



# Intravenöz Lipid Emülsiyonu ile Tedavi Edilen Ağır Amitriptilin Zehirlenmesi

## Severe Amitriptilin Intoxication Treated with Intravenous Lipid Emulsion

© Ayyüce Ünlü<sup>1</sup>, © Mehmet Alakaya<sup>2</sup>, © Sadık Kaya<sup>2</sup>, © Ali Ertuğ Arslankoylu<sup>2</sup>, © Ali Korulmaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

### Öz

Trisiklik antidepresan ilaçlar ile zehirlenmeler düşük dozlarda bile ciddi toksik bulgulara neden olurlar. Trisiklik antidepresanlar sık kullanılmalarına karşın, toksik doz alımlarda yapılacak tedavilerle ilgili yeterli randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Olgumuzda acil servise status epileptikus klinik tablosunda başvuran ve yoğun bakım ünitesinde amitriptilin zehirlenmesi tanısı konularak standart tedavilere (lidokain, magnezyum sülfat, adrenalin, sodyum bikarbonat ve aktif kömür) yanıt vermemesi üzerine damar içi lipid emülsiyonu ile tedavi edilen 23 aylık kız hasta sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Zehirlenme, damar içi lipid emülsiyonu, çocuk

### Abstract

Intoxication with tricyclic antidepressant drugs causes serious toxic findings even at low doses. Despite common use of the antidepressant drugs, there are no randomized controlled trials about treatments in tricyclic antidepressant drug intoxication. Here we report a 23-month-old girl admitted to the emergency room with status epilepticus. We diagnosed that she had ingested toxic amount of amitriptilin. Since the patient's clinical status deteriorated despite conventional treatments (lidocaine, epinephrine, norepinephrine, magnesium sulphate, sodium bicarbonate, activated charcoal), we administered intravenous lipid emulsion and treated the patient successfully.

**Keywords:** Intoxication, intravenous lipid emulsion, child

### Giriş

Günümüzde sıklığı azalmakla birlikte trisiklik antidepresanlarla (TSA) meydana gelen ilaç zehirlenmeleri acil servise başvuru nedenleri arasında önemini korumaktadır.<sup>1</sup> TSA içinde en sık görülen zehirlenme etkeni amitriptilindir.<sup>2</sup> TSA terapötik dozlarda presinaptik bölgedeki norepinefrin ve/veya serotonin geri alımını inhibe eder, bu nedenle temel olarak farmakolojik etkilerini santral sinir sistemi, otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde gösterirler. Bunun yanı sıra TSA'ların antikolinergik, antimuskarinik, antihistaminik, sodyum kanal blokajı gibi birçok fizyolojik etkileri vardır.<sup>3</sup> TSA'ların yaygın olarak kullanılmasına rağmen, yüksek doz alıma bağlı zehirlenme durumlarında yapılacak tedavilerle ilgili literatürde yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur.

Bu konudaki yayınlar daha çok hayvan çalışmaları ve olgu sunumları düzeyindedir.

Son zamanlarda lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde damar içi lipid emülsiyonu (İLE) kullanımına dair kanıtlar artmaktadır.<sup>4</sup> Bu bildiride acil servise status epileptikus klinik tablosunda başvuran ve izleminde çoğul organ yetmezliği gelişen ve yoğun bakım ünitesinde TSA zehirlenmesi tanısı konularak standart olarak uygulanan tedavilere ek olarak İLE ile tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

Yirmi üç aylık kız hasta dış merkeze uykuda kollarda titreme, tüm vücutta kasılma uyandırılmama şikayeti ile götürülmüştü. Hastaya 3 doz midazolam (0,1 mg/kg) damar

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Sadık Kaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

**E-posta:** drsadikkaya@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6237-5831

**Geliş Tarihi/Received:** 21.04.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği  
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlamıştır.

içi puşe ve damar içi fenitoin (15 mg/kg) yüklemesi yapılmıştı. Nöbetleri devam eden, solunum yetmezliği gelişen hasta entübe edilmişti. Nöbetinin devam etmesi üzerine valproat yüklemesi (20 mg/kg) yapılan hastaya midazolam infüzyonu (0,1 mg/kg/saat) başlanmıştır. İzlemede bradikardisi gelişen, hipotansiyonu olan hastaya dopamin (10 mikrogram/kg/dk) infüzyonu başlanarak hastanemize sevk edilmişti. Hasta yoğun bakım ünitemize kabul edildiğinde entübe, genel durumu kötü, bilinci kapalı, hipotansif (50/30 mmHg), bradikardik (56/dk) kapiller dolum zamanı >2 sn Glasgow-Koma skoru: 3, pupilleri midriyatik, fiks dilate, DIR/IDIR: -/- idi. Biyokimyasal ve hematolojik tetkiklerinde; hemoglobin 10,6 gr/dL, kan şekeri 439 mg/dL idi. Diğer hematolojik ve biyokimyasal değerler normal aralıktaydı. Kranial bilgisayarlı tomografi görüntüleri normal olarak değerlendirildi. Şok bulguları olan hastaya üç kez serum fizyolojik ile sıvı yüklemesi yapıldı. Sıvıya yanıt alınamaması nedeniyle dopamin ve ardından adrenalin infüzyonu başlandı. Tekrar nöbet geçirmesi üzerine levetirasetam yüklemesi yapılarak midazolam infüzyon dozu artırıldı. Kan şekeri yüksek seyreden hastaya 0,1 Ü/kg/saat insülin infüzyonu başlandı. İdrarda toksik madde analizinde TSA pozitifliği bulunması üzerine öykü derinleştirildi. Öyküde hastanın annesinin, babasına ait eski ilaçları (laroxyl\*) aynı gün çöpe attığı öğrenildi. Amitriptilin zehirlenmesi tanısı konan hastanın elektrokardiyografisinde (EKG) QRS süresinde uzama (QRS: 0,16 sn), aVR'de R>3 mm ve ventriküler aritmi saptandı (Şekil 1).

Hastaya damar içi sodyum bikarbonat verildi ve bikarbonat infüzyonu başlandı. Hastanın kan gazı pH 7,16, PCO<sub>2</sub> 36 mm/Hg, HCO<sub>3</sub> 12,7 mmol/Lt, BE-14,6 idi. Kan pH'si 7,50-7,55 arasında tutuldu. EKG takiplerinde farklı konfigürasyonda ventriküler aritmileri devam eden ve QRS uzunluğu saptanan hastaya sodyum bikarbonat iv yüklemeleri yapıldı. Hipotansiyonun devam etmesi üzerine adrenalin ve dopamin infüzyonları dozları artırıldı. İnfüzyon dozu kademeli olarak

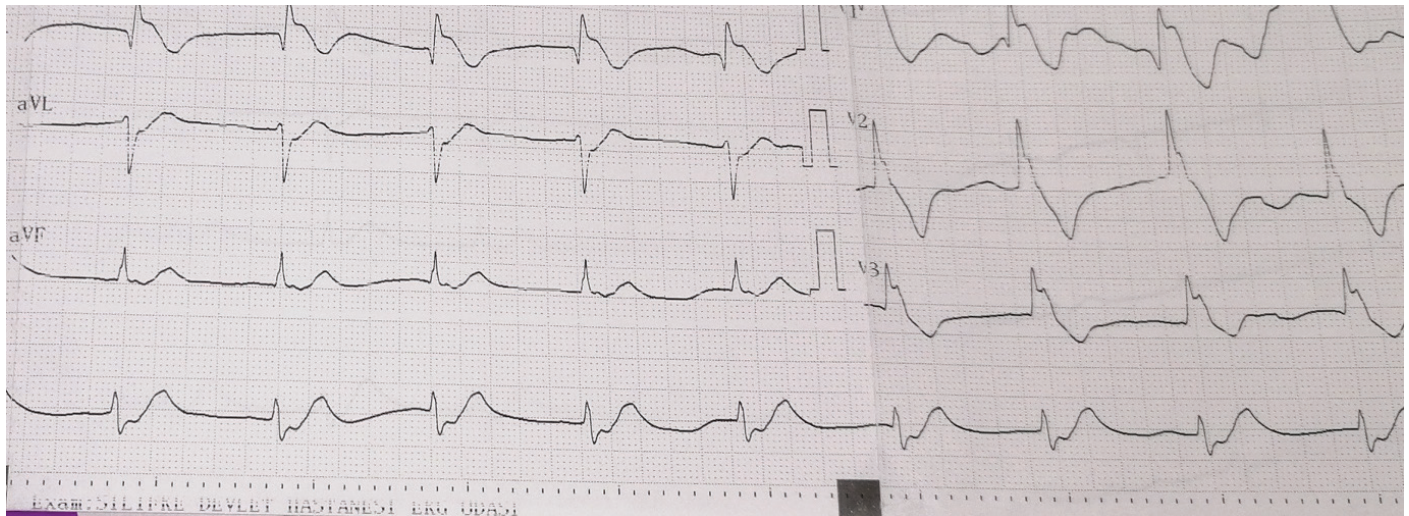
artırıldı. Dirençli ventriküler aritmisi farklı konfigürasyonlarda ventriküler ekstrasistoller görülen hastaya magnezyum sülfat 25 mg/kg/doz damar içi verildi (Şekil 2). Hastanın mevcut tedavilere yanıt vermemesi ve dolaşım yetmezliği bulgularının dirençli olması üzerine İLE (lipofundin %20 MCT/LCT) 2 mgr/kg/gün dozunda başlandı ve infüzyona 16 saat devam edildi.

Yatışının ikinci gününde EKG takiplerinde nabızlı ventriküler taşikardiye giren hastaya lidokain infüzyonu (20 mikrogram/kg/dk) başlandı. Kademeli olarak artırıldı (35 mikrogram/kg/dk). Sinüs ritmine dönen hastanın 48 saat içinde lidokain infüzyonu kademeli olarak azaltılarak kesildi (Şekil 3).

Kan basıncı ve dolaşım bulguları normale dönen hastanın vazopressör ilaçları azaltılarak 16 saat içinde kesildi. Pupillerdeki midriyazis gerileyerek ışık refleksi alınmaya başlandı. Midazolam infüzyonu nöbet olmaması nedeni ile kademeli olarak azaltılmaya başlanarak kesildi. Ekstübe edilerek oda havasında solunmaya başlayan hasta yatışının 9. gününde tamamen oral beslemeye geçilerek sağlıklı şekilde çocuk servisine devredildi.

## Tartışma

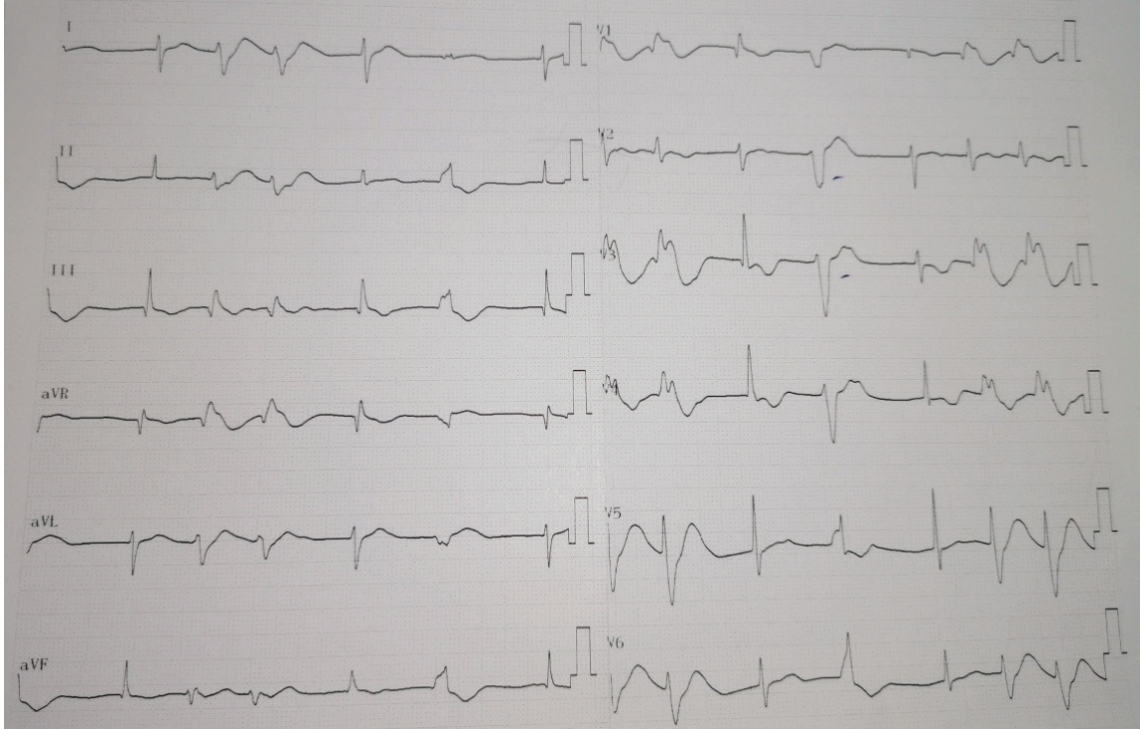
Daha düşük dozlarda bile toksisite bulguları görülebilse de amitriptilin 10 mg/kg'nin üzerinde bir dozda alındığında toksik etkiler ortaya çıkmaktadır.<sup>5</sup> TSA'ların kardiyotoksik etkileri gecikmiş aritmik durumlar ve refrakter hipotansiyondur. Miyokardiyal depresyon sonucu oluşan refrakter hipotansiyon akut toksik alım sonrası mortalitenin önemli bir nedenidir.<sup>6</sup> Amitriptilin zehirlenmesine bağlı kardiyak etkiler His-Purkinje sisteminde ve ventrikül kasında kardiyak sodyum kanallarının blokajına bağlı olarak ortaya çıkar. Buna bağlı olarak kardiyak depolarizasyon yavaşlar ve EKG'de QRS kompleksi genişler, QT mesafesi uzar ve aVR'de R dalgası 3 mm'den daha yüksek hale gelir.<sup>7</sup>



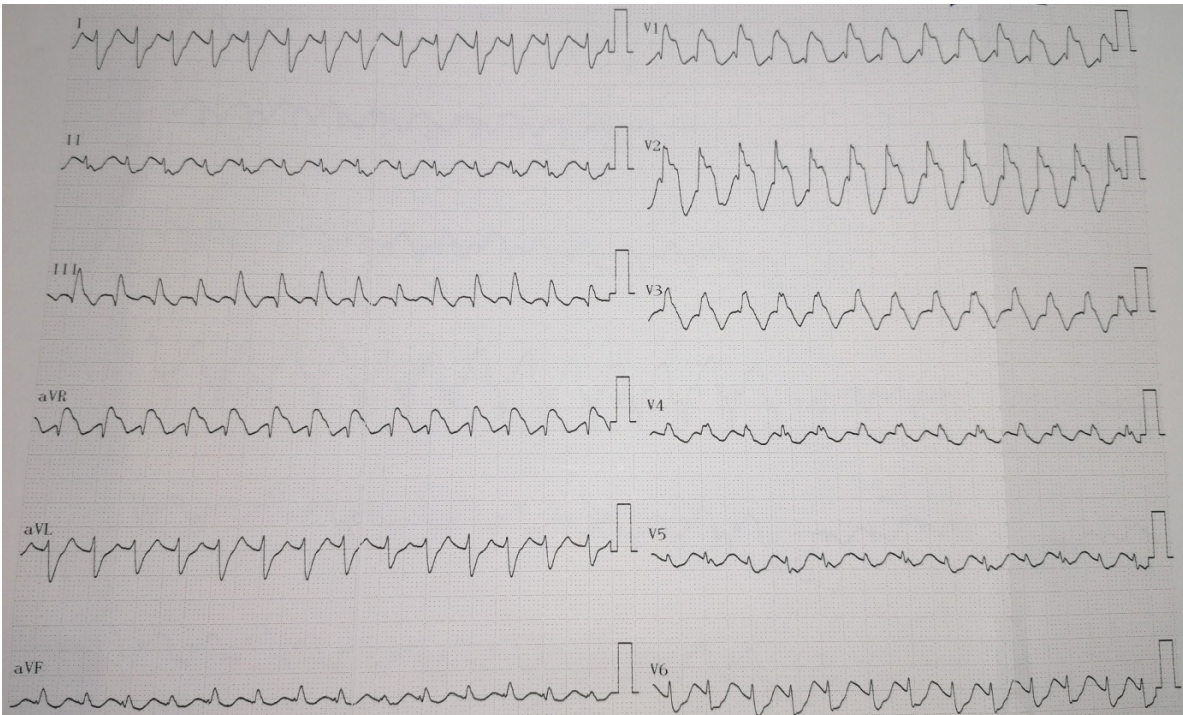
Şekil 1. Elektrokardiyografide genişlemiş QRS dalgaları

TSA zehirlenmelerinde, diğer tüm zehirlenmelerde olduğu gibi ayrıntılı anamnez, fizik bakı ve yakın takip gerekir. Hastaların hava yolu, solunum ve dolaşım destekleri sağlanıp monitorize şekilde yakın EKG ile takip edilmelidir. TSA zehirlenmelerinde mortalitenin en önemli nedeni kardiyak ve merkezi sinir sistemi

bulgularıdır. Gelişebilecek ritim bozuklukları ve hipotansiyon mortalite oranını artıracak için dikkatli olunmalıdır.<sup>8</sup> Bizim hastamızda da beklendiği gibi dirençli hipotansiyon ve aritmiler bulunmaktaydı. Fasoli ve Glauser<sup>9</sup> yaptıkları 38 olgulu çalışmada en sık ritim bozukluklarını sinüs taşikardisi (%43),



Şekil 2. Elektrokardiyografide ventriküler aritmi ve farklı konfigürasyonlarda ventriküler ekstrasistoller



Şekil 3. Elektrokardiyografide ventriküler taşikardi

ventrikül ileti defektleri (%24) ventriküler ektopler (%7,8) olarak saptamışlardır. Olgumuzda ise hem ventriküler ileti bozukluğu hem de taşikardi gelişmişti. Hastamızda başlangıçta görülen bradikardinin nedeninin hastanemize başvuru öncesi fenitoin verilmesine bağlı olabileceğini düşündük. Bu nedenle özellikle konvülsiyon nedeniyle fenitoin uygulanan hastalarda sıklıkla beklenen taşikardinin yerine bradikardinin de TSA zehirlenmelerinde başvuru bulguları arasında olabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda, İLE terapisi, TSA'lar dahil olmak üzere bazı lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerin tedavisi için yeni bir antidot olarak önem kazanmıştır. Damar içi lipit emülsiyon tedavisinin etki mekanizması için birçok teori bulunmaktadır.<sup>10</sup> Bunların içinde İLE'nin damar içinde lipofilik toksik maddelerin toplandığı ayrı bir kompartman oluşturduğunu öne süren "lipid batma" teorisi en yaygın olandır.<sup>10</sup> Diğer teoriler lipid infüzyonunun mitokondrial iyon kanallarının açılması, mitokondriyal metabolizma ve kalsiyum homeostazı üzerine etkilerini, trigliseridlerin pozitif inotrop etkilerini ve iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı kardiyoprotektif etkilerini içerir.<sup>10,11</sup> Öne sürülen bu etkiler aracılığıyla İLE, toksik maddenin konsantrasyonunu azaltmakta ve metabolik etkileri nedeniyle oluşan pozitif inotropik sonuç kardiyak işlevleri korumaktadır. Literatürde İLE ile tedavi edilen çocuk zehirlenme olguları çok nadirdir.<sup>4,12</sup> Literatürde ülkemizden bildirilen ciddi amitriptilin zehirlenme olguları olmasına rağmen İLE ile tedavi edilen çocuk olgu bulunmamaktadır.<sup>13,14</sup> Levine ve ark.<sup>4</sup> 13 yaşında kardiyak arrest olarak gelen ve amitriptilin zehirlenmesinde İLE (1,5 mL/kg bolus, 0,25 mg/kg/dk infüzyon) kullandıkları hastanın tedaviye yanıt verdiğini ancak pankreatit yan etkisi geliştiğini bildirmişlerdir. Biz de, hipotansiyon ve bradikardisi belirginleşen, bikarbonat, antiaritmik ilaçlar ve diğer destek tedavilere yanıt vermeyen hastamızı İLE uygulaması ile başarılı bir şekilde tedavi ettik. Levine ve ark.<sup>4</sup> bildirdiği olgudan farklı olarak hastamızda İLE'ye bağlı bir yan etki gözlemlenmedi. Hendron ve ark.<sup>12</sup> bizim olgumuza benzer şekilde standart tedaviye yanıt vermeyen dirençli konvülsiyon ve ventriküler taşikardisi olan 20 aylık kız hastayı İLE (1 mL/kg bolus, ardından 0,25 mL/kg infüzyon) ile başarıyla tedavi ettiklerini bildirmişlerdir.

Bizim olgumuzda olduğu gibi, İLE tedavisinin lipofilik ilaçlarla olan zehirlenmelerde toksisiteyi azalttığını düşünmekteyiz. Bu nedenle TSA gibi lipofilik maddelerle olan zehirlenmelerde, standart tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda İLE tedavisine yer verilmelidir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hasta ve yakınlarından onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Ü., M.A., S.K., A.E.A., A.K., Konsept: M.A., A.K., A.E.A., Dizayn: M.A., A.E.A., Veri Toplama veya İşleme: A.Ü., S.K., A.K., Analiz veya Yorumlama: A.Ü., M.A., A.E.A., Literatür Arama: A.Ü., S.K., A.K., Yazan: A.Ü., S.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Mills KC. Tricyclic Antidepressants. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski SJ (Editors). Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 6th ed, USA: Mcgraw-Hill Companies; 2004;1025-33.
2. Biçer S, Sezer S, Çetindağ F, Kesikminare M, Tombulca N, ve ark. Acil Çocuk Kliniği 2005 yılı akut zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. Marmara Medical Journal. 2007;20:12-20.
3. Gheshlaghi F, Eizadi-Mood N, Emamikah-Abarghooei S, Arzani-Shamsabadi M. Evaluation of serum sodium changes in tricyclic antidepressants toxicity and its correlation with electrocardiography, serum pH, and toxicity severity. Adv Biomed Res. 2012;1:68.
4. Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. Pediatrics. 2012;130:e432-8.
5. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2007;45:203-33.
6. Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. Toxicol Rev. 2006;25:283-96.
7. Liebelt EL, Ulrich A, Francis PD, Woolf A. Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. Crit Care Med. 1997;25:1721-6.
8. Olgun H, Yildirim ZK, Karacan M, Ceviz N. Clinical, electrocardiographic, and laboratory findings in children with amitriptyline intoxication. Pediatr Emerg Care. 2009;25:170-3.
9. Fasoli RA, Glauser FL. Cardiac arrhythmias and ECG abnormalities in tricyclic antidepressant overdose. Clin Toxicol. 1981;18:155-63.
10. Weinberg GL. Lipid resuscitation: more than a sink. Crit Care Med. 2012;40:2521-3.
11. Rahman S, Li J, Bopassa JC, Umar S, Iorga A, et al. Phosphorylation of GSK-3β mediates intralipid-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. Anesthesiology. 2011;115:242-53.
12. Hendron D, Menagh G, Sandilands EA, Scullion D. Tricyclic antidepressant overdose in a toddler treated with intravenous lipid emulsion. Pediatrics. 2011;128:e1628-32.
13. Şık G, Nişli K, Çıtak A. Amitriptilin Zehirlenmesine Bağlı Ciddi Aritmi: Olgu Sunumu. J Pediatr Emerg Intens Care Med. 2014;1:39-42.
14. Yoldaş T, Güler S, Güler SK, Güneş N, Çokal BG, ve ark. Mortal Seyreden Bir Amitriptilin İntoksikasyonu Olgusu. Ankara Med J. 2014;14:12-4.