

Ocak 2013

Sayı: 5

# TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ KLİNİK TOKSİKOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU e-bülten

## ANTİDOTLAR ÖZEL SAYISI - 1

### İÇİNDEKİLER:

- **ANTİDOT TANIMI VE KULLANIMININ TARİHÇESİ**
- **ANTİDOTLARIN SINIFLAMASI**



EDİTÖRLER KURULU  
Prof.Dr. Sedef GİDENER (Editör)  
Yrd.Doç.Dr. Ömer DEMİR  
Yrd.Doç.Dr.Burak Cem SONER

# İçindekiler

Editörden

*Prof. Dr. Sedef Gidener*.....1

Antidot Tanımı ve Kullanımının Tarihçesi

*Prof.Dr. Göknur AKTAY*.....2-8

Antidotların Sınıflaması

*Dr. A. Arzu SAYIN ŞAKUL*.....9-30



## ***EDİTÖRDEN...***

Sevgili KTÇG üyeleri bültenimizin 5. , 6. ve 7. sayılarını “Antidotlar” olarak ele almayı planladık. Hayatı tehdit eden zehirlenmelerde genellikle tek doz olarak, gerekli durumlarda ise tekrarlayan uygulamaları söz konusu olduğu için total kullanım miktarlarının düşüklüğü üretim maliyetlerinin yüksekliği ile sonuçlanır. Ancak hayati öneme sahip bu ilaçlar, uygun kullanımları durumunda ciddi zehirlenmeler nedeni ile meydana gelebilecek morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaktadır. Halk arasında “panzehir”, farmakolog ve toksikologlar arasında ise “yetim ilaç” olarak da adlandırılan antidotlar konusunu art arda 3 sayıda ele alarak sizler için toparlamaya çalıştık. Bu sayıda (yani 5.sayı) “antidot kavramı, tanımı, sınıflandırılması, kullanımının tarihçesi ve stoklanması” konularına değineceğiz. Farmakolog ve toksikologlar olarak antidotlar konusunda “yetim” kalmamanız dileği ile,

*Sevgi ile, sağlık ile ve güzelliklerle kalın...*

*Prof. Dr. Sedef GİDENER*  
*Editör*

## ANTİDOT NEDİR?

Antidot kavramının tanımı sözlüklerde genellikle şu şekillerde yapılmaktadır; “Zehri etkisizleştiren” “Zehrin etkisini önleyen” “Zehrin etkisini ortadan kaldırabilme özelliği olan madde, panzehir” “Zehrin etkisini azaltan, etkisini tersine çeviren, zehirsizleştirme” vb. (1, 2). Ancak, hekimler açısından bu tanımlar yetersiz olup antidotun yararlarını ve etki şeklini ifade etmediği için kapsamlı bir tanım olmamaktadır. Bu nedenle, antidot tanımını şu şekilde yapmak daha uygun olacaktır; “Antidot; Zehrin toksikokinetik ve toksikodinamiğini değiştirebilen, kullanımı güvenli, zehirlenen kişide dikkate değer yararlı etkileri olan madde”.

Zehirlenmelerde, tedavi edici etkisi kanıtlanamamış ve etki mekanizmaları tam olarak bilinmeyen ilaçlar “antidot” olarak kabul edilemezler. Antidot’un ayrıntılı tanımı, zehirlenmenin tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisinin destek tedavi amaçlı kullanıldığını hangisinin gerçek antidot olduğunu ayırt etmeye yarar. Toksikokinetik tedavide antidot, Zehrin hücresele hedefteki düzeyinin azalmasını sağlarken, toksikodinamik tedavide, Zehrin hücresele hedefteki düzeyini değiştirmez, genellikle yaşamı tehdit eden klinik belirtilerin hızla düzelmesini sağlar.

Birçok destek tedavinin toksikodinamik temeli olduğu unutulmamalıdır. Toksikokinetik tedavinin ise klinik belirtiler üzerinde hızla ortaya çıkan bir etkisi olmayıp genellikle zehirlenmenin etkisini azaltmaya ya da önlemeye yönelik bir yaklaşımı vardır. Elbette, istisnalar kuralı bozmaz. Örneğin, dijital glikozitleri ile olan zehirlenmelerde antidot olarak kullanılan Digoksin-spesifik Fab antikorları, ilacın toksikokinetiğini değiştirerek dokudaki serbest dijital düzeyinin azalmasını ve hızla klinik belirtilerin düzelmesini sağlar. Aksine, etilen glikol ve metanol zehirlenmelerinde kullanılan etanol ve 4-metilpirazol, gerçekte bu toksik maddelerin vücutta kalma sürelerini kısaltmaz, bunların toksik metabolitlerinin oluşumunu azaltır (3).

## TARİHÇE

### TİRYAKTAN ANTİDOTA

#### Eski Çağ,

Yunan mitolojisinde, şifa tanrıçası Panacea’nın, her hastalığı iyileştiren bir iksire sahip olduğunu söylenir. Eski çağlarda, zehirlenmeler oldukça yaygındı ve o gün bugündür insanoğlu her çeşit toksine karşı kişiyi koruyabilen ve “tiryak” adı verilen evrensel antidotun peşindedir. Tiryak adı, Yunanca canavar, vahşi hayvan anlamındaki “theria” dan gelir. Yaşlı Pliny (M.S. 23-79) ve Bergamalı Galen (M.S.131-201)’e göre ilk tiryak formülasyonu Kos adasında bulunan Asklepios (Eskülap) tapınağındaki taş üzerinde kayıtlıdır. Kekik, çavşır\*, tatlı sarısakız (mür), anason tohumu, rezene ve maydanoz içeren bu karışım zehirli hayvan ısırıklarına karşı hazırlanırdı. Tiryaklarla ilgili bir diğer eski kaynak, yine M.Ö. II. yüzyılda yaşamış olan Nicander isimli hekim, şair ve dilbilgisi uzmanına ait bir öğretici (didaktik) şiir olan Theriaca et Alexipharmaca isimli eseridir. Bu eserde, çeşitli hayvan zehirleri ve antidotları yer almaktadır

\*Çavşır: Maydanozgillerden bir bitki ve reçenesi.



Prof.Dr. Göknu AKTAY  
İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı

Pontus Rum Kralı Mithridates VI (M.Ö. 132-63) zamanında bilinen tüm zehirlerin antidotu olarak ün yapan tiryak, yaklaşık 40 kadar madde (zehir ve bunların antidotları) içermekteydi. Mithridates, zehirlenerek ölme korkusuyla yaşar, bu nedenle de toksikolojiye büyük ilgi duyardı. Özel hekimi Crateuas'ın hazırladığı ve Mithridatum adı verilen antidotun akrep, örümcek zehirleri ve diğer toksinlere karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülürdü.

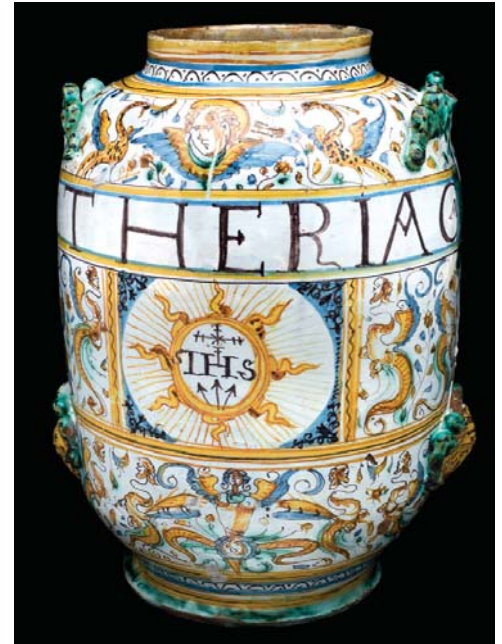
Mithridates'in, Romalı Pompey tarafından yakalandığında, kendi kendini zehirleyerek öldürmek istese de bu girişiminde başarılı olamadığından söz edilir. Dio Cassius bununla ilgili olarak şunları yazmıştır "Aldığı zehir ne kadar öldürücü de olsa, hergün yüksek dozlarda antidot alması nedeniyle zehir onu etkilemedi". Sonuçta, Mithridates kendisini Galyalı bir paralı askere öldürtmüştür (**Resim 1**) (4).



**Resim 1.** Pontus Rum Kralı Mithridates VI

M.S. I. yüzyılda, Nero'nun hekimi Andromachus, Mithridatum'a zehirli yılan eti katıp afyon miktarını artırdı ve çeşitli mineraller, bitkiler, zehirler, hayvan etleri ve kanlarını içeren, balla tatlandırılmış, 64 maddeden oluşan macun şeklinde yeni bir antidot geliştirdi. Andromachus'a göre, bu yeni antidot sadece hayvan ısırıkları ve zehirlere karşı etkili değildi. Ayrıca, astım, kolik, ödem, enflamasyon hatta veba gibi hastalıklara karşı da etkiliydi. Andromachus'un bu yeni antidotundaki başarısı onu yüzyılın ünlüsü yapmış, itibarını artırmıştır (4, 5).

Ortaçağda bu ünlü macun, patentli bir ilaç olarak farmakopeye girmiş ve hastanelerde 18. yüzyıla kadar kullanılmış, daha sonra ise tıbbi kullanımı terk edilmiştir. Avrupadaki en ünlü ve en pahalı tiryak Venedik tiryakıdır (**Resim 2**) (5, 6).



**Resim 2.** Tiryak için kullanılan bir albarello\*, İtalya, 1641.

Roma döneminin tıp lideri olarak tarihe geçen ünlü Yunan hekim Galen, şan ve şöhretinin bir bölümünü kendi geliştirdiği tiryak formülüyle kazanmıştır. Galen, daha sonra değişik tiryaklar hazırlayarak bunları De Antidotis I, De Antidotis II ve De Theriaca and Pisonem isimli kitaplarında toplamıştır.

En basit tiryak formülü; yılan eti, afyon, bal, şarap, tarçın ve 70 den fazla madde içeriyordu. Hazırlanan son ürün, olgunlaşması için 1 yıl kadar bekletilmekte, daha sonra ya ağız yoluyla alınmakta ya da plasterlere emdirilip lokal olarak uygulanmaktaydı.

Galen, tiryaklarını ayrıca hayvanlar üzerinde de denerdi. Horozlar üzerinde yaptığı bir deneysel çalışmada yılan tarafından ısırılan tiryak verilmemiş horoz grubunun hızla ölmekte, tiryak verilmiş grubun yaşadığını göstermiştir (4).

\*Albarello: Rönesans döneminde İtalya'da yapılmaya başlanan ve bugün hâlâ kullanılan, merhem ve kuru ilaçların muhafazasında işe yarayan seramik kavanoz.

## Rönesans Dönemi

Evensel bir antidota ulaşma çabası, insanoğlunun güç ve parayı ele geçirme, düşman ya da rakibini öldürme amacıyla zehirlenme yöntemini yaygın olarak kullanmasından kaynaklanmaktaydı. 18. yüzyılın ortalarına gelindiğinde, kullanılmakta olan birçok antidotun etkisi ortaya konmuştu. 1800'lü yıllardan önceki antidotlar ya bitkisel ya da kimisinde çok küçük miktarlarda hayvansal veya mineral karışımları olan kimyasal ilaçlardı. Zaman içinde hayvan kaynaklı eski antidotlar terkedildi.

Edinburgh Pharmacopeia (1756), tiryakları bırakıp hayvan içerikli olanları 47'den 27'ye, 1774 basımında ise 10'a indirmiştir. 18. yüzyılın ikinci yarısında, eski antidotların etkililikleri deneysel olarak araştırılmış ve bu şekilde toksikoloji bir bilim dalı olarak gelişmeye başlamıştır. Daha sonra, Orfila'nın 1815 yılında basılan kitabı Traite des Poisons Tries des Regnes, Mineral, Vegetal et Animal ou Toxicologie Generale ile birçok geleneksel antidotun kullanımına son verilmiştir (7).

## Anadolu'nun Antidotu: Mesir

Anadolu'nun antidotu, tiryakı, Mithridaticumu olarak bilinen "mesir" ile ilgili olarak tıp tarihi ve halkbilim açısından iki farklı bilgi mevcuttur: 1- Manisa çevresi ve Merkez Efendi kaynaklı yaklaşım. Merkez Efendi, 15. yüzyılda Anadolu'da Manisa'da yaşamış bir din adamıdır. Mesir macununun Merkez Efendi tarafından icat edildiğine inanılır. Bu nedenle, daha sonra daruüşşifaya başhekim olarak atanır. 2. Tarihi belgeler ile olan yaklaşım. Tarihi belgeler, Merkez Efendi yaklaşımını ne yazık ki doğrulamamaktadır. Çünkü benzer içerikli macunların geçmişi Hipokrat, Galen, eski Yunan ve eski İslam bilginlerine (İbn-i Sina ve diğerleri) kadar yani Merkez Efendi'den 1500 öncesine kadar uzanmaktadır. Bununla birlikte, bu gerçek, Merkez Efendi (**Resim 3**) ve Manisa kaynaklı inanış ve bir folklorik ayine dönüşen mesir macunu dağıtım geleneğini değiştirmemiştir.

Çevresiyle birlikte Frigya'nın merkezi olarak kabul edilen Manisa'da, doğanın uyanışı olarak kabul edilen 21 Mart (Nevruz) günü değişik çiçeklerin (özellikle menekşe) bahar şenliği eşliğinde Sangarios (Sakarya nehri) nehrine dökme geleneği tanrıça Kibele'den buyana sürmektedir. Bugün Anadolu'da her bahar süregelen, cami minarelerinden mesir macunu atma geleneği de muhtemelen aynı inanışa dayanmaktadır (8).

Mesir macunu 41 değişik baharattan oluşmaktadır. Bunlardan bir kısmı şunlardır: Anason, Hindistan cevizi, çivit, çöpçini, çörekotu, darfüfül, hardal tohumu, havlican, hiyarşenbe, kakule, karabiber, karanfil, kebabe, kimyon. Mesir macunun asıl kullanımında bulunan baharat çeşitlerinin bir kısmının doğa da artık bulunmuyor olması nedeni ile mevcut baharatlar ile bu işlem yürütülmektedir.

Kullanılan diğer baharat çeşitleri;Yenibahar, Zencefil, Galanya, Krem tartar,Kişniş, Havlıcan, Anason, Sakız, Safran, Tarçın, Udülkahr, Hardal, Misrafi, İksir, Meyan Kökü, Kalem barit, Tiryak, Sarı helile, Kara helile, Raziyan, Zerdecub.

Mesir macunu iştah açıcı, gaz giderici, bağırsak hareketlerini artırıcı, idrar söktürücü, uyarıcı ve



**Resim 3.** Merkez Efendi

afrodizyak etkilere sahiptir. Ayrıca, zehirli hayvan sokmalarına karşı da koruyucu bir etkisi olduğu söylenmektedir. Eski hekimlerin düşüncelerine göre insanların kışın kuru gıda aldıklarından kanları koyulaşır, pislenir, iç organları çalışma düzenini kaybeder. Bu nedenle insanların sıvı dengesini ayarlamak gerekir. İlkbaharda yeşil, taze bol gıda ortaya çıkınca o devrin insanları kan aldirmek, lavmanla bağırsakları boşaltmak, diüretiklerle idrar söktürmek sureti ile vücudun dengesini kendilerine göre ayarlarlardı. Bu işe gecenin ve gündüzün eşit olduğu Nevruz gününde (21 Mart) başlamak gerekirdi. Bu gelenek, Hipokrattan beri gelen ve hekimlerce kabul edilen dört unsur teorisine\* dayanmaktadır (9).

## Günümüzde Antidot Kullanımı

Antidotlarla klinik çalışmalar düzenlemek uygulanabilirlik, etik ve kaynak yaratma açısından zor olmaktadır. Akut zehirlenmeler pek nadir görüldüğü için hem ilaç firmaları hem de araştırmacı açısından klinik antidot araştırmalarına ilgi düşük düzeyde olmaktadır. Diğer taraftan, klinik araştırmalar sırasında zehirlenmiş kişilere ulaşmanın zor olmasının yanı sıra zehirlenmiş bir kişiden klinik çalışma için onay almak, tedavinin aciliyeti nedeniyle de kolay değildir. Sonuç olarak, antidotlar temel hayati ilaçlar olmasına karşın, sayılan nedenlerden ötürü günümüzde bile yeterli derecede klinik antidot araştırmaları yapılamamaktadır. Bu açıdan bakıldığında, antidotlar “yetim ilaç” kapsamında değerlendirilebilir.

Yetim ilaçlar, kısıtlı bir hedef nüfusu olan veya nadir bir hastalığı tedavi eden, dolayısıyla ticari ve mali potansiyeli sınırlı olan ilaçlardır. İlk defa ABD’de 1983 yılında, nadir görülen bir hastalığı olanlara yardımcı olmak ve bu ilaçların geliştirilmesini ticari açıdan olanaklı kılmak için teşvikler sağlamak amacıyla “Yetim İlaç Kanunu”nu kabul etmiştir. Avrupa’da ise 2000 yılında, “Yetim Tıbbi Ürün Yönetmeliği” “nadir” olarak sınıflandırılan ve Avrupa Birliği’nde 10.000 kişiden en fazla 5’ini etkileyen 5.000 civarında hastalığın 2000 yıldan fazladır insanoğlunun peşinde olduğu evrensel antidot “tiryak” bir hayal olsa da günümüzde, zehirlenmelerde spesifik etkili ve kullanılmakta olan değişik antidotlar mevcuttur. Antidotlar, çok kısa sürede ulaşılabilir olmaları gerektiğinden genellikle “bölge zehir kontrol merkezleri”nden temin edilebilecek şekilde bulundurulurlar.

Antidotlarla ilgili veriler klinik araştırmalardan çok deney hayvanı, insan dokusu ve sınırlı sayıda zehirlenmelerden elde edilen klinik gözlem ve biyokimyasal verilerdir. 2000 yıldan fazladır insanoğlunun peşinde olduğu evrensel antidot “tiryak” bir hayal olsa da günümüzde, zehirlenmelerde spesifik etkili ve kullanılmakta olan değişik antidotlar mevcuttur. Antidotlar, çok kısa sürede ulaşılabilir olmaları gerektiğinden genellikle “bölge zehir kontrol merkezleri”nden temin edilebilecek şekilde bulundurulurlar.

Antidotlar ile ilgili bilgiler, kullanım şekilleri, etki mekanizmaları ve dozları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından geliştirilmiş ve Avrupa Topluluğu Komisyonu ile birlikte antidot monografları kılavuz şeklinde basılmıştır. Bu liste her iki yılda bir komisyon tarafından güncellenmektedir. Ayrıca, Avrupa Topluluğu (Avrupa Konseyi, 1990) tarafından spesifik antidotlar listesi hazırlanmıştır (Tablo 1) (11-13).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organisation), Uluslararası İşçi Örgütü (ILO, International Labour Organisation) ve Birleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP, United Nations Environment Programme)’nın iş birliği ile 1996 yılında yapılan Uluslararası Kimyasal Güvenirliliği Programı (IPCS, International Programme on Chemical Safety) Antidot Değerlendirme Projesinde

\* Hipokrat’ın 4 sıvı teorisi: İnsan vücudundaki hava, ateş, toprak ve suyu temsil eden sıvıların (kan, balgam, siyah safra ve sarı safra) dengesinin bozulması ile vücut dengesinin bozulduğunu ve hastalıkların baş gösterdiğini savunan humoral teori (10).

yeni antidotların ve uygulamaların değerlendirilmesi konusunda uluslararası iş birliğinin gerekliliği ifade edilmiştir (11).

## Antidot kullanımı ile ilgili güncel sorunlar

Antidotlarla ilgili klinik araştırmaların az olması nedeniyle, antidot kullanımıyla ilgili en ufak bir bilgi bile toplanmalıdır. Çünkü antidot olarak geliştirilmiş maddelerin zehirlenmelerin tedavisinde kullanılması sıklıkla “kaybedecek bir şey yok” temeli üzerine kuruludur. Antidot kullanımlarının izlenmesinde, “Zehir Bilgi (Danışma) Merkezleri”nin önemli bir rolü vardır ve olgu raporları da vazgeçilmez kaynaklardır. Bu kaynaklardan elde edilen bilgi ve gözlemlerin her biri bir yap-bozun parçaları gibi düzenli bir şekilde bir araya getirildiğinde güvenli antidot kullanımının geliştirilmesine yardımcı olur ve kısmen klinik çalışmaların yerini alabilir.

Obidoksim, metilen mavisi, dimerkaptopropansülfonik asit (DMPS) ve fomepizol örneğinde olduğu gibi bazı maddelerin antidot olarak kullanımları klinik gözlemler, hayvan çalışmaları ve biyokimyasal araştırmalara dayanmaktadır. Kimi zaman çok eski yayınlara elektronik veri tabanlarından ulaşmak zor olabilir. Yayınlardaki eski bilgilerin yeni deneysel verilerle desteklenmesi, tedavinin daha etkili olmasını sağlar. Bununla birlikte, eğer zehirlenme yaşamı tehdit edecek derecede değilse, yarar-zarar değerlendirmesi her zaman gereklidir. Ne kadar zor olursa olsun, kimi zehirlenmelerde kullanılan antidotların en uygun doz ve doz aralıklarının tespiti için klinik çalışmalar zorunludur (11).

Günümüzde antidot kullanımının gittikçe artması sonucunda doza bağlı yan etki ve toksikolojik sorunlar da beraberinde artmıştır. ABD’de 2006 yılında 80.000 kez antidot kullanıldığı bildirilmiştir. Özellikle ABD, Batı Avrupa ve İskandinavya ülkelerinde en çok kullanılan antidotlar; N-asetil sistein, nalokson ve flumazenil olup Amerikan Zehir Kontrol Merkezi’nin 1993 yılı verilerine göre kullanım oranları sırasıyla %4.5, %3.9 ve % 1.4 olarak tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak, çocukluk çağı akut demir zehirlenmesinde kullanılan desferrioksamin dışında, %1 üzerinde kullanımı olan antidot bildirilmemiştir. Diğer taraftan, Ne yazık ki yapılan çalışmalar önemli antidotların tümünün stokta bulundurulmadığı gibi stokta olanların çoğunun da yeterli miktarda bulunmadığını ortaya konmuştur. Son yıllarda bazı antidotların kullanımı azalır veya terk edilirken yeni antidotlar kullanıma girmeye başlamıştır (14).

Sonuç olarak;

- Bir maddenin antidot olarak kullanılabilmesi için mutlaka bilimsel onaylı olması gerekir. Öncelikli olarak insanlardakine benzer toksisite oluşturulmuş hayvanlarda yapılmış deneysel çalışmalar tercih edilir. Toksik maddenin etki mekanizması ile kinetiği hakkındaki bilgiler, antidot kullanımını ve antidot geliştirmeyi kolaylaştırır.

- Antidotlar zehirlenmelerin tedavisinde önemli hatta hayat kurtarıcı maddelerdir (Ör. Digoksin İmmün Fab). Ancak, ne kadar etkili olursa olsunlar zamanında ulaşıldığında ve geri dönüşümsüz hasarlar gelişmeden önce uygulandıklarında tedavi edici ve yaşama döndürücülerdir (Ör. Siyanür antidotu).

-Günümüzde antidotların çoğunlukla güvenli oldukları varsayılır, ancak ne yazık ki her zaman öyle değildir. Gebelerde fötotoksik ve teratojen olarak değerlendirilmelidirler. Yine de her halükârda antidot kullanımının olası yararlarının risklerine ağır bastığı söylenebilir (11, 14).



ANTİDOT	ENDİKASYON/TOKSİK MADDE
Asetilsistein	Parasetamol; karbon tetraklorür
Amil nitrit	Siyanür
Atropin	Kolinerjik sendrom
Benzilpenisilin	Amanitotoksinler
Kalsiyum glukonat	Hidrojen fluorür; floridler; okzalatl
Kalsiyum disodyum edetat (Ca <sub>2</sub> Na <sub>2</sub> EDTA)	Kurşun
Dantrolen	Malign hipertermi; malign nöroleptik sendrom
Desferrioksamin	Demir; Alüminyum
Diazepam	Epileptik nöbetler; klorokin
Dikobalt edetat	Siyanür
Digoksin-spesifik (Fab) antikor parçaları	Digoksin; dijitoksin; dijital glikozitleri
Dimerkaprol (BAL)	Arsenik; altın; inorganik cıva
4-Dimetilaminofenol	Siyanür
Difenhidramin	İlaça bağlı kas spazmları (distoni)
Etanol	Metanol; etilen glikol
Etibenzatropin (etibenzotropin )	İlaça bağlı kas spazmları (distoni)
Flumazenil	Benzodiazepinler
Folinik asit	Folik asit antagonistleri
Glukagon	Beta blokörler
Hidroksokobalamin	Siyanür
Metiyonin	Parasetamol
4-Metilpirazol	Metanol; etilen glikol
Metiltiyoninyum klorür (metilen mavisi )	Methemoglobinemi
N-Asetilpenisilamin	Organik ve elemental cıva
Nalokson	Opiyatlar
Neostigmin	Kürar tipi nöromusküler blok; periferik antikolinerjik zehirlenme
Oksimler	Organofosfatlar
Oksijen	Karbon monoksit; siyanür; hidrojen sülfür
d-Penisilamin	Bakır; altın; kurşun; elemental cıva; çinko
Pentetik asit (DTPA); dietilen-triamin pentaasetik asit	Plutonyum; aktinidler
Fentolamin	Alfa-adrenerjik zehirlenmesi
Fizostigmin	Atropin ve türevleriyle gelişen merkezi antikolinerjik sendrom
Fitomenadion	Kumarin ve indanedion antikoagülanları
Potasyum ferrik heksasiyanoferrat (Prussian mavisi)	Talyum
Prenalterol	Beta blokörler
Protamin sülfat	Heparin
Piridoksin (B6 Vitamini)	Izoniazid; krimidin; jiromitrin; hidrazinler
Silibinin	Amanitotoksinler
Sodyum nitrit	Siyanür
Sodyum tiyosülfat	Siyanür
Süksimer (DMSA) Dimerkaptosüksinik asit	Kurşun; inorganik ve organik cıva; arsenik
Tolonyum klorür (toluidine mavisi)	Methemoglobinemi
Trientine (trietilen tetramin)	Bakır
Unitiyol (DMPS) 2,3-dimerkapto-1-propansülfonik asit	Cıva (metil ve inorganik); kurşun

**Tablo 1.** Avrupa Topluluğu (Avrupa Konseyi, 1990) tarafından önerilen spesifik antidotlar

**Kaynaklar**

- 1- Türk Dil Kurumu, Güncel Türkçe Sözlük, <http://www.tdk.gov.tr/> Erişim: Aralık 2012.
- 2- Baydar T, Palabıyık S, Girgin G. Antidot: kavramlar ve sınıflamalar. Hacettepe Tıp Dergisi. 2010; 41:105-112.
- 3- Baud FJ, Borron SW, Bismuth, C. Modifying toxicokinetics with antidotes. Toxicol. Let. 1995; 82/83: 785-793.
- 4- Karaberopoulos D, Karanou M, Androustos G. The art of medicine (The theriac in antiquity). Lancet, 2012; 379:1942-1943.
- 5- Parojcic D, Stupar D, Mirica M. Theriac:medicine and antidote.Vesalius, 2003; 9(1):28-32.
- 6- [http://en.wikipedia.org/wiki/First\\_Mithridatic\\_War](http://en.wikipedia.org/wiki/First_Mithridatic_War) (Erişim: Aralık 2012).
- 7-Jackson WA. Antidotes.TRENDS in Pharmacol. Sci. 2002; 23(2):96-98.
- 8- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11624190> (BayatAH. From Mithridates to Mesir. (Erişim: Aralık 2012)
- 9- <http://www.bayar.edu.tr/manisa/mesir.php> (Erişim: Aralık 2012).
- 10- [http://tr.wikipedia.org/wiki/Humoral\\_Patoloji\\_Teorisi](http://tr.wikipedia.org/wiki/Humoral_Patoloji_Teorisi) (Erişim: Aralık 2012).
- 11- Steffen C. The dilemma of approving antidotes. Toxicology, 2007, 233: 13-19.
- 12- <http://www.aifd.org.tr> (Erişim: Aralık 2012).
- 13- Szinicz L, Worek F, Thiermann H, Kehe K, Eckert S, Eyer P. Development of antidotes: Problems and strategies, Toxicology, 2007; 233: 23-30.
- 14- Proudfoot AT. Antidotes: benefits and risks. Toxicol. Let. 1995; 82/83: 779-783.



## ANTİDOTLAR

### GELİŞTİRME, SINIFLANDIRMA, KULLANIM, STOK

Zehirlenmenin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. M.Ö. 400 yıllarında yazıldığı sanılan Ebers papirüslerinde pek çok zehirle (katran ağacı, akonit, opium, kurşun, bakır) ilgili bilgi bulunmaktadır. Hipokrat yazdığı meslek kitabında zehirlerin sayısı ve tedaviden söz etmektedir.

Tıbbi toksikoloji bilimindeki gelişmelere karşın, zehirlenme olguları halen acil tıp uygulamalarında önemli bir yer almaktadır. Zehirlenmelerde ölüm çoğunlukla akut olarak ortaya çıkmaktadır. Önlem alınmasında ve/veya tedavideki gecikme hastanın hayatının sonlanmasına neden olabilir.

Toksisite oluşumunda doz, temas süresi, temas yolu ve temas sıklığı son derece önemlidir. Evlerde yaygın olarak bulunabilen ilaçlar, temizlik malzemeleri (çamaşır suyu, yüzey temizleyiciler vb.), kozmetik ürünler ve bitkiler, pestisidler ve daha birçok amaçlı ksenobiyotik zehirlenmeye neden olabilecek etkenlerdendir.

Meydana gelebilecek her akut zehirlenmenin tedavisi hızlı ve etkin bir şekilde yapılmalıdır. Her zaman için tedavide ilk amaç, hayati fonksiyonların devam ettirilmesidir. İkinci adım zehirlenme etkeninin absorpsiyonunun önlenmesi ve eliminasyonunun artırılmasıdır. Tedavi sürecinin bir sonraki basamağı ise etki yerinde oluşmuş toksik etkinin minimuma indirilerek tedavi yapılmasıdır. Toksik etkinin en aza indirilmesi için ise, yapılabilirse ve/veya ulaşılabiliyorsa antidotal tedavi en önemli yaklaşımdır.

Antidotların tıp tarihinin en erken dönemlerinden beri kullanıldığı bilinmekle beraber zehirlenme olgularının yönetiminde önemli bir rol alması ancak yirminci yüzyılın ikinci yarısında gerçekleşmiştir. Özellikle toksikokinetik ve toksikodinamik çalışmalarda artış olması, antidotların geliştirilmesini ve değerlendirilmesini sağlamıştır.

Bilim insanları ile profesyonel sağlık personelinin klinik deneyimlerini ve bilimsel bilgilerini paylaşmaları, antidot geliştirilmesi ve kullanımını konusundaki araştırmaların geliştirilmesini sağlamıştır. Yeni antidotların ve uygulamaların değerlendirilmesi konusunda uluslararası iş birliğinin gerekliliği, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası İşçi Örgütü (ILO, International Labour Organisation) ve Birleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP, United Nations Environment Programme)' nın iş birliği ile 1996 yılında yapılan Uluslararası Kimyasal Güvenirliliği Programı (IPCS, International Programme on Chemical Safety) Antidot Değerlendirme Projesi' nde ifade edilmiştir.

Antidotlar zehirlenmelerde toksik etkileri önleyen veya toksik etkiyi tersine çeviren kimyasal veya fizyolojik antagonistlerdir. Toksik maddeye maruziyet sonrası özellikle yaşam tehdi gelişen durumlarda tek bir doz olarak veya gerekli durumlarda kısa süre içerisinde tekrar uygulamalar halinde kullanılırlar. Ancak geniş popülasyonun maruziyet tehdidi söz konusu olduğu durumlarda korunma amacıyla da kullanılabilir.



Dr. A. Arzu SAYIN ŞAKUL  
Sağlık Bakanlığı-

Antidotlar;

- Hayati öneme sahip ilaçlardır.
- Üretim maliyetleri oldukça yüksek olduğu ve total kullanım miktarları diğer ilaçlara göre çok daha az olduğu için yetim ilaç (orphan drug) olarak da isimlendirilirler.
- Normal bir ilaç olarak üretilme ve ruhsatlandırılma zorunlulukları bulunmaz.
- İmalatı ve ruhsatlandırılması belirli ülkelerde gerçekleştirilir ve ihtiyaca bağlı olarak temini, imalat yapılan ülkelerden ihracat ile sağlanır.

“Ruhsatlı İlaç” kategorisinde olmayan ve bu nedenle eczane ve hastanelerde bulunmayan antidotların tamamı ülkemiz için yurtdışından ithal edilmek zorundadır. Antidot üreten firmalar dünyada sınırlı sayıda olup bu firmaların da üretim kapasiteleri de yıllık üretim planlarıyla sınırlıdır.

WHO’ nün raporlarında da belirtildiği üzere, ülkelerin içinde buldukları coğrafi, demografik ve ekonomik faktörlerden dolayı acil zehirlenme olgularında istenilen miktarlarda antidot temin edilmesinde günümüzde bile bazı güçlükler yaşanabilmektedir.

Ülkemizde antidotların temini, stoklanması, uygun endikasyonda dağıtımı ve uygun dozda kullanımının sağlanması uzun süredir UZEM (Ulusal Zehir Danışma Merkezi) tarafından sağlanmaktadır. Bununla birlikte zehirlenme olgularında hastanelerde antidotların uygun kullanımı, ciddi zehirlenmeler nedeniyle meydana gelen hastalık ve ölüm oranını azaltmaktadır. Bu nedenle belirli miktarlardaki antidotların önceden belirlenen merkezlerde stoklarda bulunma zorunlulukları vardır.

## YENİ ANTİDOT GELİŞTİRME

İdeal bir antidot;

- Zehirlenme etkenine spesifik olmalı
- Toksik etkisi olmamalı
- Ucuz olmalı
- Kolay ulaşılabilir olmalı

Günümüzde halen kullanılan pek çok antidot, bir “model bileşik” üzerinde yapılan çalışmalar ile keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalar sonunda terapötik indeksi (güvenlik aralığı) en iyi olan bileşik, antidot olarak kullanıma girmektedir. Bu nedenle, yeni bir antidotun klinikte kullanıma girmesinde en problem yaratan kısım, bu model bileşiğin bulunmasıdır.

Etik nedenlerden ötürü, antidot etkinliğinin değerlendirilmesinde plasebo gruplarının mevcut olduğu çalışmalar çok nadirdir. Çalışmaların çoğunda, retrospektif kontrol grubu veya yerleşmiş hali hazırda kullanılan bir antidot ile tedavi edilen bir grup kullanılmaktadır.

Antidot etkinliğinin değerlendirilmesi için çoğu zaman deney hayvanı çalışmalarına gereksinim vardır. Ancak hayvanlarda ve insanlarda zehirlenme etkenine ait nitel ve nicel toksisite farklılık gösterebilir. Bazı durumlarda bu veri, akut toksisite testlerinden elde edilir. Aynı zamanda toksik maddenin subletal dozlarının da araştırılması gerekmektedir.

Toksistenin gelişmesinde, maddenin toksik bir metabolitine dönüşümü söz konusu ise toksik bileşiğin metabolik yollarının aydınlatılması oldukça önemli ve gereklidir. Bu gibi durumlarda deneysel çalışmalarda kullanılan hayvan türünün, toksik etkeni insan ile aynı yolla metabolize ediyor olması gereklidir.

Zehir ve antidotun doğrudan reaksiyona girdiği durumlarda (metaller ve şelasyon ajanları gibi) toksik

madde veya antidotun biyotransformasyonundaki yolak farklılıkları daha az önemlidir. Zehirlenme etkeninin deney hayvanlarındaki ve insanlardaki toksikokinetiğinin bilinmesi, antidotal mekanizmanın aydınlatılması açısından çok önemli değil iken; antidotal etkinlik çalışmalarının tasarımında hayvan modelinin ve uygun dozun seçilmesinde önem arz eder.

Yeni sentez edilen bir bileşiğin etki mekanizmalarının saptanmasına yönelik yapılan izleme çalışmalarında, bu bileşiğin antidotal etkisinin saptanması nadir de olsa olası bir durumdur. Bu antidotun etkisi genellikle toksik kimyasal bileşiğin yapı- etki ilişkisine dair bilgiye dayandırılır. Aslında, farmakolojisi, biyokimyası ve kimyası konusundaki deneyimler ile antidotun toksini ne şekilde detoksifiye edebileceği veya etkisini tersine çevirip çeviremeyeceği öngörülebilir.

## ANTİDOTLARIN SINIFLANDIRILMASI

### Evrensel Antidotlar

Bu bölümde kullanılan ilaçlar, kullanılması zorunlu olan ve hastaya hiçbir zaman zarar vermeyen ilaçlardır.

#### Oksijen

- Hastanın özgeçmişi dikkate alınmaksızın (KOA, CO<sub>2</sub> retansiyonu) oksijen tedavisine başlanmalıdır.
- Hastanın hipoksemiye bağlı solunum tetiklenme mekanizması bozulmuşsa entübasyon yapılarak ventilasyonu sağlanmalıdır.
- Sadece herbisid grubundan olan parakuat veya dikuat zehirlenmelerinde oksijen tedavisinin zararlı etkileri görülebilir.

#### Thiamin (Vitamin B1)

- Tiamin 100 mg IV/IM yolla, glukoz verilmeden önce başlanmalıdır.
- Glukoz metabolizması için kofaktor olarak kullanılan tiamin, kullanılması zorunlu olan bir ilaç değildir.
- Wernike-Korsakof(WK) sendromunu engellemek için tiamin kullanılır;
- Bilinç değişikliği ile acil servise gelen her hastaya başlanmalıdır.
- Erişkinlerde 0.5-1 gr/kg (1-2 ml/kg), %5 Dextroz IV yolla verilmelidir.

#### Nalokson

- Santral sinir sisteminde mü, kappa ve delta opiyat reseptörlerini kompetitif bloke eden saf opiyat antagonistidir. Opioid antidotu olarak kullanılır. Tanısal ve tedavi yöntemi olarak yardımcı olabilir.
- Opiyat agonisti etkisi olmadığından yüksek dozları güvenlidir.
- Subkutan (s.c.), intramusküler (i.m.), intravenöz (i.v.) ve endotrakeal (e.t.) yolla uygulanabilir.
- Etkisi 1-2 dk içinde baslar, 1-4 saat devam eder.
- Ayırıcı tanısı yapılamamış, komadaki her hastaya kullanılmalıdır. Bilinen kronik ilaç bağımlılarında, şüpheli ilaç kullanımı hikayesi olanlarda ve fizik muayenede iğne giriş yeri gözleniyorsa Nalokson kullanılmalıdır.
- Başlangıçta 2 mg bolus olarak (IV, IM, SL, SC veya endotrakeal yolla) uygulanır. 2-3 dakika içinde

ilk bolusa cevap alınmazsa, yeterli cevap alana kadar doz iki kat arttırılabilir veya total doz olan 10 mg uygulanabilir. Kronik nalokson kullanan hastalara 0.001 mg/kg dozunda, geri çekilme reaksiyonunu engellemek için verilmelidir.

- Naloksonun yarılanma ömrü, kullanılan narkotik ajanlardan çok daha kısa olduğu için (30-80 dakika), idame dozuna gereksinim duyulabilir. Başlangıç dozunun 2/3 kadarı, saatlik infüzyon şeklinde verilirse, hastanın uyanıklığı sağlanabilir.
- Bulantı-kusma, ishal, diaforez, akciğer ödemi, ventriküler aritmi, hiper-hipotansiyon görülebilir.

### Aktif kömür (Carbo Medicinalis):

- Çok büyük yüzey alanı ( 3000 m<sup>2</sup>/g) özelliği ile birçok toksini etkin olarak absorbe edebilir. Sadece çok az miktarda toksin aktif kömür tarafından az ya da hiç absorbe edilemez. Son yıllarda aktif kömür uygulamasının kusturma ya da mide lavajından önce yapılması önerilmektedir.

**Diğer Oral Bağlayıcı Ajanlar:** Bazı özel durumlarda kullanılacak bağlayıcı ajanlar vardır.

İlaç veya Toksin	Bağlayıcı Ajan
Kalsiyum	Sellüloz sodyum fosfat
Klorlu hidrokarbonlar	Kolestiramin resin
Digitoksin	Kolestiramin resin
Ağır metaller	Yumurta akı, süt
Demir	Sodyum bikarbonat
Potasyum	Sodyum polisitren sülfonat (Kayaxalate)

### Diğer Antidotlar

#### NAC ( N-Asetil sistein):

- Hücre membranına girerek glutatyon yerine geçen bir glutatyon analogudur.
- NAC antioksidan etkili olup oksidatif yolla oluşan parasetamol toksisitesini engeller. İçerdiği sülfidril grubu indirgeyici ajan gibi davranır ve toksik parasetamol metabolitini inaktive eder ve hepatik glutatyon depolarını restore eder.
- Asırı doz alımını izleyen ilk 24 saat içinde verilmelidir. İlk 8-10 saat içindeki uygulama daha etkindir. Alımın ilk 4 saati içindeki uygulamanın ise yararı gösterilememistir.
- İv uygulamanın hızlı yapılması halinde anaflaktoid reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Oral yolla uygulanan formu aktif kömür ile birlikte verildiğinde etkisi % 30 azalabilir.

#### Amil nitrit + sodyum nitrit + sodyum tiyosülfat :

- Akut siyanür zehirlenmesinde ilk müdahalede kullanılır.
- NaNO<sub>2</sub>, IV olarak uygulanıncaya kadar hastaya amil nitrit buharları koklatılır.

**Askorbik asit-Sodyum Askorbat :**

- Kuvvetli indirgendir.
- Metilen mavisi ile oluşan methemoglobinemi için ve ayrıca benzen, kurşun ve arsenik zehirlenmelerinde yardımcı olarak; nikotinle zehirlenmede, bakteriyel toksin ve anafilaktik reaksiyonlara karşı kullanılır. Son yayınlarda etkinliği tartışmalıdır.
- Dilüsyonun yeterli yapılmadığı durumlarda kuvvetli çözeltileri hemolize neden olabilir.

**Atropin sülfat:**

- Asetilkolin ve Metakolin, zehirli mantarlarda bulunan Muskarinin, muskarinik etkilerini antagonize eder. Organik fosforlu ve karbamatlı insektisitlerin antidotudur. Asetilkolinin periferik muskarinik ve bazı santral etkilerini antagonize eder.
- İskelet kasındaki nikotinik etkileri değiştiremez, asetilkolinesterazı aktive edemez.
- Myastenia gravis, tirotoksikoz, tasikardi ve hipertansiyonda kontrendikedir.
- Pralidoksim ile birlikte verildiğinde atropinizasyon bulguları hızlı olur.
- Organik fosforlu ve karbamatlı insektisid zehirlenmelerinde atropin kullanımının amacı bronşiyal sekresyonların kurutulmasıdır. Hasta dehidrate ise bu klinik daha çabuk oluşabilir.
- Midriyazis ve taşikardinin, sekresyonların azalmasından önce ortaya çıkabileceği atropinle tedavi sırasında akılda tutulmalıdır. Gastrointestinal motiliteyi azalttığından oral yolla alınan diğer zehirlenme etkenlerinin emilimini geciktirebilir.
- Subkutan, IV veya oral kullanılabilir. Erişkinler için 1-2 mg, çocuklar için yaşa göre 0.12 - 0.5 mg dozla başlanır. 15-30 dakika aralarla atropinizasyon bulguları (midriyazis, taşikardi, flushing ve ateş basması, ağzın kuruması gibi) görülünceye kadar devam edilir.

**BAL (Dimerkaprol):**

- Akut arsenik, inorganik elemental cıva, inorganik kurşun, altın, arsin, antimon, bizmut, krom, bakır, nikel tungsten ve çinko zehirlenmelerinde tek başına ya da değişik antidotlarla kombine kullanılır.
- Doz protokolü hastanın klinik durumu ve zehirlenme etkenine göre değişkenlik göstermekle birlikte 3 mg / kg 4-5 saatte bir civarındadır.

**Desferrioksamin (Desferal®):**

- IV, IM veya gerektiğinde oral da uygulanabilir.
- Akut demir zehirlenmelerinde kullanılır.

**D-Penisilamin:**

- Cu ve Pb zehirlenmelerde kullanılır.
- 150 mg'lık kapsüller halindedir. 300 mg oral olarak günde 3 kere verilir. Haftada 4 gün devam edilir. Gereğinde 1 hafta ara ile 1 ay kullanılır.
- 300 mg piridoksin ile birlikte verilir.
- Yan etkisi nefroz ve ekzantendir.

**Flumazenil (Anexate®):**

- Spesifik olarak benzodiyazepinlerin GABA/benzodiyazepin reseptör kompleksi üzerindeki etkisini antagonize eder. Solunum depresyonu yapıcı etkileri üzerine etkisi yoktur.

Flumazenil Endikasyonları:

- o Saf BDZ aşırı doz alımında;
- o SSS depresyonu ve solunum depresyonu gelişen ve
- o Normal vital bulgular ve normal oksijen saturasyonu
- o Normal EKG
- o Normal nörolojik muayene bulguları olan hastalara uygulanır.
- Benzodiyazepin yapısında olmayan GABA agonistlerinin (etanol, barbitürat, genel anestezipler gibi) ve opioidlerin etkilerini antagonize etmez.
- Verilmesini izleyen 1-3 dakika içinde başlayan etki 6-10 dk da maksimuma ulaşır.
- Benzodiyazepinlerin yarılanma ömrü (2.7-100 saat) uzun, flumazenilin yarılanma ömrü kısadır. Bir saat içinde sedasyonun tekrarı görülebilir.
- Toplam 5 mg flumazenil ile düzeltilemeyen sedasyon benzodiyazepinlere bağlı değildir. Uzun süreli benzodiyazepin alımı olanlarda yoksunluk sendromunu tetikleyebilir.
- Trisiklik antidepresan (TCA) doz aşımı olan, nöbet kontrolü amacıyla benzodiyazepin verilen olgularda nöbetleri başlatabileceği gibi, kendisi de miyoklonik jerk ve nöbet aktivitesi yaratabilir.
- En sık görülen yan etkiler, bulantı-kusma, çarpıntı, baş ağrısı, anksiyete, görme bulanıklığı, bradikardi, jeneralize konvülsiyonlar, hipertansiyon, tasikardi ve yoksunluk sendromudur.

**Kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetat (CaNa<sub>2</sub> EDTA):**

- Ağır metal (Pb, Ni, Cu, Fe ve radyoaktif elementler) zehirlenmelerinde kullanılır.
- IV olarak 20 mg / kg, oral yolla 30 mg / kg'ı geçmemelidir.
- Maksimum % 3'lük çözeltisi kullanılır. Çocuklar için % 2'lik daha güvencelidir. Yavaş enjekte edilmelidir. Günde 2 defa ve 5 gün devam edilebilir. 5-7 günlük tedavide total dozun 50-75 mg / kg'ı geçmemesi tavsiye edilmektedir (IV olarak). Oral olarak 75 mg / kg dörde bölünerek günlük doz olarak verilebilir.
- Tedaviye 9 gün devam edilebilir.

**Kalsiyum glukonat (% 10):**

- Klorlu hidrokarbonlar, fluorürler, Ca kanal blokörleri ve oxalatla zehirlenmelerde kullanılır.
- Kandaki iyonik Ca<sup>++</sup>, bu bileşiklere karşı afinite gösterir ve tetani oluşur.
- Kalsiyum glukonat, siyah örümcek (black widow spider) ve diğer böcek ısırılmalarında gelişebilen adale spazmına karşı da kullanılır.

**Metilen mavisi (% 1'lik 10 ml ampul):**

- Metilen mavisi, anilin boyası olup, yüksek dozda methemoglobine neden olur. Ayrıca G6PD enzimi olmayanlarda da hemoliz yapar.



- Methemoglobin oluşturma özelliğinden çok, ilginç olarak belirli dozlarda Methemoglobinemiye karşı kullanılır. Bu amaçla tavsiye edilen doz 2.2 mg/ kg olup % l'lik çözeltisi IV olarak uygulanır.
- Enjeksiyon yavaş yapılmalıdır. Gerekirse 1 saat sonra tekrarlanır. Methemoglobinemiye karşı antidot etkisi, askorbik asitin parenteral olarak (100-500 mg/24 saat) dozda uygulanması ile arttırılır.

### N-allilnormorfin hidroklorür (Nalorfin, Nailin):

- Opioidlerin antagonisti olarak, ayrıca Molibden zehirlenmelerinde kullanılır.
- 5 mg / ml'de olmak üzere 2 ml'lik ampullerde hazırlanmıştır. 5-10 mg IV uygulanır.
- 5-10 dakikada tekrarlanır, total doz 50 mg'ı geçmemelidir.

### Sodyum tiyosülfat (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>):

- % 10'luk 10 ml'lik ampullerde siyanür zehirlenmelerinde ve ayrıca iyotla zehirlenmede de kullanılır. 10 ml IV olarak uygulanır.
- Lokal antidot olarak % 5'lik çözeltisi ile (200 ml) mide yıkanır.
- Akut siyanür zehirlenmelerinde 10-20 gün Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml su içinde) yavaş olarak 5 dakika içinde IV uygulanır.

### Sodyum Nitrit:

- % 3'lük ampuller içinde IV uygulama için siyanürle zehirlenmede 10 ml % 3'lük NaNO<sub>2</sub> methemoglobin oluşturmak için verilir. Kan basıncı 80mm'den aşağıya düşmemelidir.
- Ardından Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> IV olarak uygulanır.

### 2-PAM iyodür (Pralidoksim) (Contrathion®):

- Fosforillenmiş asetil kolinesteraz enzimini (AChE) reaktive ederek, enzim inhibisyonunu tersine çeviren bir enzim reaktivatörüdür. Organik fosforlu insektisitlerle zehirlenmede, atropinle kombine olarak kullanılır.
- Nikotinik reseptörler üzerinden oluşan iskelet kas gücü zayıflaması, felci ve fasikülasyonlar üzerine etkili olduğundan muskarinik etkisi atropinden zayıftır. Maksimum etkinlik organik fosforlu insektisid asetilkolinesterazı irreversible bağlamadan verildiğinde elde edilir.
- İrreversibl bağlanma genellikle 24 saat içinde ortaya çıkar, ancak bazı kimyasal savaş ajanlarında (soman, tabun, sarin) birkaç dakika içinde bağlanma gerçekleşir. Bu kimyasal maddeler üzerinde atropin ile birlikte kullanıldığında bile etkinliği azdır.
- Pralidoksimin yetersiz dozları uzamış kas güçsüzlüğü ile karakterize “intermediate sendrom” a yol açar. İntermediate sendrom organik fosforlu insektisid zehirlenmelerinde morbidite ve mortaliteyi artırıcı bir faktördür.
- Ülkemizde sık rastlanan organik fosforlu insektisid zehirlenmelerinde, yeterli 2-PAM stoklarının bulunması yaşamsal öneme sahiptir.

Sistemik dolaşıma absorbe olmuş toksik maddelerin toksisitelerinin azaltılmasında veya ortadan kaldırılmasında “sistemik antidotlar” dan yararlanır. Antidotlar kimyasal maddelerin toksik etkilerini

engellemelerine göre başlıca dört sınıfta toplanabilir.

1. Kimyasal antagonistler
2. Fizyolojik antagonistler
3. Farmakolojik antagonistler
4. Metabolizma düzeyindeki antagonistler

Antidot tedavisinde zehirlenmeye neden “toksik etkenin” muhakkak bilinmesi gerekir. Kimyasal maddelerin etki mekanizmalarına ve her kimyasal madde grubuna göre farklı, spesifik antidotlar kullanılır. Ancak akut zehirlenmelerde her toksik madde için spesifik bir antidot “antagonist madde” yoktur.

### Etki Mekanizmasına Göre Antidotların Sınıflandırılması

#### Kimyasal Antagonistler

Kimyasal antidotlar çeşitli mekanizmalarla zehirli maddenin toksik etkisini engellerler. Bu nedenle zehirlerin biyokimyasal ve fizikokimyasal etkileri hakkında bilgiler geliştikçe, kimyasal antidotların sayısı da artmaktadır.

Kimyasal antagonistler, genelde vücutta toksinle kimyasal kompleks yaparak toksini inaktive ederler. Bazen de oluşan kompleks aracılığı ile toksik maddenin itrahını artırır.

Civa, Arsenik, Bizmut, Kadmiyum	Dimerkaprol
Kurşun	Kalsiyum disodyum EDTA, Penisilamin, Dimerkaprol
Demir bileşikleri	Desferrioksamin (deferoksamin)
Bakır ve Altın bileşikleri	Penisilamin
Heparin	Protamin sülfat
Asetaminofen (parasetamol)	N-asetilsistein
Siyanürler	Sodyum Nitroprusiyat, Hidroksikobalamin
Methemoglobinemi	Metilen Mavisi

Direk detoksifiye ediciler	Toksik metabolit ile etkileşenler	Daha az toksik bileşik oluşumunu sağlayanlar	Enzimatik detoksifiye ediciler	Enzim-zehir kompleksi ile reaksiyona girenler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Şelasyon yapanlar (EDTA)</li> <li>• Doğrudan birleşenler (Kobalt-Siyanür)</li> <li>• Antikor ve türevi olarak bağlayanlar (Somon-Monoklonal antikor)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N-asetilsistein ve Metiyonin (Asetaminofen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methemoglobin oluşturanlar (Siyanür ve Sülfat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ko-substratlar (CN Sodyum tiyosülfat)</li> <li>• Enzimler (CN rodanaz)</li> <li>• Toksik metabolit oluşumunu önleyenler (Etanol- Metanol)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oksimler (Organofosfatlı insektisidler)</li> </ul>

## Farmakolojik Antagonistler

Zehirli maddenin birleştiği reseptörü (aktif bölge) bloke ederek antagonizma gösterirler. Kolinesteraz inhibitörlerine karşı atropin ve diğer parasempatolitikler; atropine karşı fizostigmin farmakolojik antagonizma gösterdikleri için antidot olarak kullanılırlar.

Farmakolojik reseptörlerde antagonizma	Diğer makromoleküller ile antagonizma
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nalokson (Opiyatlar)</li> <li>• Flumazenil (Benzodiazepinler)</li> <li>• Pronalterol (Beta-blokörler)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oksijen (CO)</li> </ul>

## Fizyolojik (Fonksiyonel) Antagonizma

Zehrin fizyolojik etkisini, zıt yönde fizyolojik bir etki göstererek ortadan kaldırırlar. Bunlar zehirlenme etkeni tarafından etkilenen yapılar üzerinde zıt yönde etki gösterirler.

- Antikonvülzan, Diazepam (Organofosfatlı bileşikler)
- İntravenöz sıvılar, Dopamin/Dobutamin (Hipotansif ajanlar)
- Glukagon, Fosfodiesteraz İnhibitörleri (Beta blokörler, Ca kanal blokörleri)
- Konvülsiyon yapıcı maddeler (Striknin vb) (Diazepam, Barbituratlar)
- Vazokonstriktör ilaçlar (Norepinefrin vb) (Nitritler ve diğer vazodilatörler)
- Amfetaminler (Klorpromazin ve türevleri)
- İzoniazid (Pridoksin)

## Absorbsiyon Düzeyinde Etki eden Antagonistler

Absorbsiyon düzeyinde antagonizma sağlamak amacıyla lokal antidotlar kullanılabilir.

Lokal antidotlar absorbe olmamış zehri:

- Adsorbe ederek veya Kimyasal etkileşme (kompleks oluşturma, çöktürme, nötralize etme gibi) sonucu toksik olmayan bir bileşiğe dönüştürerek etkilerini gösterirler.

1. Bu amaçla en çok kullanılan madde aktif kömürdür. Aktif kömür (Carbo medicinalis), 1 gr / kg (çocuk) veya 50-100 gr (erişkin) (25 gram doz: 1 yemek kaşığı), su ile bulamaç haline getirilerek içirilir.

- Odun, petrol gibi organik maddelerin buhar, hava veya karbondioksit ile 600-900°C'ye ısıtılarak aktive edilmesi, organik asitlerin yıkanması ve kurutulması ile elde edilen bir üründür.
- Etkili olması için zehirle direkt temas sağlamalıdır. Uygulamanın gecikmesi etkinliğini azaltır.
- Aktif kömürün yüzey alanı 950-3500 m<sup>2</sup>/g olup moleküler ağırlığı 100- 1000 Dalton olan bileşiklere büyük afinite gösterir.
- Aktif kömürün adsorbsiyon özelliği, toksik maddelere göre değişmektedir. Birçok ilaç ve toksik maddeler aktif kömür tarafından adsorbe olabirler.

- Aktif kömür ile zayıf adsorbe olan ilaç ya da toksinler

Alkali	Potasyum
Demir	Florid
Siyanid	Tobramisin
Lityum	Ferröz sülfat
Etanol ve diğer alkoller	Tolbutamid
Mineral asitler	DDT
Etilen glikol	İpeka

- Koroziv asitler veya alkalilerle olan zehirlenmelerde, gastrointestinal kanalda mekanik/paralitik tıkanıklık veya aspirasyon riski varsa ve hava yolları korunmamışsa aktif kömür kullanımı kontrendikedir.
  - Aktif kömür, partikül çapı ne kadar ufak ise o kadar fazla etkili olur. Piyasada mevcut olan (Eucarbon®) tabletleri çok az aktif karbon içerdiğinden aktif kömür yerine kullanılmamalıdır.
  - Aktif kömür kusmaya neden olabileğinden, tolere edilebilirliğini artırmak için daha ufak dozda ve daha sık verilebilir veya antiemetik bir ilaç kullanılabilir.
  - Hafif zehirlenmelerde, kusturmaksızın sadece aktif kömür bulamacı, bir purgatif ile birlikte verilebilir. Aktif kömür ile birlikte ipeka şurubu da kullanılacak ise ipeka ile kusturulduktan sonra aktif kömür uygulaması yapılır. Birçok toksik maddeleri adsorbe ederek inaktive eden aktif kömür, ipekayı da inaktive edeceğinden birlikte verilmemelidir.
  - Bunun yanı sıra zehirlenmelerin tedavisinde oral sistemik antidot tedavisi veriliyorsa (örn. Parasetamol zehirlenmesinde N-asetilsistein verilmesi gibi) verilen sistemik antidotun etkinliğini adsorbe ederek ortadan kaldıracabileğinden beraberinde aktif kömür verilmemeli veya parenteral yol tercih edilmelidir.
  - Asetaminofen, barbitürat, salisilat, kinin, karbamazepin, Amanita phalloides, teofilin ve metamizol vb. ile olan zehirlenmelerde tekrarlanan aktif kömür uygulaması gereklidir.
2. Striknin, fizostigmin, nikotin ve diğer bazı alkaloidlerle olan zehirlenmelerde % 0.01'lik KMnO4 çözeltisi ile mide yıkanır.
  3. Asit özelliğindeki zehirlerle zehirlenmelerde magnezi kalsine (magnezyum oksit veya magnezyum sütü) gibi nötralize eden bazik maddeler ağızdan verilir. Koroziv alkalilerle zehirlenmelerde zayıf asitlerin (asetik asit: sirke, askorbik asit; sitrik asit: limon tuzu gibi) % 1'lik sulu çözeltileri içirilir.
  4. Anyon değiştirici reçineler (kolestiramin gibi), parasetamol ve aspirin gibi benzer ilaçları adsorbe ederek, etkilerini azaltabilir.

## Metabolizma Düzeyinde Etki eden Antagonistler

Oral antikoagülanlar	K1-vitamini
Karbonmonoksit	Oksijen
Metotreksat	Folinik asit
Metil alkol ve Etilen glikol	Etanol
Siyanür	Sodyum tiyosülfat
Asetaminofen	N-asetilsistein
Organofosfatlı bileşikler	Pralidoksim, Obidoksim
Methemoglobinemi	Metilen mavisi

### 1- Zehir antidotla kompleks oluşturarak inaktif hale geçebilir:

- Bu grupta ağır metallerle zehirlenmelerde kullanılan dimerkaprol (BAL: As ve Hg ile), kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetat (CaNa<sub>2</sub>EDTA: Cr, Cu, Fe, Hg, Pb, Pu zehirlenmelerinde), D-penisilamin (dimetilsistein: Cu ve Pb zehirlenmelerinde) örnek verilebilir. Bu bileşikler, metallerle kompleks (şelat) oluşturarak toksisiteyi ortadan kaldırırlar.

#### Dimerkaprol

- II. Dünya Savaşı sırasında kullanılan arsenik gazına karşı antidot araştırıldığı sırada bulunmuş ve ağır metallerle şelasyon yaptığı keşfedilmiştir.
- Etkisi, yapısındaki sülfidril gruplarının metallerle kompleks oluşturması yoluyla ortaya çıkar. Arsenik, civa, altın gibi metallerin sülfidril grupları üzerine olan etkilerini ortadan kaldırır.
- Oral kullanılmaz, i.m. verilir.
- Sistolik ve diyastolik kan basıncını artırır, bulantı, kusma, baş ağrısı, yüzde yanma hissine neden olur.
- Karaciğer yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

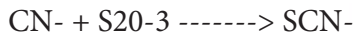
#### D- Penisilamin

- İlk olarak 1953 yılında penisilin tedavisi gören karaciğer hastalarının idrarında izole edilmiştir.
- G.İ. Sistemden absorbe olur
- Yiyecekler, demir, ve antiasitler absorpsiyonunu azaltır.
- Büyük kısmı karaciğerde absorbe olur.
- Penisiline allerjisi olanda alerjik reaksiyon olabilir.
- Hematolojik sistemde oldukça ciddi etkilenebilir (lökopeni, aplastik anemi, agranulositoz)
- Gebelik, böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

#### Kalsiyum disodyum EDTA

- Divalent ve trivalent metallerle şelasyon yapar. Şelasyon yapıcı ajana afinitesi kalsiyumdan daha yüksek olan metallerle olan zehirlenmelerde kullanılır.
- Başlıca kullanımı kurşun zehirlenmesidir. Etki mekanizması, kurşunun şelasyonda kalsiyumla yer değiştirmesine bağlıdır.
- Ağız yolunda alınınca %5'ten azı absorbe olur. Başlıca ekstrasellüler ortamda dağılır.

- o Renal yoldan itrah edilir. Toksik etkisi proksimal tübül hücreleri üzerinedir. Bu nedenle kullanılacak kişide böbreklerin fonksiyonu normal olmalıdır.
- o Sodyum EDTA i.v. yoldan hızlı verilirse hipokalsemik tetaniye yol açar. Ca disodyum EDTA ise i.v. büyük miktarda verilebilir
  - Siyanürle zehirlenmede kullanılan antidotlar aynı mekanizma ile etkilerini gösterirler.
- o Siyanür zehirlenmesinin tedavisinin ilk basamağında IV olarak uygulanan sodyum nitrit, hemoglobini methemoglobine çevirir.  $Hb + NO \rightarrow MetHb$
- o Böylece ferri iyonlarına afinitesi daha çok olan siyanür sitokrom A3 ile kompetitif olarak MetHb ile siyanomethemoglobin (CN-MetHb) kompleksini oluşturur.  $CN^- + MetHb \rightarrow CN-MetHb$
- o CN~MetHb kompleksinin dayanıklılığı zayıf olduğu için serbest siyanür iyonunu kolayca verebilir. Bu nedenle asıl antidot olarak etkiyen Na2S2O3, IV olarak uygulandığında çok daha az toksik rodanür (tiyosiyanat) kompleksini verir.



### 2- Antidot zehirin detoksikasyonunu (toksik olmayan metabolite dönüşümünü) hızlandırır:

- Siyanür, organizmada yavaş olarak rodanez (sülfür transferaz) enziminin katalitik etkisi ile tiyosiyanat halinde dönüşerek detoksifiye olur. Bu reaksiyonu hızlandırmak için antidot olarak tiyosülfat verilir.

### 3- Antidot daha az toksik olan ana maddenin toksik metabolite dönüşümünü bloke eder:

- Metil alkolle zehirlenmenin tedavisinde, etil alkol kullanılması bu mekanizmaya iyi bir örnektir. Metil alkolün, SSS depresanı olarak etkimesi yanında, daha ciddi toksik etkileri, metabolitleri olan formaldehit ve formik asit nedeniyledir. Formaldehit selektif olarak gözün retina hücrelerini tahrip ederek körlüğe, formik asit ise asidozise neden olur.
  - Etil alkol ve metil alkolün yükseltgenmesinde rol oynayan enzim sistemlerinin (alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz), etil alkole affinitesi daha yüksektir. Bu nedenle, metil alkolün biyotransformasyon hızı, etil alkole göre çok daha düşüktür ve böylece toksik metabolitleri birikir. Metil alkol zehirlenmesinde, etil alkol verilmesi ile kompetitif olarak metil alkol metabolizması daha da yavaşlayarak, toksik metabolite dönüşme engellenir.
    - Çok toksik bir rodendisit olan fluoroasetatla zehirlenmenin tedavisinde, antidot olarak kullanılan "Monoasetin"de aynı mekanizma ile etkir.

### 4- Antidot, spesifik olarak zehir atılımını hızlandırır;

- Bromür zehirlenmesinde klorür, stronsiyum ve radyumla zehirlenmelerde kalsiyum tuzları verilmesi bu tip etkiyen antidotlara örnektir.
  - Toksik maddelerin atılımında -gazlar dışında- en önemli organ böbreklerdir. Böbreklerle atılımın hızlandırılması için toksik madde ve metabolitlerinin pKa değerlerine göre idrar pH'sını değiştirmek için uygulanan kimyasal maddeler de bu açıdan antidot gibi düşünülebilir.

**5- Normal metabolitin, antimetabolitin toksik etkisine karşı antidot olarak kullanılması:**

- Antimetabolit özellikleri nedeni ile toksik etki gösteren maddelerin tedavisinde bu mekanizmadan yararlanır. Antimetabolite karşı vücudun normal metaboliti yarışmalı olarak antidot etkisi göstermektedir.
  - o CO' le zehirlenmede, oksijen tedavisi bu prensibe dayanmaktadır. Hastaya % 95 oksijen içeren hava inhale ettirildiğinde, yüksek konsantrasyondaki oksijen (O<sub>2</sub>), COHb-O<sub>2</sub>Hb dengesini, O<sub>2</sub>Hb (oksihemoglobin) lehine değiştirir.
  - o Kumarin yapısındaki antikoagulanlarla zehirlenmenin vitamin K ile tedavisi
  - o 5-bromourasil ile zehirlenmenin timin ile tedavisi

**6- Antidot, zehirli maddenin toksisite sınırını (dozunu) yükselterek etkisini gösterir:**

- Kimyasal bir maddenin toksisite sınırı (toksik dozu) yükseltilebilir. Fizyolojik ve farmakolojik antagonizmanın prensipleri bu mekanizmaya dayanmaktadır.
- **Fizyolojik antidotlar**, fizyolojik bir sistemde oluşturulan toksik etkiyi zıt yönde fizyolojik etki ile ortadan kaldırırlar. Toksik madde etki yerinde toksisitesini göstermeye devam eder ancak antidotun karşı (zıt) fizyolojik sistemi etkilemesi ile toksisite antagonize edilmiş olur.
  - o Barbitüratların neden olduğu şiddetli solunum depresyonu, pikrotoksin veya pentilen tetrazol
  - o Şiddetli barbitürat zehirlenmesinde görülen kan basıncındaki düşme epinefrinin intravenöz uygulanması ile ortadan kaldırılır.
- **Farmakolojik antagonizmada** ise, bir kimyasal maddenin (ilaç veya toksik madde: agonist) belirli bir reseptörle etkileşimi sonucu oluşan etki, diğer bir kimyasal maddenin bu reseptörü bloke etmesi ile ortadan kaldırılır:
  - o Agonist+Reseptör -----> (Agonist-Reseptör) kompleksi -----> Etki
  - o Antagonist + Reseptör -----> Reseptör bloke (Etki yok)
  - o Morfin beyinde bulunan solunum merkezindeki reseptörle birleşerek solunumu deprese eder. N-allilnormorfin de aynı reseptörle birleşir, ancak etki çok daha azdır.
  - o Muskarin gibi zehirlerin kuvvetli muskarinik etkilerinin atropinle antagonize edilmesi aynı mekanizma ile açıklanabilir.

**7- Antidot zehirin etkisini enzim aktivitesini arttırarak uzaklaştırır:**

- Methemoglobinemi oluşturan zehirlerin (organik nitro, nitrit bileşikleri, organik aminler ve türevleri, kloratlar, bizmut subnitrat gibi) tedavisinde metilen mavisinin antidot etkisi bu mekanizma ile açıklanabilir.
  - o (MetHb) kompleksindeki Fe<sup>3+</sup> iyonu metilen mavisi ile ferro (Fe<sup>2+</sup>) iyonuna indirgenebilir. Yüksek dozlarda metilen mavisinin kendisi de MetHb'emiye neden olursa da, hemoglobinin % 5-10'dan fazlası MetHb'e çevrildiği durumlarda, hemen dengeye ulaşılır.

## ANTİDOT STOKLAMA

Ülkemizde 12.03.2001 tarih ve 2137 sayılı Bakanlık Makamı onayı ile antidot temini ve ulaştırılması görevi Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB)' na verilmiştir. Bu amaçla RSHMB bünyesinde 1986' da kurulan ve 1988' den beri 7/24 hizmet veren Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM), 2012' de Türk Halk Sağlığı Kurumu' nun kurulmasından sonra Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü çatısı altında çalışmalarına devam etmektedir. Ülkemizde tedavi amaçlı kullanılan beşeri ilaçlar, insektisidler, pestisidler, mantarlar ve çeşitli bitkilerle olan zehirlenmelerden zehirli hayvan ısırıklarına ve sokmalarına, çevresel ve/veya mesleki akut toksik madde maruziyetlerinden kronik toksik maruziyetlere ve ilaç advers etkilerine kadar değişen geniş bir yelpazedeki zehirlenmelerde hem halka hem de sağlık çalışanlarına yönelik olarak 7/24 saat hizmet vermektedir. Ayrıca, zehirlenmelerde gerekli antidot/antitoksin gereksinimini de karşılayan UZEM'e, ihtiyaç duyulduğunda danışma hizmeti almak amacıyla Türkiye'nin her yerinden 114 numaralı telefondan ulaşılabilmektedir.

UZEM' de varolan antidotlardan etil alkol ve metilen mavisi Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü tarafından üretilmekte, diğer antidotlar ise UZEM yıllık veri değerlendirmeleri sonucu öngörülen miktarlarda imalat ve ruhsatlandırma yapılan ülkelerden Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan genelge uyarınca ithal edilmektedir .

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, İstatistik ve Epidemiyoloji Dairesi Başkanlığının 24.04.2009 tarihli ve 2009/29 sayılı yayınladığı genelge ile de ülkemizdeki İl Sağlık Müdürlüklerinde listede belirtilen antidotların bulundurulacağı bildirilmiştir.

Antidot dağıtımını konusunda daha hızlı ve dolayısıyla daha etkili hizmet verebilmek amacıyla UZEM bünyesinde varolan antidotları, 2011 tarihinden itibaren istatistiksel olarak UZEM' e yapılan başvuru oranlarına uygun şekilde seçilmiş bölgelerde istihdam etmeye başlamıştır. Bu yöntemle, bölge merkezlerine yakın illerin de antidota daha hızlı ulaşımı sağlanmıştır.

Bölge Antidot Merkezi olan iller ve hastaneler aşağıdaki gibidir:

1. Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Aydın Devlet Hastanesi
4. Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi
5. Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi
6. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
7. İstanbul Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
8. İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
9. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
10. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi
11. Tekirdağ Devlet Hastanesi
12. Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
13. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi
14. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi



## ANTİDOTLARIN SINIFLANDIRILMASI

### Ulusal Zehir Danışma Merkezi' nde (UZEM) bulunan Antidot Listesi

ETKEN MADDE	MÜSTAHZAR ADI
4-metil pirazol (fomepizol sülfat)	FOMEPIZOL
Botulismus polivalan antiserum (A-B-E)	BOTULİSMUS ANTİTOKSİN
Kalsiyum ededate sodyum	CALCIUM EDEDAT DE SODIUM %5
Dikobalt EDTA	KELOCYANOR %1.5
Digoksin İmmün Fab	DIGIFAB
Dimerkaprol	BAL
DMPS	DIMAVAL
D-penisilamin	METACAPTASE
Etil alkol	ETİL ALKOL %10
Hydroksikobalamin	CYANO KİT 2.5 mg
Metilen mavisi	METİLEN MAVİSİ %1
Fizostigmin	ANTICHOLIUM
Silibinin	LEGALON-SIL
Suksimer (DMSA)	SUCCICAPTAL

### UZEM Dışında Zehirlenme Tedavi Merkezleri/Sağlık Birimlerinde Bulunması Gereken İlaç ve Antidotlar (WHO)

Adrenalin (epinefrin)	Flumazenil
Akrep antiserumu/antivenomu	Fomepizol (4-metilpirazol)
Aktif kömür/Aktif karbon	Hidroksikobalamin
Amilnitrit	K1 vitamini (protamin)
Atropin	Kalsiyum disodyum EDTA
BAL (British anti-lewisite, Dimerkaprol)	Lökovorin kalsiyum (kalsiyum folinat)
Botulismus polivalan antiserumu (Tip A, B ve E)	Metilen mavisi (%1)
Desferoksamin (Desferrioksamin)	Nalokson
Digoksin immünespesifik antikor	N-asetilsistein (NAC)
Dikobalt EDTA	Pralidoksim tuzları (2-PAM)
DMPS (dimerkaptopropan-1-sülfonat)	Silibinin
DMSA (dimerkaptosüksinik asit, süksimer)	Sodyum nitrit
D-Penisilamin	Sodyum thiosülfat tiyosülfat
Etil alkol (%10)	Yılan antiserumu/antivenomu
Fizostigmin	

TFD tarafından Öngörülen UZEM ve UZEM dışındaki Zehirlenme Tedavi Merkezleri/Sağlık Birimlerinde Bulunması Gereken İlaç ve Antidotlar

Antidot	Zehir/İlaç/Toksin	Önerilen minimum stok miktarı, bulunması gerekli sağlık kuruluşları	Üretici firma
Aktif kömür	Ağır metaller, alkoller, siyanür dışındaki tüm ilaç ve toksinleri adsorbe eder	Tüm eczanelerde bulunmalı ve Sağlık Bakanlığı'nın geri ödeme yapabildiği ilaçlar içinde yer almalıdır. Eczanelere ulaşılamayan sağlık ocaklarında da aktif kömür bulunmalıdır. Amerika ve Avrupa Klinik Toksikoloji dernekleri 1997 yılında yayınladıkları "position statement" da tam teşekküllü olmayan hastanelerde mide yıkamasının komplikasyonunun çok olması nedeniyle yapılmaması gerektiğini vurguladılar. Bu nedenle bir dekontaminasyon yöntemi olarak akut zehirlenmelerde aktif kömürün mutlaka bulunması gerekliliği ön plana çıkıyor.	1. ACTIVATED CHARCOAL - 50 G/240 ML, 8 ounce bottle, UDL LABORATORIES 1718 Northrock Court, PO Box 10319, Rockford, IL 61103, USA 24 Hours: (800) 435-5272; (815) 282-1201; Retail Pharmacy: (815) 282-1201; (815) 282-9391 (Fax) NDC Code NDC 51079-0540 2. CHAR-FLO AQUEOUS LIQ 50 GM 240 ML BALLARD MEDICAL, USA (Türkiye'ye bazı eczanelere getiriliyor)
Atropin sülfat	Karbamatlı veya organik fosforlu insektisid zehirlenmesi	Bir hastanede en az 150 mg stok bulundurulmalıdır.	Türkiye'de bulunmaktadır.
Pralidoksim	Organik fosforlu Insektisidler	Türkiye'de Organik Fosforlu İnsektisitlerle zehirlenme oranı tüm zehirlenmelerin yaklaşık % 8'idir. Bu zehirlenmelerin çoğu da ölümcül seyretmektedir. Bu nedenle pralidoksimin pahalı olması nedeniyle her sağlık ocağında bulundurulmasa da kolay ulaşılabilecek sağlık müdürlüklerinde bulundurulup ilk 2-4 saat içinde ulaşılabilir olması gereklidir. Çünkü bazı organofosfatlar (dimetil grubu içerenler) ile zehirlenmede aging (yaşlanma) çok çabuk, saatler içinde olabildiğinden pralidoksim verilme saatinin eskiden bilindiği gibi ilk 24 saat içinde verilmesi yetersiz olabilmektedir. Organofosfatlarla zehirlenmenin hangi bölgede daha sık görüldüğü konusunda Türkiye'den epidemiyolojik bir veriye ulaşmak çok zor olmakla birlikte Ege ve Akdeniz, özellikle Çukurova başta olma üzere her bölgede görülebilmektedir.	1. PROTOPAM, POWDER FOR INJECTION 20-ML VIAL, PRALIDOXIME CHLORIDE - 1 G, excipients: SODIUM HYDROXIDE TO ADJUST PH, WYETH PHARMACEUTICALS 5 Giralda Farms, Madison, NJ 07940 Business Hours: (800) 999-93842. PROTOPAM CHLORIDE, POWDER FOR INJECTION, 20-ML SINGLE DOSE VIAL , pH Value 3.5 TO 4.5 PRALIDOXIME CHLORIDE - 1 G/20 ML WYETH PHARMACEUTICALS (CANADA) 1025 Marcel Laurin Boulevard, Saint-Laurent, PQ, Canada H4R 1J6 Business Hours: (514) 744-6771; (514) 744-4256 (Fax)

Digoksin immune Fab	Kardiyak glikozid içeren bitkiler, Digoksin, digitoksin	Yalnızca 2. veya 3. basamak sağlık merkezleri ile İlaç ve Zehir Danışma Merkezlerinde bulunmalıdır. Pahalı, zehirlenme sayısı az ve dijital zehirlenmesindeki endikasyonları sınırlı olduğu için her sağlık merkezinde bulunması şart değildir.  En az 10 vial bulunmalı  EACH 80 MG OF ANTITOXIN WILL BIND 1 MG OF DIGOXIN OR DIGITOXIN.	1. DIGIBIND, INJECTABLE LYOPHILIZED POWDER, DIGOXIN IMMUNE FAB (OVINE) - 38 MG/VIAL GLAXOSMITHKLINE (CANADA)  2. DIGITALIS-ANTİDOT BM, POWDER FOR INJECTION, 1 INJECTION VIAL; 6 INJECTION VIALS DIGITALIS ANTİTOXIN, OVINE (FAB) - 80 MG/VIAL • Excipients • MANNITOL 75 MG/VIAL
Nalokson	Nedeni bilinmeyen zehirlenmeye bağlı koma Opoidler Alfa2 agonistler (Klonidin) İmidazolin dekonjestanlar (oksimetazolin, tetrahidrozolin) ACE inhibitörleri	Özellikle üç büyük kentin (İzmir, İstanbul, Ankara) tüm acil servislerinde (opioid madde kötüye kullanımına bağlı koma oranı yüksek olduğundan) ve İlaç ve Zehir Danışma Merkezlerinde bulunmalıdır.  Bilinci kapalı gelen hastaya ilk yaklaşımda zehirlenmeden kuşkuylanılan her olguda koma protokollerinde yer alan bir ilaç olup yan etkisi de azdır.  Total 40 mg (0.4, 1mg veya 2 mg'lık ampuller)	NALOXONE HYDROCHLORIDE INJECTABLE SOLUTION, 2-ML VIAL, PACKAGE OF 10, NALOXONE HYDROCHLORIDE - 1 MG/MLr INTERNATIONAL MEDICATION SYSTEMS Medeva Pharmaceuticals, Inc., 1886 Santa Anita Avenue, South El Monte, CA 91733-3444, USA Business Hours: (800) 423-4136; (626) 442-6757; (626) 913-4728 (Fax)  NDC Code NDC 00548-3369-00
Fomepizol	Etilen glikol Metanol	İlaç ve Zehir Danışma Merkezleri ile 2. ve 3. basamak sağlık hizmeti verilen sağlık kuruluşlarında bulunmalıdır.  1 kit 1.5 g'lık 4 viallik ambalajda ve bir erişkinin tedavisi için yeterlidir.  70 kg bir hastanın tedavisinde gerekli minimum miktar 4 viallik bir kit (yaklaşık 4000 USD)	ANTİZOL, INJECTION, 1.5-ML VIAL, PACKAGE OF 4, FOMEPIZOLE - 1 G/ML ORPHAN MEDICAL 13911 Ridgedale Drive, Suite 475, Minnetonka, MN 55305, USA 24 Hours - Emergency: (888) 867-7426; Business Hours: (952) 513-6900; (952) 541-9209 (Fax); Retail Pharmacy: (612) 513-6900; (612) 541-9209 (Fax) NDC Code NDC 62161-0003-34 Shelf life: 2 yıl

6. Metilen mavisi		2. ve 3. basamak Sağlık Merkezleri ve İlaç ve Zehir Danışma Merkezlerinde bulunması yeterlidir. Metilen mavisi lokal anestezi kullanımına bağlı methemoglobinemi tedavisinde gereklidir. 10 ml'lik ampullerden 3 adet	1. METHYLENE BLUE, SOLUTION FOR INJECTION, 1-ML VIAL, BOX OF 10; 10-ML VIAL, BOX OF 10, METHYLENE BLUE - 10 MG/ML, TAYLOR PHARMACEUTICALS Akorn Inc., 942 Calle Negocio, Suite 150, PO Box 5136, San Clemente, CA 92673-6232 Business Hours: (800) 223-9851; (949) 492-4030; (714) 498-3613 (Fax); Retail Pharmacy: (800) 223-9851; (949) 498-3613 (Fax) NDC Code NDC 11098-0520 2. METHYLENE BLUE, SOLUTION FOR INJECTION, 1-ML AMPULE, BOX OF 10; 5-ML AMPULE, BOX OF 10, METHYLTHIONINIUM CHLORIDE - 10 MG/ML • Excipients • SODIUM HYDROXIDE TO ADJUST PH • HYDROCHLORIC ACID TO ADJUST PH BIONICHE (CANADA) 383 Sovereign Road, London, ON, Canada N6M 1A3 Business Hours: (519) 453-0641; (519) 453-2418 (Fax)
Dimerkaprol	Arsenik Bakır Altın Kurşun Civa	İlaç ve Zehir Danışma Merkezleri ile Meslek Hastanelerinde bulunmalıdır.  2 adet 3 ml ampul	1. BAL IN OIL, INJECTION, DIMERCAPROL - 10% TAYLOR PHARMACEUTICALS Akorn Inc., 942 Calle Negocio, Suite 150, PO Box 5136, San Clemente, CA 92673-6232 Business Hours: (800) 223-9851; (949) 492-4030; (714) 498-3613 (Fax); Retail Pharmacy: (800) 223-9851; (949) 498-3613 (Fax) 2. BAL IN OIL, SOLUTION FOR INJECTION, 3-ML AMPULE, DIMERCAPROL - 100 MG/ML • Excipients • BENZYL BENZOATE 200 MG/ML • PEANUT OIL 700 MG/ML HYNSON, WESTCOTT & DUNNING Division Of Becton Dickinson Microbiology Systems, 7 Loveton Circle, PO Box 999, Sparks, MD 21152 Business Hours: (800) 638-8663; (410) 316-4041 (Fax) NDC Code NDC 00011-8341
Etil Alkol (oral ve/veya enjeksiyonluk absolu % 100 solüsyon)	Etilen glikol, Metanol	Ucuz bir antidot olup her sağlık kuruluşunda bulunmalıdır. Metanol ile zehirlenme şüphesi olan her hastada etanol tedavisine başlanıp 2. veya 3. basamak sağlık kuruluşuna sevk yapılmalıdır. 4 L % 10'luk etanol ve ½ L % 95'lik etanol, Metanol zehirlenmesinde kullanılan dozlam, metanol zehirlenme protokolünde belirtilmiştir . ABD'de yapılan bir araştırmada hastanelerde bulundurulması gerekli stoğun etil alkol mü yoksa fomepizol mü olması gerektiği konusunda görüş birliğine varılamadığından için ikisinden birinin stokta bulundurulması gerektiği sonucuna varılmıştır .	DISTRIBUTOR a) 5% or 10% Ethanol in D5W, Abbott, McGraw, Travenol; It is also available in a 95% concentration in vials. b) Absolute alcohol 50 mL, A.J.Bart

Siyanür antidot kit (Amil nitrit, sodyum nitrit, sodyum tiyosülfat)	Asetonitril Akrilonitri Bromatlar (Yalnızca tiyosülfat) Siyanür (HCN, KCN, NaCN) Siyanojenik glikozitler (Şeftali, acı kayısı çekirdeği) Hidrojen sülfür (yalnızca nitritler) Nitroprussid (Yalnızca tiyosülfat) Hardal ajanları (Yalnızca tiyosülfat) Yangınlarda zehirli gaz inhalasyonu (Özellikle sentetik materyallerin yanması)	İlaç ve Zehir Danışma Merkezleri ile bölgesel sağlık müdürlüklerinde bulunmalıdır.  1-2 kit yeterli	CYANIDE ANTIDOTE PACKAGE, INJECTABLE KIT Active Ingredient · SODIUM NITRITE - 300 MG/10 ML · SODIUM THIOSULFATE - 12.5 G/50 ML · AMYL NITRITE Excipients · WATER, STERILE · BORIC ACID · POTASSIUM CHLORIDE · SODIUM HYDROXIDE ELI LILLY Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285-2425 After Hours: (317) 276-2000; Business Hours: (800) 545-5979; (317) 277-1827 (Fax); www.lilly.com (Web Site); Retail Pharmacy: (800) 545-5979; (317) 277-6892 (Fax) Manufacturer will accept collect calls in an emergency. NDC Code NDC 00002-2385-01 Notes PACKAGE CONTAINS 2 AMPOULES SODIUM NITRITE INJECTION, 2 AMPOULES SODIUM THIOSULFATE INJECTION, 12 AMYL NITRITE INHALANTS, 1 10-ML SYRINGE WITH 22-GAUGE NEEDLE, 1 60-ML SYRINGE, 1 20-GAUGE NEEDLE
N-asetilsistein	Parasetamol Karbontetraklorür Diğer hepatotoksinler	Türkiye'de oral ve intravenöz preparatları vardır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında bir erişkin için total doz şeklinde bulunabilir.  Bir erişkin için oral tedavi 16 kutu İntravenöz tedavi 8 kutu	1. Acetylcystein 600 Tram 600 mg 10 eff. Tablet (Adeka) 2. Asist amp 300 mg % 10, 10 amp paket (Hüsnü Arsan)

Glukagon	Beta blokerler Kalsiyum kanal blokerleri Hipoglisemi Hipoglisemik ajanlar	İkinci veya 3. basamak sağlık kuruluşları ile İlaç ve Zehir Danışma Merkezlerinde bulunmalıdır. 1mg'lık viallerden 50 adet bulundurulmalıdır. Türkiye'de mevcuttur.	Glucagen hypo kit flacon 1mg/ml Glucagon HCL (Novo Nordisk)
Botulinum Equine Trivalent Antitoxin (Types A, B ve E)	Botulismus	İlaç ve Zehir Danışma Merkezleri ile her bölgede bir Sağlık Müdürlüğünde bulunmalıdır.	BOTULISM EQUINE TRIVALENT ANTITOXIN (types A, B, and E) 10 mL multidose vials containing the following: Type A - 7500 International Units (IU), equivalent to 2381 US units; Type B - 5500 IU, equivalent to 1839 US units; Type E - 8500 IU, equivalent to 8500 US units. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (the phone # is 404-639-3311; after hours 404-639-2888). An experimental trivalent antitoxin is available through the U.S. military.
Yılan Antivenomu	Yılan ısırması	Türkiye'de vipera (engerek) yılanı zehirlenmelerine rastlandığından aşağıdaki V. Ammodytes (Boynuzlu engerek) V. Barani (Baran engereği) V. Kaznakovi (Kafkas engereği) V. Lebetina (Koca engerek) V. Pontica (Çoruh engereği) V. Raddei (Ağrı engereği) V. Ursini (Küçük engerek) V. Wagneri (Vagner engereği) V. Xantia (Şeritli engerek) Türlere etkili polivalan yılan antivenomu bulundurulmalıdır	Pasteur Merieux Connaught Serums and Vaccins Siege Social 58, Avenue Leclerc 69007 Lyon FRANCE Telephone: 33-4-37370100 Fax:33-4-3737-773 Telex:900 266 MERIX LYON PRODUCT: Ipser Europe Pasteur - V. ammodytes, V. aspis, V. berus, V. ursinii B. Chiron Behring GmbH & Co P.O. Box 16 30 35006 Marburg GERMANY Tel: 49 6421-39-4147 Fax: 49 6421-39-4095 PRODUCT: Europe - V. ammodytes, V. aspis, V. berus, V. lebetina, V. xanthina C. Instituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano - "Sclavao" Via Darwin 20, Milan, ITALY Tel: 3928356163 PRODUCT: Antiviperin - V. ammodytes D. Institute for Immunology Rockefellerova 2 Zagreb, YUGOSLAVIA PRODUCT: Antiviperinum - V. ammodytes, V. aspic, V. berus E. Institute of Epidemiology and Microbiology Sofia, BULGARIA PRODUCT: Antivenin - V. ammodytes F. Protherics Inc 1207 17th Ave S, Suite 103 Nashville, TN, USA Tel: 615-327-1027 Fax: 615-320-1212 PRODUCT: ViperaTab (TM): Vipera aspis, V beru, V ammodytes Institut Serotherapique et Vaccinal Suisse Case Postale 2707 3001 Berne Switzerland Tel: 4131344111 Fax: 4131342808 PRODUCT Serum Antivenimeux Berna - Vipera ammodytes, V. berus, V. aspis
Kara dul örümcek antivenomu	Black widow spider	Özellikle yaz aylarında Akdeniz Bölgesinde sık görülen ısırmalara karşı kullanılmaktadır. ABD'de yapılan çalışmada stoku önerilmemekle birlikte endemik bölgelerde 1 vial bulundurulabilir denmektedir.	1. Inst. of Immunology Rockefellerova 2,P.O.Box 26641000 ZagrebCroatiaTel:+385-1-4684500, Fax:+385-1-4684303, Telex:21864VACCHR 2. MSD19486-0004 West Point, Pennsylvania USA Tel:+1-800-396-6250, Fax:+1-800-637-2568 Homepage: www.merck.com
Piridoksın	İzoniazid	Tüberkülozun yaygınlaşması nedeniyle izoniazid zehirlenmesi görülme sıklığı artmıştır. 2. ve 3. basamak sağlık kuruluşlarında toplam 20 g'lık stok bulunmalıdır.	100 mg/ml enjeksiyonluk solüsyonlarda

## KAYNAKLAR

- Yaylacı S., Zehirlenmeler, İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No: 32 • Aralık 2002; s. 147-152
- Marino P. Pharmaceutical toxins and antidotes. In: Marino P, ed, The ICU Book. 2nd ed, Williams and Wilkins, 1998: 821-47.
- Krenzelok E P New developments in the therapy of intoxications. Toxicol Letters 2002; 127: 299-305.
- Birnbauer D. Poisoning and ingestions. In: Bongard FS and Sue DY, eds. Current Critical Care Diagnosis and Treatment , 2nd ed, NY, The McGraw-Hill Companies, 2002: 829-64.
- Kearney TE. Therapeutic drugs and antidotes. In: Olson KR, ed. Poisoning and Drug Overdose. 3rd ed, Connecticut, Appleton and Lange, 1999: 333-40.
- Woo O F. Specific poisons and drugs: Diagnosis and treatment. in: Olson KR, ed. Poisoning and Drug Overdose. 3rd edition, Connecticut, Appleton and Lange, 1999: 106-7.
- Demirkıran O, Zehirlenmeler, İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İç Hastalıklarında Aciller, Sempozyum Dizisi No: 29 • Mart 2002; s. 109-139
- Olguner Ç, Zehirlenen Hastaya Yaklaşım: Antidotlar ve Kullanım İlkeleri, T Klin Farmakoloji 42 2003, 1
- Prof. Dr. Nevin VURAL, Ankara Üniversitesi Yayınları No: 56
- Prof. Dr. Nevin VURAL, Ankara Üniversitesi Yayınları No: 73
- Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 1: general management. Arch Dis Child 2002; 87:392-6.
- Timbrell J. Introduction to toxicology. 3rd ed. New York: Informa Healthcare, 2009.
- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 12. Basım. Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2009; 127-31.
- Bateman N, Marrs TC. Antidotal studies. In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T (eds). General and applied toxicology. 2nd ed. New York: Grove's Dictionaries, 2000; 425-37.
- Haines JA, Jacobsen D, Meredith T, Garbino JP. International programme on chemical safety-antidotes project. Clin Tox 1997; 35:125-6.
- Ries NL, Dart RC. New developments in antidotes. Med Clin North Am 2005; 89:1379-97.
- Özcan N. Ulusal zehir danışma merkezi ve vaka başvurularının değerlendirilmesi. 7. Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi, 30 Mayıs-1 Haziran 2009, Bildiri Özetleri Kitabı, s: 21, Erişim adresi: <http://www.turktox.org.tr/kongre2009/kongre\_kitapcigi-OZETLER.pdf>
- Ulusal Zehir Danışma Merkezi. Erişim Tarihi: 09.08.2009. Erişim Adresi: <http://uzem.rshm.gov.tr/index.php/uzemhakkında.html>
- Garbino JP, Haines JA, Jacobsen D, Meredith T. Evaluation of antidotes: activities of the international programme on chemical safety. Clin Tox 1997; 35:333-43.
- Kearney TE. Charcoal, activated. In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 811-3.
- TFD. Erişim Tarihi: 01.12.2012. Erişim Adresi: [http://www.tfd.gov.tr/klinik\\_toksikoloji/e-bulten.html](http://www.tfd.gov.tr/klinik_toksikoloji/e-bulten.html).
- Larsen CL, Cummings DM. Oral poisonings: guidelines for initial evaluation and treatment. Am Fam Physician 1998; 57:85-92.
- Baydar T, Palabıyık S., Girgin G., Antidot: kavramlar ve sınıflamalar, Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41:105-112
- Kearney TE. Acetylcysteine (N-Acetylcysteine [NAC]). In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 767-71.
- Greene SL, Dargan PI, Jones LA. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. Postgrad Med J 2005; 81:204-16.
- Şahin G, Ündeğer Ü, Karakılıç E, Tekşam Ö. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların toksikolojisi: erişkin ve çocukluk çağı zehirlenmeleri ve tedavi yaklaşımları
- Kosnett MJ. BAL (dimercaprol). In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 784-6
- Kalia K, Flora SJS. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. J Occup Health 2005; 47:1-21.
- Irons DL. Deferoxamine. In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 823-4.
- Betten DP, Vohra RB, Cook MD, Matteucci MJ, Clark RF. Antidote use in critically ill poisoned patient. J Intensive Care Med 2006; 21:255-77.
- Baranwal AK, Singhi SC. Acute iron poisoning: management guidelines. Indian Pediatr 2003; 40:534-40.
- Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. Curr Med Chem 2005; 12: 2771-94.
- Munro R, Capell HA. Penicillamine. Br J Rheumatol 1997; 36:104-9.
- Kosnett MJ. Succimer (DMSA). In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 978-80.
- Miller AL. Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. Altern Med Rev 1998; 3:199-207.
- Kearney TE. Ethanol. In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 852-4.
- Scalley RD, Ferguson DR, Piccaro JC, Smart ML, Archie TE. Treatment of ethylene glycol poisoning. Am Fam Physician 2002; 66:807-12.
- Jones A. Recent advances in the management of poisoning. Ther Drug Monit 2002; 24:150-5.
- Kearney TE. Fomepizole (4-Methylpyrazole, 4-MP). In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 859-61.
- Krenzelok EP. New developments in the therapy of intoxications. Toxicol Lett 2002; 127:299-305.
- Geller RJ. Pralidoxime (2-PAM) and other oximes. In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 959-61.
- Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. Q J Med 2002; 95:275-83.
- Rotenberg JS, Newmark J. Nerve agent attacks on children: diagnosis and management. Pediatrics 2003; 112:648-58.
- Garza F. Methylene blue. In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 5th ed. California: McGraw-Hill's, 2006; 902-4.
- Weger NP. Treatment of cyanide poisoning with 4-dimethylaminophenol (4-DMAP)-experimental and clinical overview. Fund Appl Toxicol 1983; 3:387-96.
- Lapostolle F, Borron S, Verdier C, Taboulet P, Guerrier G, Adnet F, et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first line therapy in digitalis poisoning. Crit Care Med 2008; 36:3014-8.
- Thacker D, Sharma J. Digoxin toxicity. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46:276-9.
- Albert, A.; Selective Toxicity. The Chemical Basis of Therapy. 6 th. Ed. John Wiley and Sons, New York (1979).
- Ames B. N., et al; Methods for detecting carcinogens and mutagens with the salmonella /mammalian-microsome mutagenicity test. Mutation Research, 31, 347-364, (1975).
- Arena, J.M.; Poisoning, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, USA 4 th. Ed. (1979).
- Auerbach, R., Rugowski, J.A.; Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide, and bromolysergic Acid in the Hauster Science. 158 (No 3798) 265-267 (1967).
- Boyland, E., Goulding, R.; Modern Trends in Toxicology-2. Butterworths. (1974).

- Cairns, J.; Cancer: Science and Society. W.H. Ereeman and Company. San Francisco (1978).
- Casarett, L.J., Doull, J.; Toxicology: The Basic Science of Poisons. Macmillan Publishing Co., Inc. New York (1975).
- Doull, J., Klaassen, Amdur.; Casarett and Doulls Toxicology 2 nd. Ed. Macmillan Publishing Co., Inc. New York (1980).
- Dubois, K.P., Geiling, E.M.K.; Textboolt of Toxicology. Oxford University Press, Inc. USA (1958).
- Goldstein, A., Aronow, L., Kalman, S.M.; Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology 2 nd. Ed. Wdey and Sons, Inc. NewYork. London, Sydney, Toronto (1974).
- Graf, E., Preuss, R. Fr.; Gadamers Lehrbuch der Chemischen Toxicologie und Anleitung zur Ausmittlung der Gifte 3 th. Ed. Band I /IVandenhoeck & Ruprecht in Göttingen (1969).
- Güley, M., Vural, N.; Toksikoloji, A.Ü. Eczacılık Fak. Yayınları No: 48 Ankara (1978).
- Hodgson, E., Guthrie, F.E.; Introduction to Biochemical Toxicology. Blackvell Scientific Publications, Oxford (1980).
- Kayaalp, S.O.; Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.2. baskı, Növe Matbaası Ankara (1981).
- Kaye, S.; Handbook of Emergency Toxicology. Charles, C. Thornas, Publisher, Springfield, 2 nd. Ed. (1961).
- Loomis, T.A.; Essentials of Toxicology. Lea & Febiger, Philadelplia (1974).
- Matthew, H., Lawson, A.A.H.; Treatment of Common Acute Poisoning. 3 th. Ed. Churchdl Livingstone. Edinburgh. London and New York (1975).
- Moeschlin, S.; Klinik undTherapie der Vergiftungen. 5 th. Ed.Georg Thie Yerlag Stuttgart (1972).
- National Poison Center Network Advisory Board: A Source Book For Regional and Satellite Poison Centers (USA).
- Novvach, A., Dietze, I., Heitschel, J.; Leitfaden der Toxieologiseh -Chemischen Analyse. Verlag Theodor Steinkopff Dresden (1968).
- Thienes, C. H., Haley, T.; Clinical Toxieology Lea and Febiger. Philadelphia, 5 th. Ed. (1972).
- Türkiye Sağlık İstatistik Yıllığı 1979-1981, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Yayınları, Ankara (1983).
- Vural, N.; Ankara havasında ve sigara dumanında benzo (a) piren ile benz(a) antrasen, piren ve antrasenin spektrofluorimetrik metotla tayini (Doçentlik tezi). Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Ankara (1973).
- Wattenberg, L. W.; Inhibitors of chemical carcinogens. J. Environ. Pathology and Toxicology 3: 35-52 (1980).
- Wynder, E.L.; The environment and cancer prevention. J. Environ. Pathology and Toxieology. 3: 171-192 (1980).





