir uzama belirlenmemiştir. PR mesafesinde patolojik düzeyde uzama tespit edilememesinin nedeni, çalışma grubundaki hastalarda meydana gelen zehirlenmenin şiddeti ve hasta sayısının düşük olması ile ilişkili olabilir.

TSA, beta blokör ve KKB ilaç zehirlenmelerinde QRS genişlemesi görülebilir ve bu durum toksisitenin belirtileri arasında yer almaktadır (193). EKG'de QRS zamanının 100 ms'den uzun olması tipik zehirlenme belirtisidir (8). Bu tez çalışmasında, hastaların 17'sinde (% 37,6) QRS uzunluğunun 100 ms'nin üzerinde

olduğu saptanmış, ortalama QRS mesafesi  $101,32 \pm 22,58$  ms olarak belirlenmiştir. TSA zehirlenmelerinin % 42,8'inde, beta blokör zehirlenmelerinin % 20'sinde ve KKB zehirlenmelerinin ise % 25'inde QRS genişlemesi görülmüştür (Tablo 4.2).

Zehirlenmenin ciddiyetini gösteren en önemli bulgulardan bir diğeri de beklenildiği gibi QRS genişlemesinin yanı sıra kandaki ilaç düzeyidir. Yapılan çalışmalarda, TSA zehirlenmelerinde kan ilaç düzeyi 1000 ng/mL üzerine ulaştığında, nöbet, koma ve ölüm görülme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu yüksek kan değerlerinde, QRS zamanı 160 ms'ye eşit veya bu değerden büyük olarak saptanmaktadır (98). Çalışmalar, uzun QRS süresinin ventriküler aritmi ve nöbetleri öngörme konusunda, kan ilaç düzeyinin saptanmasından daha iyi bir gösterge olduğunu açıklamaktadır. (98, 194). Bu tez çalışmasında, en uzun QRS süresi bir hastada, 196 ms olarak belirlenmiş ve TSA ile zehirlenmiş olan bu hasta, genel durumunun kötü olması nedeni ile yoğun bakım ünitesinde izlenmiştir. Ancak bu tez çalışması kapsamında hastaların ilaç düzeyleri ölçülmediği için, bu hastanın TSA düzeyi hakkında bilgi sahibi olunamamış ve QRS genişlemesi ile ilaç düzeyi arasındaki ilişki yorumlanamamıştır.

Sotalol gibi tip III antidisritmik etkiye sahip beta blokörler ve TSA'lar, atriyoventriküler aksiyon potansiyelini, efektif refrakter periyodu ve QT mesafesini uzatırlar. Bunun sonucu olarak polimorfik ventriküler taşikardiye (örn. torsade de pointes) neden olabilirler (98, 119, 136). Yapılan çalışmalarda, KKB'ü ilaçlardan bepridilinin, QT mesafesini uzattığı ve torsade de pointes'e neden olabileceği bildirilmiştir (8, 195). Bu tez çalışmasında da hastaların 3'ünde (% 6,8) QTc uzunluğu 440 ms'nin üzerinde belirlenmiş, ortalama QTc mesafesi  $396,7 \pm 29,8$  ms olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, TSA zehirlenmelerinin % 8,6'sında QTc mesafesinde uzama olduğu görülmüş, beta blokörler ve KKB ilaçlar ile zehirlenen hastaların hiçbirisinde bu bulguya rastlanmamıştır (Tablo 4.2). Literatürden farklı olarak beta blokör ve KKB ilaçlar ile zehirlenen hastalarda beklenen QT uzamasının görülmemiş olması, hasta sayısının azlığı ya da zehirlenmenin şiddeti ile ilişkili olabilir.

TSA, beta blokör ve KKB zehirlenmelerinin tümünde bradikardi beklenen bir etkidir (8). Bu tez çalışmasında ortalama kalp atım hızı  $84,11 \pm 18,98$  atım/dk olarak

saptanmış, kalp atım hızı 60 atım/dk altında (58 atım/dk) olan sadece iki hasta olduğu ve bu hastaların da beta blokör ilaçlar ile zehirlendiği belirlenmiştir. Bu bulgular beta blokör zehirlenmeleri için literatür ile uyumludur (196). Ancak çalışmaya alınan hasta grubunda, TSA ve KKB zehirlenmelerine bağlı olarak gelişen bradikardi saptanmamıştır. Ayrıca BNP değeri yüksek olan hasta grubunda da yine bradikardi ile BNP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum, hasta sayısının azlığı veya bu ilaçlara bağlı toksisitenin düşük derecede olması ile ilişkili olabilir. Bu konuda doku Doppler çalışmaları ile birlikte olan ayrıntılı analizlere ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmaya alınan hastaların 35'i TSA (% 79,5), 5'i  $\beta$ -blokör (% 11,4), 4'ü kalsiyum kanal blokörleri (% 9,1) ile zehirlenme sonucu acil servise başvurmuşlardır. Hastalar zehirlendikleri ilaçlara göre gruplandırıldıklarında, her üç ilaç grubu ile zehirlenmelerde, ortalama BNP değerleri birbirine yakın olsa da, ölçülen BNP düzeylerinin TSA ve KKB grubu ilaçlar ile zehirlenen kişilerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde, bizim bulgularımıza göre, BNP düzeyini yükselten kardiyotoksik ilaçlar ile zehirlenmelerde, BNP düzeylerini hangi kardiyotoksik ilacın daha fazla yükselttiğini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Buna bağlı olarak bu konuda kesin bir yorum yapmanın uygun olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca bu konuda güvenilir bir veri elde etmek ve kapsamlı bir yorum yapabilmek için kardiyotoksik ilaç ile zehirlenen çok sayıda hasta grubu ile yapılacak çok merkezli çalışmalara gerek bulunmaktadır.

Dillinger ve ark.'larının kardiyotoksik ilaçlar ile zehirlenen ve kalp işlevlerinin ileri derecede etkilenmesi sonucu kardiyak şok geliştiği bildirilen hastalar ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların plazma BNP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (184). Pach ve ark.'ları ise (185) çeşitli ilaçlarla zehirlenen hastalarda, plazma BNP düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdıkları bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada zehirlenen hasta grubunda, kontrol grubuna göre BNP düzeyi daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Pongprot ve ark.'ları (197) kanserli hastaların tedavisinde kullanılan ve kardiyotoksik etkileri de olan doksorubisin alan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastalardaki kardiyotoksisitenin takibi için kardiyak enzimleri, kalp ekokardiyografilerini ve BNP düzeyini izlemişlerdir.

Kardiyak toksisite gözlenen hasta grubunda, BNP düzeyleri yüksek olarak belirlenmiştir. Bu nedenle doksorubisin alan hastalarda BNP düzeyinin takibi ile kardiyotoksik etkiler hakkında yararlı bilgiler elde edilebileceği bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında da plazma BNP düzeyi eşik değerin üzerinde olan ve olmayan hasta grupları arasında, BNP'nin yüksek olduğu grupta, hipotansiyonun anlamlı olarak daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). BNP düzeyi eşik değerin üzerinde olan ve olmayan hasta grupları yoğun bakım servisine yatış yönünden karşılaştırıldığında, BNP düzeyinin yüksek olduğu grupta, yoğun bakım ihtiyacının anlamlı ( $p = 0,009$ ) olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. BNP düzeyi eşik değerin üzerinde olan ve olmayan hasta grupları QRS süresi yönünden karşılaştırıldığında ise BNP düzeyinin yüksek olduğu grupta QRS süresinin istatistiksel olarak ( $p < 0,001$ ) önemli oranda daha uzun olduğu saptanmıştır.

Yapılan bu çalışmada, kardiyovasküler toksisite olasılığı bulunan ilaçlar ile zehirlenmelerde plazma BNP düzeyinin tespiti ile kardiyak etkilenmenin derecesi arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Literatürde kardiyak toksisitenin göstergesi olarak ekokardiyografik bulgular, hastaların kalp atım hızı ve kan basıncı gibi parametreler kullanılmıştır (184, 185, 197). Bizim çalışmamızda da kardiyak işlevlerin göstergesi olarak kalp atım hızı, kan basıncı ve hastaların EKG bulgularındaki değişiklikler kaydedilerek takipleri yapılmıştır.

Bu sonuçlarla çalışmamızda, kardiyovasküler toksisite olasılığı bulunan ilaçlar ile zehirlenen hastalarda kardiyak etkilenme sonucu ortaya çıkan EKG bulguları ile plazma BNP düzeyi arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler toksisite olasılığı bulunan ilaçlarla zehirlenen hastalarda, plazma BNP düzeyi yüksek ise kardiyak etkilenmeyi gösteren bir parametre olarak EKG'de QRS süresinin uzun olduğu gösterilmiştir. EKG bulgularının yanı sıra BNP düzeyi yüksek olan hastalarda kardiyak etkilenme sonucu ortaya çıkan hipotansiyonun görülmesi ve bu hastaların daha fazla yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı olduğu da gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında, kardiyovasküler toksisite olasılığı bulunan ilaçlar ile zehirlenen hastalarda plazma BNP düzeyinin, kardiyak etkilenmenin bir göstergesi olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada kardiyovasküler toksisite olasılığı bulunan ilaçlar ile zehirlenen hastalarda plazma BNP düzeyinin yaşla orantılı olarak artış gösterdiği saptanmıştır.
2. Kardiyovasküler toksisite olasılığı bulunan ilaçlarla zehirlenen hastalarda, plazma BNP düzeyi eşik değerin üzerinde ise bu hastalarda hipotansiyon anlamlı olarak daha fazla görülmektedir.
3. TSA, beta blokör ve KKB ilaç zehirlenmelerinde, zehirlenmenin ciddiyetine göre hipotansiyon, taşikardi ve EKG değişiklikleri görülmüştür. Ağır zehirlenmelerde hipotansiyon ve ciddi EKG değişiklikleri sonucu hastaların yoğun bakım ünitelerine yatış ihtiyaçlarında artış olduğu belirlenmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı olan hastalarda, BNP düzeyinin yüksek (>100 pg/mL) olduğu saptanmıştır.
4. Kardiyovasküler toksisite olasılığı bulunan ilaç zehirlenmelerinde çalışma grubumuzdaki hastalar arasında klinik olarak etkilenme değerlendirildiğinde; TSA grubu ilaçlar ile zehirlenen hastalarda klinik olarak diğerlerine oranla daha fazla kardiyak tutulum olduğu görülmüş ve buna bağlı olarak da daha ağır bir klinik tablo ile karşılaşılmıştır.
5. Kardiyovasküler toksisite olasılığı bulunan ilaç zehirlenmelerinde, kardiyak etkilenme sonucu EKG'de PR mesafesi ve QTc mesafesinde anlamlı derecede uzama görülmezken, QRS genişlemesi belirlenmiştir.
6. Kardiyovasküler toksisite olasılığı bulunan ilaçlara bağlı zehirlenmelerde PR ve QTc mesafesinde uzama beklenen bir bulgu iken bu tez çalışmasında bu şekilde bir sonuç gözlenmemiştir. Ancak bu tez çalışmasında EKG değişikliği bulguları olmayan hasta grubunda da BNP değeri yüksek olarak tespit edilmiştir. Buna göre hastalarda zehirlenmenin şiddetine bağlı olarak EKG bulguları tam gelişmeden erken dönemde BNP düzeyi yükselmiş olabilir. Bu tez bulgularını destekleyecek farklı hasta grupları ile doku Doppler ve

kandaki ilaç düzeyi tespiti ile birlikte yapılacak ileri araştırmalar, bu tez ile elde edilen bulgulara katkı sağlayacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Klaassen, C.D. (2001). *Casertt & Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons* (6 bs.). New York: McGraw-Hill.
2. Barile, F.A. (2004). *Clinical Toxicology Principles and Mechanisms* (1 bs.). Florida: CRC Press.
3. Vanden Hoek, T.L., Morrison, L.J., Shuster, M., Donnino, M., Sinz, E., Lavonas, E.J. ve diğeri. (2010) Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 122 (18 Suppl 3), S829-861.
4. Trestrail, J.H. (2007). *Criminal Poisoning: Investigational Guide for Law Enforcement, Toxicologists, Forensic Scientists, and Attorneys* (2 bs.). New Jersey: Humana Press.
5. Mert, E., Bilgin, N.G. (2006) Demographical, aetiological and clinical characteristics of poisonings in Mersin, Turkey. *Human Experimental Toxicology*, 25 (4), 217-223.
6. Karakilic, E., Aksu, N.M., Akkucuk, H., Babacan, A.D., Ataman, D.K. (2013) Do emergency physicians need to know definitive treatments? Analysis of patients hospitalised for poisoning. *The Journal of Pakistan Medical Association*, 63 (2), 165-168.
7. Deniz, T., Kandış, H., Saygun, M., Büyükkoçak, Ü., Ülger, H., Karakuş, A. (2009) Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Analizi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 11 (2), 15-20.
8. Flomenbaum, N.E., Goldfrank, L.R., Hoffman, R.S., Howland, M.A., Lewin, N.A., Nelson, L.S. (2006). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* (8 bs.). New York: McGraw-Hill.
9. Karakılıç, E., M Ali Karaca, Bozkurt, Ş., Coşkun, F., Sivri, B. (2005) BNP Nedir? Acil Serviste Beyin Natriüretik Faktör (BNP) Kullanımı. *Akademik Acil Tıp dergisi*, 3 (5), 7-10.
10. Cowie, M.R., Mendez, G.F. (2002) BNP and congestive heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 44 (4), 293-321.



11. Maisel, A.S., McCord, J., Nowak, R.M., Hollander, J.E., Wu, A.H., Duc, P. ve diğeri. (2003) Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 41 (11), 2010-2017.
12. Meune, C., Fulla, Y., Martins, E., Bergmann, J.F., Devaux, J.Y. (2003) [B-type natriuretic peptide for the diagnostic and prognostic assessment in cardiology. Its interest and perspectives of application]. *La Presse Médicale*, 32 (4), 181-185.
13. McCullough, P.A., Sandberg, K.R. (2003) Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 4 Suppl 4, S13-19.
14. Çakır, Z., Sarıtaş, A., Aslan, Ş. (2006) Brain Natriüretik Peptidin Acil Serviste Kullanım Alanı ve Önemi. *The Eurasian Journal of Medicine*, 38, 130-133.
15. Mair, J., Friedl, W., Thomas, S., Puschendorf, B. (1999) Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Supplementum*, 230, 132-142.
16. Tsai, S.H., Lin, Y.Y., Chu, S.J., Hsu, C.W., Cheng, S.M. (2010) Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. *The Yonsei Medical Journal*, 51 (2), 151-163.
17. Khalaf, M.A., Abdelrahman, T.M., Abbas, M.F. (2011) Values of using QTc and N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide as markers for early detection of acute antipsychotic drugs-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Toxicology*, 11 (1), 10-17.
18. Hayakawa, H., Komada, Y., Hirayama, M., Hori, H., Ito, M., Sakurai, M. (2001) Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 37 (1), 4-9.
19. Woodard, G.E., Rosado, J.A. (2008) Natriuretic peptides in vascular physiology and pathology. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 268, 59-93.

20. Suzuki, T., Yamazaki, T., Yazaki, Y. (2001) The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*, 51 (3), 489-494.
21. Pandit, K., Mukhopadhyay, P., Ghosh, S., Chowdhury, S. (2011) Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *The Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15 Suppl 4, S345-353.
22. Kisch, B. (1956) Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Experimental medicine and surgery*, 14 (2-3), 99-112.
23. de Bold, A.J., Borenstein, H.B., Veress, A.T., Sonnenberg, H. (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Science*, 28 (1), 89-94.
24. Kangawa, K., Matsuo, H. (1984) Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 118 (1), 131-139.
25. Pandey, K.N. (2005) Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides*, 26 (6), 901-932.
26. Chen, B.Y., Chen, J.K., Zhu, M.Z., Zhang, D.L., Sun, J.S., Pei, J.M. ve diğ erleri. (2011) AC-NP: a novel chimeric peptide with natriuretic and vasorelaxing actions. *plosone*, 6 (5), e20477.
27. Lisy, O., Lainchbury, J.G., Leskinen, H., Burnett, J.C., Jr. (2001) Therapeutic actions of a new synthetic vasoactive and natriuretic peptide, dendroaspis natriuretic peptide, in experimental severe congestive heart failure. *Hypertension*, 37 (4), 1089-1094.
28. Martin, F.L., Sangaralingham, S.J., Huntley, B.K., McKie, P.M., Ichiki, T., Chen, H.H. ve diğ erleri. (2012) CD-NP: A Novel Engineered Dual Guanylyl Cyclase Activator with Anti-Fibrotic Actions in the Heart. *plosone*, 7 (12), e52422.
29. Goetze, J.P. (2012) B-type natriuretic peptide: from posttranslational processing to clinical measurement. *Clinical Chemistry*, 58 (1), 83-91.
30. Wei, C.M., Kim, C.H., Miller, V.M., Burnett, J.C., Jr. (1993) Vasonatin peptide: a unique synthetic natriuretic and vasorelaxing peptide. *The Journal of Clinical Investigation*, 92 (4), 2048-2052.

31. Lisy, O., Huntley, B.K., McCormick, D.J., Kurlansky, P.A., Burnett, J.C., Jr. (2008) Design, synthesis, and actions of a novel chimeric natriuretic peptide: CD-NP. *Journal of the American College of Cardiology*, 52 (1), 60-68.
32. Kangawa, K., Fukuda, A., Kubota, I., Hayashi, Y., Matsuo, H. (1984) Identification in rat atrial tissue of multiple forms of natriuretic polypeptides of about 3,000 daltons. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 121 (2), 585-591.
33. Brenner, B.M., Ballermann, B.J., Gunning, M.E., Zeidel, M.L. (1990) Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev*, 70 (3), 665-699.
34. de Bold, A.J. (1985) Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*, 230 (4727), 767-770.
35. Lipinska-Gediga, M., Mierzchala, M., Durek, G. (2012) Pro-atrial natriuretic peptide (pro-ANP) level in patients with severe sepsis and septic shock: prognostic and diagnostic significance. *Infection*, 40 (3), 303-309.
36. Corti, R., Burnett, J.C., Jr., Rouleau, J.L., Ruschitzka, F., Luscher, T.F. (2001) Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation*, 104 (15), 1856-1862.
37. Wong, S.K., Garbers, D.L. (1992) Receptor guanylyl cyclases. *The Journal of Clinical Investigation*, 90 (2), 299-305.
38. Zeidel, M.L., Kikeri, D., Silva, P., Burrowes, M., Brenner, B.M. (1988) Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 82 (3), 1067-1074.
39. Wilkins, M.R., Redondo, J., Brown, L.A. (1997) The natriuretic-peptide family. *Lancet*, 349 (9061), 1307-1310.
40. Burton D Rose, T.W.P. Natriuretic peptides. Erişim: 09.09.2013, [http://www.uptodate.com/contents/chapter-6d-natriuretic-peptides?detectedLanguage=en&source=search\\_result&search=atrial+natriuretic+peptide&selectedTitle=1~84&provider=noProvider](http://www.uptodate.com/contents/chapter-6d-natriuretic-peptides?detectedLanguage=en&source=search_result&search=atrial+natriuretic+peptide&selectedTitle=1~84&provider=noProvider).

41. Morishita, R., Gibbons, G.H., Pratt, R.E., Tomita, N., Kaneda, Y., Ogihara, T. ve diğeri. (1994) Autocrine and paracrine effects of atrial natriuretic peptide gene transfer on vascular smooth muscle and endothelial cellular growth. *The Journal of Clinical Investigation*, 94 (2), 824-829.
42. Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., Matsuo, H. (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 332 (6159), 78-81.
43. Takeda, T., Kohno, M. (1995) Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertension Research*, 18 (4), 259-266.
44. Houben, A.J., van der Zander, K., de Leeuw, P.W. (2005) Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19 (4), 411-419.
45. ProBNP and proBNP derived peptides BNP and NT-proBNP. Erişim: 19.01.2013,  
**[http://www.hytest.fi/data\\_sheets/newsletters/ProBNP%20and%20Derivatives%20Newsletter.pdf](http://www.hytest.fi/data_sheets/newsletters/ProBNP%20and%20Derivatives%20Newsletter.pdf)**
46. Nishikimi, T., Kuwahara, K., Nakao, K. (2011) Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol*, 57 (2), 131-140.
47. Weber, M., Hamm, C. (2006) Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*, 92 (6), 843-849.
48. Kuhn, M. (2012) Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *British Journal of Pharmacology*, 166 (2), 522-531.
49. Yu, C.M., Sanderson, J.E., Shum, I.O., Chan, S., Yeung, L.Y., Hung, Y.T. ve diğeri. (1996) Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *The European Heart Journal*, 17 (11), 1694-1702.
50. Goetze, J.P., Christoffersen, C., Perko, M., Arendrup, H., Rehfeld, J.F., Kastrup, J. ve diğeri. (2003) Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *The FASEB Journal*, 17 (9), 1105-1107.
51. Mollmann, H., Nef, H.M., Kostin, S., Dragu, A., Maack, C., Weber, M. ve diğeri. (2010) Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium

- independent from mechanical stress. *The International Journal of Cardiology*, 143 (3), 289-297.
52. Eindhoven, J.A., van den Bosch, A.E., Boersma, E., Roos-Hesselink, J.W. (2012) The usefulness of brain natriuretic peptide in simple congenital heart disease - a systematic review. *Cardiology in the Young*, 1-10.
  53. Eindhoven, J.A., van den Bosch, A.E., Jansen, P.R., Boersma, E., Roos-Hesselink, J.W. (2012) The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *The Journal of the American College of Cardiology*, 60 (21), 2140-2149.
  54. Stein, B.C., Levin, R.I. (1998) Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *American Heart Journal*, 135 (5 Pt 1), 914-923.
  55. Sagnella, G.A. (1998) Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clinical Science (London)*, 95 (5), 519-529.
  56. Ruskoaho, H. (2003) Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine Reviews*, 24 (3), 341-356.
  57. Ogawa, T., de Bold, A.J. (2012) Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation. *Journal of Transplantation*, 2012, 962347.
  58. Peacock, W.F.t. (2002) The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 69 (3), 243-251.
  59. Srisawasdi, P., Vanavanan, S., Charoenpanichkit, C., Kroll, M.H. (2010) The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *American Journal of Clinical Pathology*, 133 (1), 14-23.
  60. Williams, S.G., Ng, L.L., O'Brien, R.J., Barker, D., Li, Y.F., Tan, L.B. (2005) Safe use of brain natriuretic protein to rule out the diagnosis of heart failure depends on the selection of cut off value. *Heart*, 91 (8), 1090-1091.
  61. Bernardo, W.M., Moreira, F.T. (2012) Does nesiritide reduce mortality and readmission in decompensated heart failure? *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58 (2), 133-134.
  62. Reichert, S., Ignaszewski, A. (2008) Molecular and physiological effects of nesiritide. *The Canadian Journal of Cardiology*, 24 Suppl B, 15B-18B.

63. Weeks, S.G. (2008) Nesiritide: the clinical experience. *The Canadian Journal of Cardiology*, 24 Suppl B, 19B-21B.
64. Zellner, C., Protter, A.A., Ko, E., Pothireddy, M.R., DeMarco, T., Hutchison, S.J. ve diğerleri. (1999) Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *American Journal of Physiology*, 276 (3 Pt 2), H1049-1057.
65. Clarkson, P.B., Wheeldon, N.M., Macleod, C., Coutie, W., MacDonald, T.M. (1995) Brain natriuretic peptide: effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. *Clinical Science (London)*, 88 (2), 159-164.
66. Burger, A.J., Horton, D.P., LeJemtel, T., Ghali, J.K., Torre, G., Dennish, G. ve diğerleri. (2002) Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the precedent study. *American Heart Journal*, 144 (6), 1102-1108.
67. Colucci, W.S., Elkayam, U., Horton, D.P., Abraham, W.T., Bourge, R.C., Johnson, A.D. ve diğerleri. (2000) Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 343 (4), 246-253.
68. Marcus, L.S., Hart, D., Packer, M., Yushak, M., Medina, N., Danziger, R.S. ve diğerleri. (1996) Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation*, 94 (12), 3184-3189.
69. Witteles, R.M., Kao, D., Christopherson, D., Matsuda, K., Vagelos, R.H., Schreiber, D. ve diğerleri. (2007) Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 50 (19), 1835-1840.
70. Hobbs, R.E. (2003) Using BNP to diagnose, manage, and treat heart failure. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 70 (4), 333-336.

71. Mark, D.B., Felker, G.M. (2004) B-type natriuretic peptide - a biomarker for all seasons? *The New England Journal of Medicine*, 350 (7), 718-720.
72. Sudoh, T., Minamino, N., Kangawa, K., Matsuo, H. (1990) C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 168 (2), 863-870.
73. Del Ry, S. (2012) C-type natriuretic peptide: A new cardiac mediator. *Peptides*, 40, 93-98.
74. Abassi, Z., Karram, T., Ellaham, S., Winaver, J., Hoffman, A. (2004) Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacology & Therapeutics*, 102 (3), 223-241.
75. Barr, C.S., Rhodes, P., Struthers, A.D. (1996) C-type natriuretic peptide. *Peptides*, 17 (7), 1243-1251.
76. Scotland, R.S., Ahluwalia, A., Hobbs, A.J. (2005) C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 105 (2), 85-93.
77. Levin, E.R., Gardner, D.G., Samson, W.K. (1998) Natriuretic peptides. *The New England Journal of Medicine*, 339 (5), 321-328.
78. Tawaragi, Y., Fuchimura, K., Tanaka, S., Minamino, N., Kangawa, K., Matsuo, H. (1991) Gene and precursor structures of human C-type natriuretic peptide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 175 (2), 645-651.
79. Cai, Y.L., Xu, D.Y., Li, X.L., Qiu, Z.X., Jin, Z., Xu, W.X. (2009) C-type natriuretic-peptide-potentiated relaxation response of gastric smooth muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *World Journal Gastroenterology*, 15 (17), 2125-2131.
80. Goy, M.F., Oliver, P.M., Purdy, K.E., Knowles, J.W., Fox, J.E., Mohler, P.J. ve diğeri. (2001) Evidence for a novel natriuretic peptide receptor that prefers brain natriuretic peptide over atrial natriuretic peptide. *The Biochemical Journal*, 358 (Pt 2), 379-387.

81. Qvigstad, E., Moltzau, L.R., Aronsen, J.M., Nguyen, C.H., Hougen, K., Sjaastad, I. ve diğerleri. (2010) Natriuretic peptides increase beta1-adrenoceptor signalling in failing hearts through phosphodiesterase 3 inhibition. *Cardiovascular Research*, 85 (4), 763-772.
82. Best, P.J., Burnett, J.C., Wilson, S.H., Holmes, D.R., Jr., Lerman, A. (2002) Dendroaspis natriuretic peptide relaxes isolated human arteries and veins. *Cardiovascular Research*, 55 (2), 375-384.
83. Schweitz, H., Vigne, P., Moinier, D., Frelin, C., Lazdunski, M. (1992) A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *The Journal of Biological Chemistry*, 267 (20), 13928-13932.
84. Guo, H.S., Cai, Z.X., Wu, T.H., Xu, J., Qiu, Y., Xu, W.X. (2007) Inhibitory effect of dendroaspis natriuretic peptide on spontaneous contraction in gastric antral circular smooth muscles of guinea pigs. *Acta Pharmacologica Sinica*, 28 (11), 1797-1802.
85. Schirger, J.A., Heublein, D.M., Chen, H.H., Lisy, O., Jougasaki, M., Wennberg, P.W. ve diğerleri. (1999) Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clinic Proceedings*, 74 (2), 126-130.
86. Park, S.A., Kim, T.G., Han, M.K., Ha, K.C., Kim, S.Z., Kwak, Y.G. (2012) Dendroaspis natriuretic peptide regulates the cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> channel activity by the phosphorylation of alpha1c proteins. *Experimental & Molecular Medicine*, 44 (6), 363-368.
87. Lisy, O., Jougasaki, M., Heublein, D.M., Schirger, J.A., Chen, H.H., Wennberg, P.W. ve diğerleri. (1999) Renal actions of synthetic dendroaspis natriuretic peptide. *Kidney International*, 56 (2), 502-508.
88. Kilic, A., Rajapurohitam, V., Sandberg, S.M., Zeidan, A., Hunter, J.C., Said Faruq, N. ve diğerleri. (2010) A novel chimeric natriuretic peptide reduces cardiomyocyte hypertrophy through the NHE-1-calcineurin pathway. *Cardiovascular Research*, 88 (3), 434-442.
89. Chambers, E.E., Woodcock, M.J., Wheaton, J.P., Pekol, T.M., Diehl, D.M. (2014) Systematic development of an UPLC-MS/MS method for the



determination of tricyclic antidepressants in human urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 88, 660-665.

90. Melanson, S.E., Lewandrowski, E.L., Griggs, D.A., Flood, J.G. (2007) Interpreting tricyclic antidepressant measurements in urine in an emergency department setting: comparison of two qualitative point-of-care urine tricyclic antidepressant drug immunoassays with quantitative serum chromatographic analysis. *Journal of Analytical Toxicology*, 31 (5), 270-275.
91. Wozniakiewicz, M., Wietecha-Posluszny, R., Garbacik, A., Koscielniak, P. (2008) Microwave-assisted extraction of tricyclic antidepressants from human serum followed by high performance liquid chromatography determination. *Journal of Chromatography A*, 1190 (1-2), 52-56.
92. Kayaalp, O. (2009). *Tıbbi Farmakoloji* (12 bs.). Ankara: Pelikan.
93. Brunton, L., Lazo, J., Parker, K. (2007). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11 bs.). New York: McGraw-Hill.
94. Michael Hirsch, R.J.B. Unipolar depression in adults and tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. Erişim: 22.01.2013, [http://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-and-tricyclic-and-tetracyclic-drugs-pharmacology-administration-and-side-effects?source=search\\_result&search=tricyclic&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-and-tricyclic-and-tetracyclic-drugs-pharmacology-administration-and-side-effects?source=search_result&search=tricyclic&selectedTitle=2~150).
95. Rudorfer, M.V., Potter, W.Z. (1999) Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 19 (3), 373-409.
96. Bateman, D.N. (2011) Antidepressants. *Medicine*, 40 (2), 100-102.
97. Traub, s.J. Tricyclic Antidepressant Poisoning. Erişim: 16.01.2013, [http://www.uptodate.com/contents/tricyclic-antidepressant-poisoning?source=search\\_result&search=tricyclic+antidepressants&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/tricyclic-antidepressant-poisoning?source=search_result&search=tricyclic+antidepressants&selectedTitle=2~150).
98. Kerr, G.W., McGuffie, A.C., Wilkie, S. (2001) Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emergency Medicine Journal*, 18 (4), 236-241.
99. Drugs Used in Heart Failure. (2009). B. G. Katzung, S. B. Masters & A. J. Trevor (Ed.). *Basic and Clinical Pharmacology* (11th bs.). New York: McGraw-Hill

100. Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B. (1998). *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology* (2 bs.). Washington, DC: American Psychiatric Press.
101. Gillman, P.K. (2007) Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*, 151 (6), 737-748.
102. Dahl-Puustinen, M.L., Perry, T.L., Jr., Dumont, E., von Bahr, C., Nordin, C., Bertilsson, L. (1989) Stereoselective disposition of racemic E-10-hydroxynortriptyline in human beings. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 45 (6), 650-656.
103. Zahid H Bajwa, H.S.S. Overview of the treatment of chronic pain. Erişim: 21.01.2013, [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-pain?topicKey=PC%2F2785&elapsedTimeMs=0&source=search\\_result&searchTerm=tricyclic+antidepressant+and+pain&selectedTitle=1~150&view=print&displayedView=full#](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-pain?topicKey=PC%2F2785&elapsedTimeMs=0&source=search_result&searchTerm=tricyclic+antidepressant+and+pain&selectedTitle=1~150&view=print&displayedView=full#).
104. Collins, S.L., Moore, R.A., McQuayHj, Wiffen, P. (2000) Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *The Journal of Pain and Symptom Management*, 20 (6), 449-458.
105. Pilowsky, I., Hallett, E.C., Bassett, D.L., Thomas, P.G., Penhall, R.K. (1982) A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Pain*, 14 (2), 169-179.
106. Jaeschke, R., Adachi, J., Guyatt, G., Keller, J., Wong, B. (1991) Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *The Journal of Rheumatology*, 18 (3), 447-451.
107. Lynch, M.E. (2001) Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26 (1), 30-36.
108. Monks R, M.H. (2006). Psychotropic Drugs. S. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey & D. C. Turk (Ed.). *Wall & Melzack's Textbook of Pain* (6 bs.). Philadelphia: Elsevier

109. Sudoh, Y., Cahoon, E.E., Gerner, P., Wang, G.K. (2003) Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain*, 103 (1-2), 49-55.
110. Nau, C., Seaver, M., Wang, S.Y., Wang, G.K. (2000) Block of human heart hH1 sodium channels by amitriptyline. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 292 (3), 1015-1023.
111. Khawam, E.A., Laurencic, G., Malone, D.A., Jr. (2006) Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 73 (4), 351-353, 356-361.
112. Malatynska, E., Knapp, R.J., Ikeda, M., Yamamura, H.I. (1988) Antidepressants and seizure-interactions at the GABA-receptor chloride-ionophore complex. *Life Sciences*, 43 (4), 303-307.
113. Weld, F.M., Bigger, J.T., Jr. (1980) Electrophysiological effects of imipramine on ovine cardiac Purkinje and ventricular muscle fibers. *Circulation Research*, 46 (2), 167-175.
114. Shannon, M., Merola, J., Lovejoy, F.H., Jr. (1988) Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. *The American Journal of Emergency Medicine*, 6 (5), 439-442.
115. Callahan, M., Kassel, D. (1985) Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: implications for management. *Annals of Emergency Medicine*, 14 (1), 1-9.
116. Svens, K., Ryrfeldt, A. (2001) A study of mechanisms underlying amitriptyline-induced acute lung function impairment. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 177 (3), 179-187.
117. Sağlık Bakanlığı TCS : Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. (2007). *Birinci basamağa yönelik zehirlenmeler tanı ve tedavi rehberleri*. Ankara: Sağlık Bakanlığı.
118. Dubbin, D. (1992). *Hızlı EKG yorumu (M. Sani, Çev.)* (1 bs.). Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi.
119. Tintinalli, J.E., Stapczynski, J.S., Ma, O.J., Cline, D.M., Cydulka, R.K., Meckler, G.D. (2011). *Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide* (7 bs.). New York: Mc GrawHill.

120. Bolton, E. (2004). Disturbances of Cardiac Rhythm and Conduction. J. E. Tintinalli, G. D. Kelen & J. S. Stapczynski (Ed.). *Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide* (6 bs.). New York: McGraw Hill
121. Sweetman, S. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference* (36 bs.). London: Pharmaceutical Press.
122. Dargan, P.I., Colbridge, M.G., Jones, A.L. (2005) The management of tricyclic antidepressant poisoning : the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody fragments. *Toxicological Reviews*, 24 (3), 187-194.
123. Bradberry, S.M., Thanacoody, H.K., Watt, B.E., Thomas, S.H., Vale, J.A. (2005) Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning : role of sodium bicarbonate. *Toxicological Reviews*, 24 (3), 195-204.
124. McKinney, P.E., Rasmussen, R. (2003) Reversal of severe tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity with intravenous hypertonic saline solution. *Annals of Emergency Medicine*, 42 (1), 20-24.
125. Ellen Lemkin, F.B. Beta bloker poisoning. Erişim: 21.01.2013, [http://www.uptodate.com/contents/beta-blocker-poisoning?source=search\\_result&search=Beta+bloker+poisoning&selectedTitle=1~6](http://www.uptodate.com/contents/beta-blocker-poisoning?source=search_result&search=Beta+bloker+poisoning&selectedTitle=1~6).
126. Barrese, V., Taglialatela, M. (2013) New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Frontiers in Physiology*, 4, 323.
127. Brodde, O.E., Michel, M.C. (1999) Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacological Reviews*, 51 (4), 651-690.
128. Moniotte, S., Kobzik, L., Feron, O., Trochu, J.N., Gauthier, C., Balligand, J.L. (2001) Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*, 103 (12), 1649-1655.
129. Morimoto, A., Hasegawa, H., Cheng, H.J., Little, W.C., Cheng, C.P. (2004) Endogenous beta3-adrenoceptor activation contributes to left ventricular and cardiomyocyte dysfunction in heart failure. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 286 (6), H2425-2433.

130. Lohse, M.J., Engelhardt, S., Eschenhagen, T. (2003) What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circulation Research*, 93 (10), 896-906.
131. Man in't Veld, A.J., Van den Meiracker, A.H., Schalekamp, M.A. (1988) Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *American Journal of Hypertension*, 1 (1), 91-96.
132. Dunne, F., Kendall, M.J., Martin, U. (2001) Beta-blockers in the management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: is there a role? *Drugs*, 61 (4), 429-435.
133. Di Bari, M., Marchionni, N., Pahor, M. (2003) Beta-blockers after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes mellitus: time to reassess. *Drugs Aging*, 20 (1), 13-22.
134. Toda, N. (2003) Vasodilating beta-adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*, 100 (3), 215-234.
135. Bronstein, A.C., Spyker, D.A., Cantilena, L.R., Jr., Rumack, B.H., Dart, R.C. (2012) 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 50 (10), 911-1164.
136. Sharma, A., Tefera, L., Aminzay, A. Beta-Blocker Toxicity. Erişim: 27.01.2011, <http://emedicine.medscape.com/article/813342-overview>.
137. Love, J.N., Howell, J.M., Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W. (2000) Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *The Journal of Clinical Toxicology*, 38 (3), 275-281.
138. Lifshitz, M., Zucker, N., Zalstein, E. (1999) Acute dilated cardiomyopathy and central nervous system toxicity following propranolol intoxication. *Pediatric Emergency Care*, 15 (4), 262-263.
139. Love, J.N., Enlow, B., Howell, J.M., Klein-Schwartz, W., Litovitz, T.L. (2002) Electrocardiographic changes associated with beta-blocker toxicity. *Annals of Emergency Medicine*, 40 (6), 603-610.
140. Ellenhorn, M.J. (1997). *Ellenhorn's Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*: Baltimore: Williams&Wilkins.

141. Bailey, B. (2003) Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *The Journal of Clinical Toxicology*, 41 (5), 595-602.
142. Boyd, R., Ghosh, A. (2003) Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon for the treatment of symptomatic beta blocker overdose. *Emergency Medicine Journal*, 20 (3), 266-267.
143. Love, J.N., Hanfling, D., Howell, J.M. (1996) Hemodynamic effects of calcium chloride in a canine model of acute propranolol intoxication. *Annals of Emergency Medicine*, 28 (1), 1-6.
144. Sakurai, H., Kei, M., Matsubara, K., Yokouchi, K., Hattori, K., Ichihashi, R. ve diğ erleri. (2000) Cardiogenic shock triggered by verapamil and atenolol: a case report of therapeutic experience with intravenous calcium. *Japanese Circulation Society*, 64 (11), 893-896.
145. Sim, M.T., Stevenson, F.T. (2008) A fatal case of iatrogenic hypercalcemia after calcium channel blocker overdose. *The Journal of Medical Toxicology*, 4 (1), 25-29.
146. Holger, J.S., Engebretsen, K.M., Fritzlar, S.J., Patten, L.C., Harris, C.R., Flottemesch, T.J. (2007) Insulin versus vasopressin and epinephrine to treat beta-blocker toxicity. *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 45 (4), 396-401.
147. Pertoldi, F., D'Orlando, L., Mercante, W.P. (1998) Electromechanical dissociation 48 hours after atenolol overdose: usefulness of calcium chloride. *Annals of Emergency Medicine*, 31 (6), 777-781.
148. Avery, G.J., 2nd, Spotnitz, H.M., Rose, E.A., Malm, J.R., Hoffman, B.F. (1979) Pharmacologic antagonism of beta-adrenergic blockade in dogs. I. Hemodynamic effects of isoproterenol, dopamine, and epinephrine in acute propranolol administration. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 77 (2), 267-276.
149. Page, C., Hacket, L.P., Isbister, G.K. (2009) The use of high-dose insulin-glucose euglycemia in beta-blocker overdose: a case report. *The Journal of Medical Toxicology*, 5 (3), 139-143.

150. Rothschild, L., Bern, S., Oswald, S., Weinberg, G. (2010) Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 18, 51.
151. Samuels, T.L., Uncles, D.R., Willers, J.W., Monteiro, R., Halloran, C. (2011) Logging the potential for intravenous lipid emulsion in propranolol and other lipophilic drug overdoses. *Anaesthesia*, 66 (3), 221-222.
152. Dean, P., Ruddy, J.P., Marshall, S. (2010) Intravenous lipid emulsion in propranolol [corrected] overdose. *Anaesthesia*, 65 (11), 1148-1150.
153. Kollef, M.H. (1994) Labetalol overdose successfully treated with amrinone and alpha-adrenergic receptor agonists. *Chest*, 105 (2), 626-627.
154. Godfraind, T., Miller, R., Wibo, M. (1986) Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacological Reviews*, 38 (4), 321-416.
155. Nick Buckley, A.D., Ian Whyte. (2007) Calcium channel blockers. *Medicine*, 35 (11), 599-602.
156. Nick Buckley, A.D., Ian Whyte. (2012) Calcium channel blockers. *Medicine*, 40 (3), 112-114.
157. Proano, L., Chiang, W.K., Wang, R.Y. (1995) Calcium channel blocker overdose. *American Journal of Emergency Medicine*, 13 (4), 444-450.
158. Eisenberg, M.J., Brox, A., Bestawros, A.N. (2004) Calcium channel blockers: an update. *The American Journal of Medicine*, 116 (1), 35-43.
159. Haines, D.E., DiMarco, J.P. (1992) Current therapy for supraventricular tachycardia. *Current Problems in Cardiology*, 17 (7), 411-477.
160. Podrid, P.J. Calcium channel blockers in the treatment of cardiac arrhythmias. Erişim: 22.03.2013, [http://www.uptodate.com/contents/calcium-channel-blockers-in-the-treatment-of-cardiac-arrhythmias?source=search\\_result&search=antiarrhythmic+class&selectedTitle=14~150](http://www.uptodate.com/contents/calcium-channel-blockers-in-the-treatment-of-cardiac-arrhythmias?source=search_result&search=antiarrhythmic+class&selectedTitle=14~150).
161. Angela C. Anderson. (2005) Calcium-Channel Blocker Overdose. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 6 (2), 109-115.
162. Barrueto, F. Calcium channel blocker poisoning. Erişim: 22.03.2013, <http://www.uptodate.com/contents/calcium-channel-blocker->

**poisoning?source=search\_result&search=Calcium+channel+blocker+poisoning&selectedTitle=1~5.**

163. Hofer, C.A., Smith, J.K., Tenholder, M.F. (1993) Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *The American Journal of Medicine*, 95 (4), 431-438.
164. Sami Karti, S., Ulusoy, H., Yandi, M., Gunduz, A., Kosucu, M., Erol, K. ve diğ erleri. (2002) Non-cardiogenic pulmonary oedema in the course of verapamil intoxication. *Emergency Medicine Journal*, 19 (5), 458-459.
165. Brass, B.J., Winchester-Penny, S., Lipper, B.L. (1996) Massive verapamil overdose complicated by noncardiogenic pulmonary edema. *The American Journal of Emergency Medicine*, 14 (5), 459-461.
166. Olson, K.R., Erdman, A.R., Woolf, A.D., Scharman, E.J., Christianson, G., Caravati, E.M. ve diğ erleri. (2005) Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 43 (7), 797-822.
167. Hariman, R.J., Mangiardi, L.M., McAllister, R.G., Jr., Surawicz, B., Shabetai, R., Kishida, H. (1979) Reversal of the cardiovascular effects of verapamil by calcium and sodium: differences between electrophysiologic and hemodynamic responses. *Circulation*, 59 (4), 797-804.
168. Gay, R., Algeo, S., Lee, R., Olajos, M., Morkin, E., Goldman, S. (1986) Treatment of verapamil toxicity in intact dogs. *The Journal of Clinical Investigation*, 77 (6), 1805-1811.
169. Chimienti, M., Previtali, M., Medicia, A., Piccinini, M. (1982) Acute verapamil poisoning: successful treatment with epinephrine. *Clinical Cardiology*, 5 (3), 219-222.
170. Spurlock, B.W., Virani, N.A., Henry, C.A. (1991) Verapamil overdose. *Western Journal of Medicine*, 154 (2), 208-211.
171. Stone, C.K., May, W.A., Carroll, R. (1995) Treatment of verapamil overdose with glucagon in dogs. *Annals of Emergency Medicine*, 25 (3), 369-374.
172. Kline, J.A., Tomaszewski, C.A., Schroeder, J.D., Raymond, R.M. (1993) Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil



- in the anesthetized canine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267 (2), 744-750.
173. Boyer, E.W., Shannon, M. (2001) Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *The New England Journal of Medicine*, 344 (22), 1721-1722.
174. Lheureux, P.E., Zahir, S., Gris, M., Derrey, A.S., Penaloza, A. (2006) Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Critical Care*, 10 (3), 212.
175. Karakılıç, E., Gürbay, A., Şahin, G. (2011) Bazı zehirlenmelerde insülin kullanımı. *Hacettepe Tıp dergisi* (42), 1-9.
176. Hendren, W.G., Schieber, R.S., Garrettson, L.K. (1989) Extracorporeal bypass for the treatment of verapamil poisoning. *Annals of Emergency Medicine*, 18 (9), 984-987.
177. Holzer, M., Sterz, F., Schoerhuber, W., Behringer, W., Domanovits, H., Weinmar, D. ve diğerleri. (1999) Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine*, 27 (12), 2818-2823.
178. Young, A.C., Velez, L.I., Kleinschmidt, K.C. (2009) Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation*, 80 (5), 591-593.
179. Wu, G.Y., Zong, G.J., Chen, J.K., Xia, Y., Chen, M.Q., Wang, X. ve diğerleri. (2013) Changes of Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels after High-Pressure Post-Dilation following Coronary Stent Deployment. *plosone*, 8 (12), e82357.
180. Liu, S.H., Lin, J.L., Weng, C.H., Yang, H.Y., Hsu, C.W., Chen, K.H. ve diğerleri. (2012) Heart rate-corrected QT interval helps predict mortality after intentional organophosphate poisoning. *plosone*, 7 (5), e36576.
181. Yorulmaz, E., Sezgin, A., Yorulmaz, H., Adali, G., Ciftci, H. (2013) Prolonged QT dispersion in inflammatory bowel disease. *World Journal of Cardiology*, 19 (1), 65-71.

182. Triage® BNP Test. Erişim: 20.10.2013, [http://www.cliawaived.com/web/items/pdf/Triage\\_BNP\\_product\\_insert~1566file1.pdf](http://www.cliawaived.com/web/items/pdf/Triage_BNP_product_insert~1566file1.pdf).
183. Maisel, A.S. (2001) B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2 Suppl 2, S13-18.
184. Dillinger, J.G., Deye, N., Logeart, D., Megarbane, B., Sideris, G., Solal, A.C. ve diğerleri. (2011) Prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide in patients with severe cardiotoxic drug poisoning. *Acute Cardiac Care*, 13 (3), 174-180.
185. Pach, D., Gawlikowski, T., Targosz, D., Groszek, B., Wilimowska, J. (2005) B-type natriuretic peptide plasma concentration in acutely poisoned patients. *Przegląd lekarski*, 62 (6), 465-467.
186. Maisel, A. (2001) B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 7 (2), 183-193.
187. Redfield, M.M., Rodeheffer, R.J., Jacobsen, S.J., Mahoney, D.W., Bailey, K.R., Burnett, J.C., Jr. (2002) Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*, 40 (5), 976-982.
188. Truitt, C.A., Brooks, D.E., Dommer, P., LoVecchio, F. (2012) Outcomes of unintentional beta-blocker or calcium channel blocker overdoses: a retrospective review of poison center data. *The Journal of Medical Toxicology*, 8 (2), 135-139.
189. Roose, S.P., Glassman, A.H., Giardina, E.G., Walsh, B.T., Woodring, S., Bigger, J.T. (1987) Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Archives of General Psychiatry*, 44 (3), 273-275.
190. Burckhardt, D., Raeder, E., Muller, V., Imhof, P., Neubauer, H. (1978) Cardiovascular effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants. *The Journal of the American Medical Association*, 239 (3), 213-216.

191. Cohen, A.S., Matharu, M.S., Goadsby, P.J. (2007) Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology*, 69 (7), 668-675.
192. Busse, D., Templin, S., Mikus, G., Schwab, M., Hofmann, U., Eichelbaum, M. ve diğerleri. (2006) Cardiovascular effects of (R)- and (S)-verapamil and racemic verapamil in humans: a placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62 (8), 613-619.
193. Dugas, A. (2010). In Suspected Tricyclic Antidepressant Overdose, Start Sodium Bicarbonate as soon as The QRS Duration is Over 100 ms. A. Mattu, A. S. Chanmugam, S. P. Swadron, C. Tibbles, D. Woolridge & L. Marcucci (Ed.). *Avoiding Common Errors in the Emergency Department*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
194. Boehnert, M.T., Lovejoy, F.H., Jr. (1985) Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *The New England Journal of Medicine*, 313 (8), 474-479.
195. Hollingshead, L.M., Faulds, D., Fitton, A. (1992) Bepridil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in stable angina pectoris. *Drugs*, 44 (5), 835-857.
196. Shepherd, G. (2006) Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 63 (19), 1828-1835.
197. Pongprot, Y., Sittiwangkul, R., Charoenkwan, P., Silvilairat, S. (2012) Use of Cardiac Markers for Monitoring of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Children With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 34 (8), 589-595.

**EK 1. HASTA FORMU**

Hastanın Adı Soyadı:

Dosya No:

Cinsiyet:

Yaş:

Acil servise geliş tarih ve saati:

Kan basıncı (mm/Hg):

Sistolik kan basıncı (mm/Hg):

Diyastolik kan basıncı (mm/Hg):

Ortalama arteriyel basınç (mm/Hg):

İlaç alımından sonraki geçen süre:

BNP düzeyi:

EKG Bulguları

PR mesafesi:

QRS süresi:

QTc mesafesi:

Kalp atım sayısı (atım/dk):

Glaskow Koma Skalası:

Hastanın izlendiği klinik:

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU**  
**TEZ BAŞVURU DEĞERLENDİRME FORMU**

**Başvuru Numarası: 200/2011**

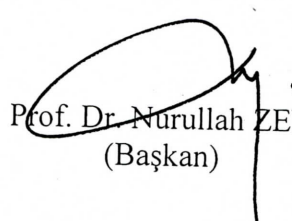
**Araştırma Protokolü Adı:** Kardiyotoksik ilaçlar ile zehirlenmelerin beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyi ile ilişkisi ve morbidite üzerine olan etkilerinin belirlenmesi


**Tez danışmanı:** Doç. Dr. Aylin Gürbay

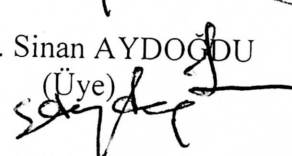
**Tez sahibi:** Uzm. Dr. Muhammed Evvah Karakılıç

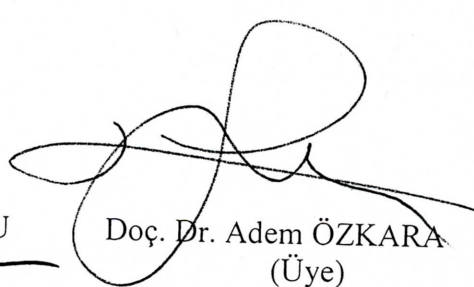
<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	<b>BELGE ADI</b>	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>
	Klinik şef onaylı ön yazı	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Bilimsel Araştırma Başvuru Formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Araştırma protokolü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	İlgili diğer klinikler için birimler onayı	NA	<input type="checkbox"/>
	Hasta ve kontrol grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	İKU Kılavuzunun okunduğuna dair imzalanmış belge	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tez çalışması veya tez dışı klinik araştırma bütçe formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hasta Takip Formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Yan Etki İzlem Formu	NA	<input type="checkbox"/>
	Helsinki Deklarasyonu'nun imzalanmış kopyası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıların özgeçmişleri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

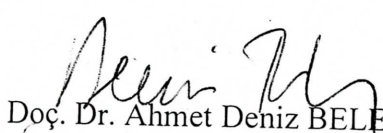
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Tarih: 25/01/2012</b>	<b>Karar No: 2011-200</b>
	Hastanemiz Acil Tıp Kliniği şef yardımcısı Uzm. Dr. Muhammed Evvah Karakılıç'ın sorumluluğunda yapılması planlanan, yukarıda başvuru bilgileri verilen 200/2011 no'lu araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler incelenmiştir. Araştırmanın bilimsel ve etik açıdan uygulanabilir olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.	

  
Prof. Dr. Nurullah ZENGİN  
(Başkan)


  
Prof. Dr. Adil ERYILMAZ  
(Başkan yrd.)

  
Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU  
(Üye)

  
Doç. Dr. Adem ÖZKARA  
(Üye)

  
Doç. Dr. Ahmet Deniz BELEN

(Üye)

  
Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU

(Üye)