

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE ÖZKIYIM AMAÇLI İLAÇ ALMA ŞİKAYETİYLE  
BAŞVURAN HASTALARDA GÖRÜLEN ELEKTROLİT  
BOZUKLUKLARI**

**Dr. Sercan EROĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

ANKARA  
2013

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE ÖZKIYIM AMAÇLI İLAÇ ALMA ŞİKAYETİYLE  
BAŞVURAN HASTALARDA GÖRÜLEN ELEKTROLİT  
BOZUKLUKLARI**

**Dr. Sercan EROĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mehmet Mahir ÖZMEN**

**ANKARA**  
**2013**

## TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmada verdiği fikirler ve gösterdiği destek ile, akademik olarak ufkumu açan, kendisi ile çalışmaktan ve tanışmaktan büyük onur duyduğum eski anabilimdalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet Mahir Özmen'e,

İş hayatında hem çok çalışıp, hem çok başarılı olan, aynı zamanda çok etik davranıp herkes tarafından çok sevilen anabilimdalı başkanımız Doç. Dr. Mine Durusu Tanrıöver'e

Bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde bana en büyük desteği sağlayan, uzmanlık eğitimim boyunca ablalığını esirgemeyen Doç. Dr. Nalan Metin Aksu'ya,

En zor zamanlarımda yanımda olan, bana özverinin ve çalışkanlığının ne anlama geldiğini öğreten Doç. Dr. Meltem Akkaş'a,

Asistanlığım süresinde birlikte çalışma olanağı bulduğum Uzm. Dr. M. Mahir Kunt, Uzm. Dr. Bülent Erbil ve Uzm. Dr. M. Ali Karaca'ya,

Asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan kıdemlilerim Uzm. Dr. M. Doğan İşcanlı, Uzm. Dr. Engin Çetinkaya, Uzm. Dr. M. Çağrı Sayılır ve Uzm. Dr. Deniz Aldemir'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, Acil Servis çalışanlarına, hemşire arkadaşlarıma,

Üzerimdeki emeklerini tartışamayacağım bölüm sekreterlerimiz Nihal Sipahioğlu ve Şentürk Morkoç'a,

Hayatımdaki varlığının değerini ölçemeyeceğim, bana güç veren sevgili eşim Rüya Eroğlu'na ve kızım Betül Sena Eroğlu'na,

Son olarak, beni bu günlere getiren Babam'a, Annem'e ve Kardeşlerime, içtenlikle teşekkür ederim.

## ÖZET

**EROĞLU S. Acil servise özkıyım amaçlı ilaç alma şikayetiyle başvuran hastalarda görülen elektrolit bozuklukları. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013**

Zehirlenme, acil servislere (AS) başvuran hastalar arasında önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Zehirlenmeye yönelik ilaç spesifik tedavi yaklaşım kılavuzlarında kan elektrolit değerlerinin rutin tetkik edilmesi önerilmektedir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servisine 1 Ocak 2005 ile 1 Şubat 2013 tarihleri arasında başvuran yüksek doz ilaç zehirlenmesi tanısı alan 18 yaş ve üzeri hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri ve tetkik edilen kan değerleri kaydedildi. Çalışmaya alınan 323 hastanın yaş ortalaması 27 (18-72 arası) yıl olarak belirlendi. Hastaların, 67'si erkek (%20.7), 256'sı kadındı (%79.3). En az başvuru şubat ayında iken en sık başvuru nisan ayındaydı. Hastaların % 77,1'inin günlük önerilen dozun üzerinde ilaç aldığı belirlendi. Alınan ilaçların sıralamasında % 21,1 ile nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar en sık iken onu % 20,5 ile parasetamol, %17,7 ile selektif serotonin geri alım inhibitörü, % 15,5 ile trisiklik antidepresan izlemekteydi. Bu ilaçların toksik dozdaki alımları ile kan  $Na^+$ ,  $K^+$ , BUN, kreatin, AST, ALT, İNR, kardiyak enzimler ve kan gazı değerleri arasındaki ilişki incelendi. Sonuçta sadece yüksek doz NSAİİ alımı ile  $Na^+$  değerlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu çalışma ile yüksek dozda ilaç alımı ile oluşan zehirlenme vakalarında, tetkikler planlanırken tetkiklerin ilaca spesifik düşünerek sınırlandırılmasını önermekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** elektrolit, yüksek doz ilaç alımı, NSAİİ, trisiklik antidepresan, parasetamol, selektif serotonin geri alım inhibitörü

## ABSTACT

**EROĞLU S. Electrolyte disturbances in patients who have arrival complaint of suicide by taking drugs/medications to emergency department. Hacettepe University Faculty of Medicine, Emergency Medicine Thesis. ANKARA, 2013**

Intoxication cases are considered one of the most important causes of morbidity and mortality among the patients admitting to emergency departments. Evaluation of blood electrolyte levels is recommended in drug specific treatment guidelines in intoxication cases. In this study the files of patients above 18 years old who were diagnosed drug intoxication in Hacettepe University Faculty of Medicine Adult Emergency Department. between 1st January 2005 and 1st February 2013 were retrospectively evaluated. Demographic profiles and blood test results of the patients were recorded. There were 323 patients and the median age was 27 (18-72) years. Sixty seven (20.7%) patients were male and 256 (79.2%) were female. While the most admission month was April, the least was February. It has been detected that 77.1% of patients have taken more than the daily recommended dose. As we compare the drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) were the first with 21.1%; paracetamols were second with 20.5%; selective serotonin reuptake inhibitors were third with 17.7% and tricyclic antidepressants were fourth with 15.5% ratio. The relations between toxic dose intake of these drugs and blood sodium, potassium, BUN, creatine, AST, ALT, INR, cardiac markers and blood gas analyses were investigated. Only relation between serum sodium levels and intake of toxic dose of NSAID's have been found statistically significant. As a result of this study we suggest that blood testing in high dose of intoxication cases must be planned specific to the drug.

Key words: electrolyte, drug overdose, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, tricyclic antidepressants, paracetamol, selective serotonin reuptake inhibitors

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Zehirlenmiş Hastaya İlk Yaklaşım	2
2.2 Toksidromlar ve Antidotlar	3
2.3 Toksikolojik Tarama	5
2.4 Dekontaminasyon	6
2.5 Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar	8
2.5.1 Farmakoloji ve Farmakokinetik	8
2.5.2 Klinik Belirtiler	9
2.5.3 Tanı	9
2.5.4 Tedavi	10
2.6 Parasetamol	10
2.6.1 Klinik	11
2.6.2 Tedavi	13
2.7 Trisiklik Antidepresan	17
2.7.1 Farmakokinetik	18
2.7.2 Klinik Özellikler	19
2.7.3 Tanı	20

2.7.4 Tedavi	21
2.8 Selektif Serotonin Geri alım İnhibitörü	24
2.9 Elektrolitler	26
2.9.1 Sodyum	26
2.9.1.1 Hiponatremi	26
2.9.1.1.1 Patofizyoloji	27
2.9.1.1.2 Tanı	27
2.9.1.1.2.1 Hipertonik Hipernatremi	29
2.9.1.1.2.2 İzotonik Hipernatremi	29
2.9.1.1.2.3 Hipotonik Hipernatremi	29
2.9.1.1.3 Tedavi	30
2.9.1.2 Hipernatremi	31
2.9.2 Potasyum	33
2.9.2.1 Hipokalemi	33
2.9.2.2 Hiperkalemi	35
3. Yöntem ve Gereç	37
3.1 İstatistiksel Yöntem	38
3.2 Araştırmaya Alma Kriterleri	38
4 Bulgular	40
5 Tartışma	48
6 Sonuçlar	56
7 Öneriler	58
8 Kaynaklar	59

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADH	Antidiüretik Hormon
AK	Aktif Kömür
AKG	Arteriyel Kan Gazı
ALP	Alkale Fosfataz
ALT	Alanin Transaminaz
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	Aspartat Transaminaz
BUN	Kan Üre Azotu
CK-MB	Kreatin Kinaz MB
COX	Siklooksijenaz
EKG	Elektrokardiyografi
FDA	Food and Drug Administration
GGT	Gama Glutamil Transferaz
Gi	Gastrointestinal
GÜS	Genito Üriner Sistem
HCO <sub>3</sub>	Bikarbonat
İNR	Uluslararası normalize oran
İV	İntravenöz
K <sup>+</sup>	Potasyum
KC	Karaciğer
Kr	Kreatinin
KE	Kardiyak Enzim
MG	Miyoglobin
Na <sup>+</sup>	Sodyum



NaHCO <sub>3</sub>	Sodyum Bikarbonat
NAS	N-Asetil Sistein
NG	Nazogastrik
NSAİİ	Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaç
P.O.	Perioral
pH	Potansiyel hidrojen
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSGİ	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	Santral Sinir Sistemi
T.Bil	Total Bilirübin
Trop. T	Troponin T
TSA	Trisiklik Antidepresan

## ŞEKİLLER

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa
Şekil 2.5.1	Yüksek doz parasetamol tedavi şeması	14
Şekil 2.5.2	Rumark-Matthew Nomagramı	16
Şekil 2.6.1	TSA zehirlenmesi olan ve olmayan EKG	21
Şekil 2.7.2	TSA zehirlenmesi yönetim şeması	13
Şekil 4.1	Hastaların cinsiyete göre dağılımı	40
Şekil 4.2	Hastaların yıllara göre dağılımı	41
Şekil 4.3	Hastaların aylara göre dağılımı	41

## TABLULAR

<b>Tablo No</b>	<b>Tablo Adı</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 2.1	Yaygın Kullanılan Toksidromlar	4
Tablo 2.5.1	Yüksek doz parasetamol zehirlenmesinde NAS tedavisi	16
Tablo 2.6.1	TSA'ların SSS üzerine etkileri	20
Tablo 2.9.1.1.1	Hiponatreminin Nedenleri	28
Tablo 2.9.1.2.1	Hipernatremi Nedenleri	32
Tablo 2.9.2.1	Hipokaleminin Nedenleri	34
Tablo 2.9.2.2.1	Hiperkalemi Nedenleri	36
Tablo 2.9.2.2.2	Hiperkalemi İle İlişkili EKG Değişiklikleri	37
Tablo 3.1	Normal aralık kabul edilen laboratuvar değerleri	39
Tablo 4.1	Alınan İlaç Sıklıkları	42
Tablo 4.2	NSAİİ alanlarda biyokimya değerleri	43
Tablo 4.3	NSAİİ alanlarda Kanama Zamanı değerleri	43
Tablo 4.4	NSAİİ alanlarda AKG değerleri	43
Tablo 4.5	Parasetamol alanlarda biyokimya değerleri	44
Tablo 4.6	Parasetamol alanlarda Kanama zamanı değerleri	44
Tablo 4.7	Parasetamol alanlarda kardiyak enzim düzeyleri	45
Tablo 4.8	SSGİ alanlarda biyokimya değerleri	45

Tablo 4.9	SSGİ alanlarda AKG değerleri	46
Tablo 4.10	SSGİ alanlarda Kanama zamanı değerleri	46
Tablo 4.11	TSA alanlarda biyokimya değerleri	46
Tablo 4.12	TSA alanlarda Kanama zamanı değerleri	47
Tablo 4.13	TSA alanlarda AKG değerleri	47
Tablo 4.14	TSA alanlarda kardiyak enzim düzeyleri	47

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçlar ve kimyasal maddeler belirli bir miktarın üzerinde alındığı zaman zehirlenmeye neden olur. Zehirlenmeler, zehirli maddenin, kazayla veya intihar amacıyla alınmasına, sanayide çalışanların zehirli madde ile sürekli temas etmesine ve tıpta önerilen ilacın devamlı kullanılmasına bağlı olarak meydana gelebilir. Kazayla oluşan zehirlenmeler, evlerde ve daha çok çocuklarda görülür.

Zehirli madde genellikle ağız yoluyla alınır ve akut bir tablo ile kendini gösterir. Ağızdan alınan zehirli maddelerin yaklaşık yarısını ilaçlar, diğerlerini temizlik maddeleri, kozmetikler ve petrol deriveleri oluşturur. Zehirlenme acil servislere (AS) başvuran hastalar arasında önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir.

Yüksek dozda ilaç alımı, tüm dünyada zehirlenmeler arasında en yaygın neden olarak yerini korumaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bir yılda yaklaşık 2-5 milyon yüksek dozda ilaç alımı hastası görülmektedir [1]. Hastalar, düzenli aldıkları ve doktorları tarafından önerilen trisiklik antidepressanın (TSA) yüksek dozda alındığında öldürücü olabileceğini, ya da antihistaminiklerin daha az öldürücü olabileceğini bilemeyebilirler. Burada doktorların -daha ilaçlar reçete edilirken özkıym riskinin belirlenmeye çalışılması konusundaki- rolü çok önemlidir. Bu grup hastanın, yüksek ilaç dozuna bağlı sorunlar dışında, intihar girişiminde bulunmayla sonuçlanmış süreci gözden kaçırılmamalı, hekimin adli kayıtlarla ilgili rolüne önem verilmelidir [2].

Zehirlenmelerde meydana gelen ciddi bozukluklar birçok vakada, zamanında ve uygun tedavi ile tamamen düzelmektedir. Bazılarında ise kalıcı sekellerle, yeterli tedavi edilmeyen vakalarda ise çoğunlukla ölümlerle sonuçlanmaktadır.

Bütün bu bilgiler ışığında AS'lerdeki zehirlenme vakaları, hem gençlerde sık görülmesi, hem de hastaların çoğunun doğru yaklaşımla tamamen iyileşme göstermesi nedeniyle güncelliğini ve önemini hala korumaktadır.

Biz bu çalışmada, AS'e başvuran özkıyım amaçlı ilaç alan zehirlenme vakalarındaki elektrolit bozukluklarının tiplerini ve bu elektrolit bozukluklarının, alınan ilaçlarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. Genel bilgiler**

Zehirlenme, bir maddenin organizmanın herhangi bir sisteminin işleyişini olumsuz yönde etkilemesiyle meydana gelir. Hücre fonksiyonlarını değiştirebilir veya bozabilir, organ fonksiyonlarını değiştirebilir, diğer maddelerin organizmaya alımını, atılımını veya transportunu etkileyebilir. Mesleki, çevresel, eğlence amaçlı veya tıbbi kökenli olabilir. Zehirli madde inhalasyon, insuflasyon, yutma, kutanöz, müköz membranlar gibi yollarla alınabilir.

Bölgesel zehir kontrol merkezleri zehirlenmiş hastaların yönetiminde yardımcı bir unsurdur. Bu merkezde çalışan personel olası toksinlerin yönetimi ve atılımı konusunda geniş kaynaklara sahiptir. Ayrıca bu konuda eğitilmiş ve uzman kişileri barındırırlar. Toksik maruziyetten şüphelenilen ve ayrıntılı değerlendirme gerektiren durumlarda bu merkezlere danışılarak uygun tanı ve tedavi hizmetinin verilmesi sağlanabilir [3].

### **2.1 Zehirlenmiş hastaya ilk yaklaşım**

Zehirlenmiş hastanın tedavisinde öncelik kardiyopulmoner fonksiyonların değerlendirilmesi ve stabilizasyonudur. Hava yolu, solunum, kan basıncı, kalp hızı stabilize edildikten sonra sıcaklık, oksijen değeri, hipoglisemi gibi anormal durumlara yönelilmelidir. İlk stabilizasyon sonrası bir yandan fizik muayene ve ayrıntılı anamnez sağlanırken diğer yandan da spesifik antidot tedavisi düşünülmelidir. Hipoglisemi, değişmiş mental durum ve nöbetle gelen her hastada düşünülmelidir [4]. Naloksan, solunum

depresyonu olan hastaya hava yolu güvenliği sağlanana kadar uygulanabilir. Pozitif bir cevap entübasyon ihtiyacını ortadan kaldırır. Flumazenil tanımlanmamış yüksek doz ilaç alan hastalarda endike değildir. Kronik benzodiazepin kullanan hastalarda flumazenil, şiddetli çekilme sendromlarına neden olabilir. TSA veya başka nöbete neden olabilecek ilaç alan hastalarda flumazenil nöbeti tetikleyebilir. Miyozis, naloksan uygulanmasının tek endikasyonu olmamalıdır, çünkü miyozise neden olabilecek birçok başka ilaç vardır. Ayrıca bazı opioidler pupil çapında değişikliğe neden olmazlar (örn. meperidin, propoksifen) [5].

Fizik muayene (FM) için zehirlenmiş hasta tamamen soyulmalıdır. Hastane personeline zarar verebilecek toksin maruziyeti olan hastada, uygun korunma ve dekontaminasyon sağlanmalıdır. Hastanın genel görünümü değerlendirilmeli, ajitasyon, konfüzyon ve uykuya eğilime dikkat edilmelidir. Cilt siyanoz, kızarıklık, terleme veya kuruluk, yaralanma ve enjeksiyon izi açısından incelenmelidir. Artmış tükürük veya kuruluk açısından orofarens dikkatli incelenmeli, artmış bronkore veya hışıltı için akciğer, ritim için kalp oskulte edilmelidir. Hastadan veya elbiselerinden alınan koku tanı açısından ipucu sağlayabilir.

## **2.2 Toksidromlar ve Antidotlar**

'Toksidrom' terimi, belirli toksinlerin oluşturduğu bulgu ve semptomların gruplar halinde tanımlanmış halidir. Bu semptomlar genellikle yaşamsal belirtiler ve klinik olarak belirgin uç organ hasarının kombinasyonu olarak en iyi şekilde tanımlanır. Klinik olarak yararlı olduğu kanıtlanmış belirtiler; santral sinir sistemi (SSS) (bilinç durumu), oftalmik sistem (pupil çapı), gastrointestinal (Gİ) sistem (peristaltizm), dermatolojik sistem (cilt kuruluğu, terleme vb), müköz membranlar (nemlilik, kuruluk vb) ve genitoüriner sistem (GÜS) (üriner retansiyon, idrar inkontinansı vb) bulgularıdır. Tablo 2.1 önemli toksidromları içermektedir.

**Tablo 2.1 Yaygın Kullanılan Toksidromlar**

Toksidrom	Örnek Ajanlar	En Sık Bulgular	Ek Semptom ve Bulgular	Olası Girişimler
Opioid	Eroin Morfin Oksikodon	Santral sinir sistemi depresyonu, myozis,	Hipotermi, bradikardi. Ölüm, solunum arresti ve akut akciğer hasarına bağlı gelişebilir.	Solunum desteği veya nalokson
Sempatomimetik	Kokain Amfetamin	Psikomotor ajitasyon, midriazis, terleme, taşikardi, hipertansiyon, hipertermi	Nöbet, rabdomyoliz, miyokard infarktüsü. Ölüm; nöbet, kardiyak arrest ve hipertermiye bağlı gelişebilir.	Soğutma, benzodiazepinlerle sedasyon, hidrasyon
Kolinergik	Organofosfatlı insektisitler Karbamatlı insektisitler	Muskarinik etkiler (salivasyon, lakrimasyon, terleme, bulantı, kusma, idrar yapma, defekasyon, bronkore) Nikotinik etkiler (kas fasikülasyonları ve güçsüzlük)	Bradikardi, miyozis / midriazis, nöbet, solunum yetmezliği, paralizisi. Ölüm; paralizisi, bronkore ve nöbetlere bağlı solunum arresti nedeniyle gelişebilir.	Hava yolunun korunması ve solunum desteği, atropin, pralidoksim
Antikolinergik	Skopolamin Atropin	Bilinç değişikliği, midriazis, kuru kızamık cilt, idrar retansiyonu, azalmış barsak sesleri, hipertermi, kuru muköz membranlar	Nöbet, disritmi, rabdomyoliz. Ölüm, hipertermi ve disritmi nedeniyle gelişebilir.	Fizostigmin (eğer uygunsa), benzodiazepinlerle sedasyon, soğutma, destek tedavi
Salisilat	Aspirin Keklik üzümü yağı	Bilinç değişikliği, respiratuvar alkaloz, metabolik asidoz, tinnitus, hiperpne, taşikardi, terleme, bulantı, kusma	Düşük dereceli ateş, ketonuri. Ölüm, akut akciğer hasarı ve beyin ödemine bağlı gelişebilir.	Çoklu doz aktif kömür, potasyum replasmanı ile idrar alkalinizasyonu, hemodiyaliz
Sedatif hipnotik	Barbitüratlar Benzodiazepinler	Bilinçte kötüleşme, konuşmada bozulma, ataksi	Stupordan komaya, solunum depresyonu, apne, bradikardi	Solunum desteği
Hipoglisemik	Sülfonilüreler İnsülin	Bilinç değişikliği, terleme, taşikardi, hipertansiyon	Paralizi, konuşmada bozulma, tuhaf davranışlar, nöbet. Ölüm, nöbetlere ve değişken davranışlara bağlı gelişebilir.	Glukoz içeren İV solüsyonlar, mümkünse oral yoldan besleme, sık kan şekeri ölçümü, oktreotid
Halüsinojenik	Fensiklidin Lizerjik asit dietilamid Psilosibin Meskalin	Halüsinasyonlar, disfori, anksiyete	Hipertermi, midriasis, bulantı, semptomimetik semptomlar	Genellikle destek tedavi
Serotonin	SSGI'leri Maperidin Çeşitli ilaç etkileşimleri:	Bilinç değişikliği, artmış kas tonusu, hiperrefleksi, hipertermi	Tüm vücutta aralıklı tremor. Ölüm hipertermiye bağlı gelişebilir.	Soğutma, benzodiazepinlerle sedasyon, destek tedavi, siproheptadinin



Dekstrometorfan,  
monoamin  
oksidaz inhibitörleri,  
trisiklik  
antidepresanlar,  
diğer SSGİler ve  
amfetaminler

teorik yararı var

Ekstrapiramidal	Haloperidol Fenotiazinler Risperidon Olanzapin	Distoni, tortikollis, tremor, kas rijiditesi	Koreateto, hiperrefleksi, nöbetler	Difenhidramin Benzotropin Benzodiazepinler
-----------------	---	---	---------------------------------------	--

Kısaltma: SSGİ = Selektif serotonin geri alım inhibitörü.

### 2.3 Toksikolojik Tarama

Kan ve/veya idrar aracılığıyla yapılan toksikolojik tarama testleri, çoğu hastanın değerlendirmesini ve yönetilmesini önemli oranda etkilemez. Diğer yandan, serum düzeyinin hastanın tedavisini ve yönetimini etkilediği toksinlerde bulunmaktadır. İlaç düzeyinin ölçülemediği tarama testlerinde test sonuçları hastanın semptomlarıyla bağdaşmayabilir. İdrar tarama testlerinde pozitif sonuç çoğu maddeye karşı alınabilir; çünkü kullanılan maddenin ne kadar uzun süreden beri kullanıldığına bağlı olarak miktarı, vücut sıvılarında günler veya haftalar boyunca ölçülebilir. Ayrıca ilaçlar arasındaki çapraz reaksiyonlara bağlı yanlış pozitif sonuçlar alınabilir[3].

Elektrolit düzeyleri,  $\text{HCO}_3$  düzeyine bağlı metabolik asidozun belirlenmesinde yardımcıdır. Açıklanamayan ve dirençli metabolik asidoz varlığında oksalat kristalleri için (etilen glikol zehirlenmesi gösterir) idrar tetkiki, serumda salisilat, metanol ve etilen glikol düzeyleri ölçülmelidir. Metanolun veya etilen glikolun, metabolizması sonrasında asit ortaya çıkarken, aspirinin düzensiz ve yavaş emiliminden dolayı da metabolik asidoz geç ortaya çıkabilir. Bu yüzden normal arteriyel kan gazı (AKG) veya elektrolit seviyesi metabolik asidozu dışlamaz. Methemoglobinemi veya karboksihemoglobin varlığında nabız oksimetresi ile yanıltıcı olarak düşük ölçülen durumları doğrulamak için AKG kullanılır.

## 2.4 Dekontaminasyon

Gastrik dekontaminasyon, bilinmeyen ilaçlarla zehirlenen hastaların klinik durumlarını nadiren etkiler ve rutin kullanımı önerilmez [6, 7]. Aktif kömür (AK) ile dekontaminasyonun, yüksek dozda bilinmeyen ilaç alımlarında veya spesifik zehirlenmelerde, hastaların klinik durumunun iyileşmesi üzerindeki etkisi kanıtlanmamıştır [5]. Sadece belirli bazı ilaç gruplarında ve yüksek dozda ilaç aldığı belirlenen, destek tedavi ihtiyacı olan ve ilk 1 saat içinde gelmiş olan bazı hastalarda uygulanması düşünülebilir. Bu ilaç grupları beta blokörleri, kalsiyum kanal blokörleri, ve TSA'ları içermektedir. [8, 9]. Bir çalışmada zehir kontrol merkezinin 3 yıllık gözleminde, başvuran hastaların hemen hemen hepsinin AK'ü ilk 1 saatten sonra aldığı ortaya çıkmıştır [10].

AK uygulanacaksa 50 gr oral solüsyon genellikle yeterli olmaktadır. AK uygulamanın net endikasyonu; hava yolu korunmuş bir hastada, AK'e bağlanma özelliği olan veya bilinmeyen bir ilacın yakın zamanda alınmış olmasıdır. AK'e sınırlı olarak bağlandığı bilinen izole ilaç veya madde alımlarında (demir, lityum, kurşun, hidrokarbonlar, toksik alkoller) uygulama endikasyonu yoktur.

Tekrarlayan dozlarda AK uygulamasındaki amaç alınan toksinin eliminasyonunu arttırmaktır. Yarı ömrü uzun olan ve düşük hacimde dağılan toksinlerin eliminasyonunda tekrarlayan dozda AK'ün faydası büyüktür. Teofilin, karbamezapin, fenobarbital, kinin ve dapson gibi ilaçlarla olan ve hayatı tehdit eden zehirlenmelerde, tekrarlayan dozlarda AK uygulamasıyla bu ilaçların vücuttan atılımı hemodiyaliz ve kömür hemoperfüzyonu ile karşılaştırılacak düzeyde yüksektir [11].

Tüm bağırsak irrigasyonu polietilen glikol solüsyonuyla yapılır ve kanıtlanmış bir faydası yoktur. Sürekli salınan ve yüksek derecede toksik madde almış hastalarda, yakın zamanda lityum veya demir gibi ağır metallerin alındığı durumlarda kullanılabilir. İlaç paketçiklerinin bağırsaktan atılması için kullanılır. Genellikle yerleştirilen bir nazogastrik (NG) tüp

yardımıyla uygulanır ve solüsyon sürekli infüzyon şeklinde, 1-2 L/saat hızında ve rektal çıkış berraklaşana kadar verilir[5].

Gastrik lavaj, sadece hastanın yüksek derecede toksik ilaç (kalsiyum kanal blokörü ve TSA) maruziyeti sonrası dakikalar içinde (1>saat) görülmüşse düşünülmelidir. Tanımlanmamış maddelerle zehirlenme vakalarında gastrik lavajın faydası gösterilmemiştir; ancak bu konuda, seçilmiş yüksek riskli hasta gruplarında yapılmış çalışma yoktur. İpeka şurubunun, zehirlenme vakalarında klinik durum üzerinde bir faydası gösterilmemiştir ve AS'lerde kullanımı kısa sürmüştür. Bulimia hastalarının uygunsuz kullanması nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır [5].

İdrar alkalizasyonunda, bazı özel toksinlerin, (salisilat, klorpropamid, fenobarbital, klorofenoksoherbisidler) idrar pH'nın alkaliye çevrilmesiyle atılımı hızlanır. Genellikle sodyum bikarbonatın ( $\text{NaHCO}_3$ ) 1-2 mEq/kg İV bolus veya 1 saatte 3-4 mEq/kg İV infüzyon şeklinde verilmesiyle gerçekleşir. İdrar pH'ı (potansiyel hidrojen) 7.5-8.5 arasında olana dek yakın takip edilmelidir [12]. Serum pH'nın 7.50-7.55'in üzerine çıkmasına izin verilmemelidir. Gelişebilecek hipokalemi tedavinin devam edebilmesi için düzeltilmelidir. İlgili riskler volüm yüklenmesi, pH değişikliği ve hipokalemidir. Bu yüzden volüm ve sodyum ( $\text{Na}^+$ ) yükünü tolere edemeyen, hipokalemi olan ve böbrek yetmezliği olan hastalarda idrar alkalizasyonu kontrendikedir.

Hemodiyaliz, genellikle hayatı tehdit etme olasılığı olan ve bu yöntemin kullanılmasının zorunlu olduğu özel toksinlerin maruziyetinde uygulanır. Bu uygulamayla barsaktan absorbe edilmiş, AK'e bağlanmayan maddeler uzaklaştırılır ve ana bileşikle birlikte aktif toksik metabolitlerin ortadan kalkması sağlanır[13]. Hemoperfüzyon, hemodiyaliz cihazının devresine AK doldurulmuş filtre takılmasıyla elde edilir. Bu şekilde hemodiyaliz cihazının kullanımını sınırlayan proteine bağlanma ve moleküler büyüklük gibi etmenleri ortadan kaldırır. Hemofiltrasyon; fenobarbital, fenitoin, gibi toksin alımlarında, ama en sık teofilin ve karbamezapin aşırı dozlarında kullanılır [13].

Göze olan maruziyetlerde vakit kaybetmeden ve mümkünse AS'den önce hasta görüldüğü anda suyla veya izotonik sıvıyla yapılan irrigasyon ile tedavi edilir. Yüzeysel dekontaminasyon hastanın tamamen soyulması ve suyla yıkanmasıyla sağlanır. Bu işlemler için hastane personeli koruyucu giysiler giymelidir. Bu işlemler için kullanılan ekipmanlar ve hastanın tüm giysileri kontamine kabul edilmelidir. Bu işlemler mümkünse hasta AS'e girmeden önce yapılmalıdır.

## **2.5 Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar**

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu yapan yaklaşık 20 ilacı içermektedir. NSAİİ'lar etkili antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardır. Geniş terapötik aralıkları nedeni ile, NSAİİ'lar akut alım ve doz aşımında göreceli olarak güvenilir ajanlardır. Nadiren ciddi komplikasyonlara yol açarlar.

Aspirin ve diğer salisilatlar hariç olmak üzere, NSAİİ'lar, araşidonik asitten prostoglandin üretimi için sorumlu olan COX enzimini, tersinir olarak inhibe ederler. Antiinflamatuvar etkileri prostoglandin sentez inhibisyonu ile olur. Fakat prostoglandine bağlı olmayan mekanizmalar aracılığı ile nötrofil inhibisyonu yapabilirler. NSAİİ'lar hipotalamusta prostoglandin E<sub>2</sub>'nin inhibisyonu aracılığıyla antipiretik olarak da görev yaparlar. Ayrıca prostoglandin aracılı hiperaljeziyi ve lokal ağrı liflerinin uyarılarını azalttıkları da görülmektedir [3].

### **2.5.1 Farmakoloji ve Farmakokinetik**

NSAİİ'lar, COX'u kompetitif olarak baskılar ve bu gruptaki ilaçların hem terapötik hem de yan etkilerini meydana getirirler. COX-1, böbrekte ve Gİ yolda bulunur ve vasküler hemostazdan, Gİ duvar bütünlüğünden ve renal hemostazdan sorumludur. COX-1 baskılanması trombositlerdeki tromboksan A<sub>2</sub>'yi azaltır ve agregasyonu engeller. COX-2 inflamatuvar mediyatörler tarafından aktive edilir ve inflamasyon alanında vazodilatasyon yönetimden sorumlu olan, vasküler geçirgenliği arttıran ve ağrı liflerini uyaran

prostoglandinleri üretir. COX-2 baskılanması, antitrombosit etkileri olmaksızın, ağrı kesici ve inflamasyon giderici etkileri ile ilişkilidir [14].

Tüm NSAİİ'lar, Gİ yoldan hızlıca emilir ve çoğu yaklaşık 2 saat içinde pik değerine ulaşır. Yüksek konsantrasyonda alınması pik değerini 3-4 saat geciktirir. Bunlar zayıf asittirler ve %90'dan fazla oranda proteinlere bağlanırlar. Eliminasyonda hepatik metabolizma birinci yoldur ve %10'dan az bir kısmı böbreklerden atılır. Büyük çoğunluğunun yarı ömrü 8 saattir. Ancak yarı ömrü 30 saati bulan fenilbutazon ve piroksikam gibi NSAİİ'lar da vardır [14].

### **2.5.2 Klinik belirtiler**

NSAİİ'lar göreceli olarak güvenilir ilaçlardır ancak terapötik dozlarda birçok yan etkisi bulunmaktadır. Bu komplikasyonların çoğu nadirdir. Kronik NSAİİ kullanımıyla oluşan böbrek yetmezliği ve Gİ kanamaya bağlı morbidite ve mortalite, NSAİİ'ların yüksek dozda akut alımlarına göre daha fazladır. Akut doz aşımalarında klinik etkileri genel olarak alımdan sonraki 4 saat içinde gerçekleşir. COX-2 reseptör selektivitesi yüksek konsantrasyonlarda kaybolduğundan bu ajanların doz aşımalarının selektif olmayan NSAİİ'lara benzer şekilde zehirlenmeye yol açması beklenir. En yaygın toksik etkiler, Gİ distres (bulantı, kusma, epigastrik ağrı, Gİ hemoraji) ve SSS baskılanmasıdır. SSS etkileri bilinç değişikliği, halüsinasyon, kas çekilmeleri ve nöbettir. Kas seğirmeleri lokal veya yaygın olabilir ve sıklıkla 2-7 saat sonra grand-mal nöbetlere gidiş olur.

### **2.5.3 Tanı**

Konsantrasyon ölçüm testleri, ilaç konsantrasyonu ile klinik arasındaki korelasyon zayıflığından dolayı gereksizdir. Kasıtlı ilaç alan hastalar için tam kan sayımı, protrombin zamanı, serum elektrolitleri, serum kreatinini (Kr) ve kan üre azotu temel parametreler olarak göz önünde tutulmalıdır. Doğurganlık çağında olan bütün kadın hastalardan gebelik testi istenmelidir. Anlamlı respiratuvar sistem ya da SSS zehirlenmesi mevcut ise asit baz durumu tayin edilmelidir [14].

#### 2.5.4 Tedavi

NSAİİ'lara bağlı zehirlenme vakalarının çoğunda hastalar asemptomatik olarak karşımıza çıkmaktadır. Semptomatik olan hastaların çoğunda da destek tedavisi yeterli olmaktadır. NSAİİ alan hastalarda öncelikle hava yolu açıklığı sağlanmalı, solunum ve dolaşımın yeterli olup olmadığı değerlendirilmeli ve gerekirse desteklenmelidir. Hastaya yaşam desteği uygulanırken, ilacı vücuttan uzaklaştırma teknikleri uygulanmalıdır. Mide lavajı ve AK ile dekontaminasyon uygun hastalara başlanmalıdır. Semptomatik olan hastalarda tekrarlayan dozlarda AK endikasyonu vardır. Hastada hipotansiyon varsa uygun sıvı desteği başlanmalı ve gerekirse vazopressör ilaç tedaviye eklenmelidir. Nöbet geçiren hastaların nöbetleri, benzodiazepin ile kontrol altına alınmalıdır. Fizik muayenede Gİ semptomlar ve mental durum değerlendirilmeli ve gerekirse H<sub>2</sub> reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörü verilmelidir. NSAİİ'lar proteinlere yüksek oranda bağlandıklarından hemodiyaliz faydasızdır ve bu ilaçların spesifik antidotu yoktur.

Hasta başka ilaç almamışsa ve asemptomatikse 4-6 saat izlemden sonra taburcu edilebilir. Mental durum bozukluğu, anormal yaşamsal bulgular, elektrolit bozukluğu veya böbrek fonksiyon bozukluğu varsa hasta mutlaka izlenmeli ve destek tedavisine devam edilmelidir. Özkıyım amaçlı ilaç alan hastalarda mutlaka psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır [3].

#### 2.6 Parasetamol

Parasetamol, zehir merkezlerine en sık bildirilen ve reçetesiz satılabilen en popüler ağrı kesicilerdendir [3]. Parasetamol tablet, kapsül, jel veya sıvı formlarda bulunabilir.

Önerilen doz erişkinlerde 4-6 saatte 650 ile 1000 miligram, çocuklarda 15 miligram/kg'dır. Erişkinlerde maksimum doz 4 gram ve çocuklarda 75 miligram/kg'dır. Alımdan sonra Gİ sistemden hızlıca emilir ve serumda en

yüksek seviyeye 30 dakika ila 2 saatte ulaşır. Aşırı doz alımlarında en yüksek serum seviyeleri genellikle 2 saat sonra görülür [3].

Terapotik dozlarda parasetamol başlıca sülfasyon ve glukuronidasyon yoluyla karaciğerden metabolize olurken, %95 oranında inaktif konjüгатları oluşur ve bu konjüгатlar idrarla atılır. Yüzde beşten az bir kısmı doğrudan böbrekten elimine edilir. Akut terapotik dozlarda %4-5 oranında, sitokrom P450 yolağıyla detoksifiye edilerek elimine edilir. Oluşan N-asetil-p-benzokinonimin (NAPQİ) okside edilir ve bu da hızlı bir şekilde hepatik glutatyon tarafından böbrekten elimine edilen toksik olmayan parasetamol merkapturat bileşiğine detoksifiye olur. Kronik yada yüksek doz kullanımında glukronid ve sülfat konjüгasyon metabolik yolları doygunluğa ulaşır ve daha önemlisi glutatyon depoları tükenir. Glutatyon depolarının normalin %30'unun altına inmesi durumunda NAPQİ birikimine bağı karaciğer ve böbrek toksisitesi gözlenir [15-17].

### **2.6.1 Klinik**

Parasetamol zehirlenmesine, çoğunlukla adolesanlarda ve genç erişkinlerde rastlanılmaktadır [18]. Erken tanı ve tedavi, morbiditeyi ve mortaliteyi en aza indireceğinden oldukça önemlidir. Klinik bulgular esas olarak 4 evrede incelenmektedir [19].

1. Alımdan sonraki ilk 0.5-24 saat: Bu evrede bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, solukluk, terleme görülebileceğı gibi, hasta tamamen asemptomatik de olabilir. Bütün laboratuvar bulguları normal olabilir. Bu evrede diğеr bulgu ve semptomlar varsa eşlik eden başka bir ilaç olup olmadığı araştırılmalıdır.
2. Alımdan sonraki 24-48 saat: Sağ üst kadrаn ağrısı, sarılık, oligüri, ve bilirübinemi, koagülasyon testlerinde bozulma, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) enzim yüksekliğı hepatotoksisitenin önde gelen

bulgularındandır. Antidot tedavisi uygulanmasa da hastaların birçoğunun KC enzimleri bu evrede kademeli olarak düzelebilir.

3. Alımdan sonraki 72-96 saat: Hepatotoksisitenin en fazla görüldüğü evredir. Bu evrede hastalar tamamen semptomsuz olabileceği gibi, koma ve hayatı tehdit eden kanamanın eşlik ettiği fulminan hepatik yetmezlik olacak kadar da ağır olabilir. KC enzimleri çok yükselebilir. Karaciğer hasarı belirginse, hiperbilirubinemi, protrombin zamanında uzama, metabolik asidoz, ensefalopati ve karaciğer disfonksiyonunu yansıtan diğer bulgular olabilir. Plazma düzeyi toksik dozda olan vakaların %2-4'ünde hepatik yetmezlik ve ölüm görülür. Ölüm genellikle 3. ve 5. günlerde olur. Ciddi zehirlenme bulguları olan hastalarda %25 oranında renal yetmezlik görülebilir. Renal yetmezlik NAPQI'nın karaciğerdekine benzer şekilde doğrudan toksik etkisi nedeniyle veya karaciğer yetmezliğine ikincil olarak gelişebilir (hepatorenal sendrom).
4. Alımdan sonraki 4 gün-2 hafta: Bu evre iyileşme fazıdır. Hayatta kalan vakalarda karaciğer fonksiyonları tamamen normale dönebilir.

Parasetamol zehirlenmesi 140 mg/kg tek dozda veya 24 saatte 7,5 gr alındığında ortaya çıkar. Laboratuvarda ilaç düzey tayininin yapılması, hastalarda zehirlenmeye ait klinik bulguların nonspesifik olması nedeniyle, hem mortalite ve morbidite açısından, hem de tedavinin süresi açısından klinisyene önemli bilgiler verebilir. Literatürde ilaç düzeyleri ve klinik bulguları değerlendiren birçok çalışma bulunmakla birlikte en çok kabul gören Rumack ve arkadaşları (ark.'ları) tarafından yapılan çalışmadır [20]. Bu çalışmada retrospektif olarak tedavi almayan vakalardaki plazma parasetamol düzeyi ile görülen zehirlenme bulguları değerlendirilerek bir grafik oluşturulmuştur. 'Rumack-Matthew nomogramı' olarak adlandırılan bu grafikte 4. saat plazma parasetamol düzeyi 200mcg/mL ve üzeri olan vakalarda zehirlenme



bulgularının görüldüğü gösterilmiştir (Şekil 2.5.1). Ancak FDA (Food and Drug Administration) bu grafikteki eğriyi daha güvenli aralığa çekerek onaylamıştır. Bu yeni grafikte, serum parasetamol düzeyi 4. saat 150 mcg/mL üzerinde olması toksik kabul edilmiştir. Ancak bu grafinin ilaç alındıktan sonra 4-24 saat arasında kullanılması gerektiği unutulmamalıdır [15].

Alınan parasetamol miktarına ve plazma düzeyine bağlı olarak akut zehirlenmenin ciddiyeti değişebilir. Hepatotoksisitenin gelişme ihtimali ise, plazma parasetamol düzeyine ve ilaç alındıktan sonra geçen zamana bağlı olarak 'Rumack-Matthew nomogramı' üzerinden belirlenmektedir.

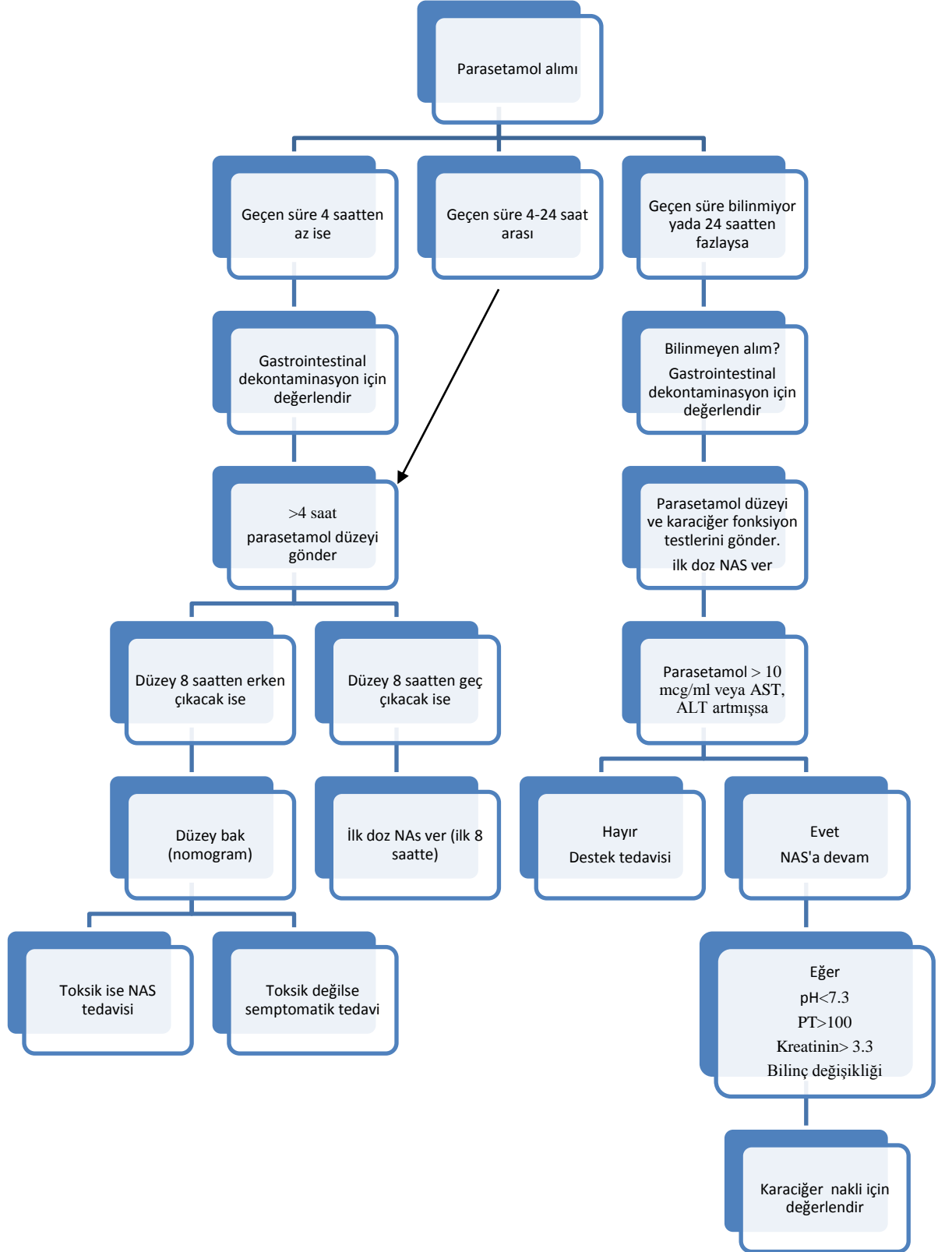
Hepatik hasarın en güvenilir göstergesi, 4. saatte alınan plazma parasetamol düzeyidir. Kronik yada tekrarlayan maruziyet durumlarında ve ilk 20 saatlik süre dışında alınan parasetamol düzeylerinde uygulanmamaktadır.

### **2.6.2 Tedavi**

Parasetamole bağlı zehirlenmelerde erken teşhis ve N-Asetil sistein (NAS) ile tedaviye erken başlanması mortalite ve morbidite açısından oldukça önemlidir. Öncelikle hastanın yaşam bulgularının gözden geçirilmeli, ardından detaylı öykü alınarak fizik muayenenin tamamlanması gerekmektedir. Sonrasında zaman kaybetmeden toksik etkenin dekontaminasyonu gerekmektedir.

Parasetamol zehirlenmesinde sağlık kuruluşlarına erken başvuran hastalarda öncelikli olarak gastrik lavaj uygulanmalıdır. Ancak gecikmiş vakalarda hem ilacın hızlı emilimi, hem de NAS tedavisinin başarı şansının yüksek olması nedeniyle gastrik lavaj gereksizdir. Buna karşın parasetamol ile birlikte yaşamı tehdit eden TSA gibi ilaçların veya yavaş salınımlı olduğu bilinen ilaçların alım hikayesi varlığında, gecikmiş bile olsa gastrik lavaj önerilmektedir[3]. Gastrik lavaj sonrası absorpsiyonu engelleyen AK'ün verilmesi tedavide etkindir. AK'ün ilk 2 saatte uygulanması parasetamol absorpsiyonunu etkili biçimde engellediği bilinmesine rağmen, ilaç alımından sonra 4 saate kadar uygulanması önerilmektedir [14].

**Şekil 2.5.1 Yüksek Doz Parasetamol tedavi şeması**



Akut parasetamol zehirlenmesinde çeşitli doz ve sürelerde kullanılan birçok tedavi klavuzu bulunmaktadır. 'The American College of Emergency Physicians' klavuzunda 4. saatteki serum parasetamol düzeyi 150 mcg/ml ve üzeri olan veya karaciğer yetmezliği görülen her hastada NAS tedavisi önerilmektedir [15].

NAS tedavisinde zaman geciktikçe hangi protokol uygulanırsa uygulansın hepatik hasarı önlemede yetersiz kalınabilir. NAS tedavisine ilk 8 saat içinde başlanması ile hepatotoksisitenin %100'e yakın oranda önlenebileceği bildirilmiştir. İlaç alımından 8 saat sonra gelen hastalar antidot etkinliği açısından kritik olan süreyi aşmış olduğu için, serum parasetamol düzeyi ve ALT düzey tayini mutlaka yapılmalı ve tedaviye bir an önce başlanmalıdır [21].

Günümüzde en çok kabul gören FDA tarafından onaylanmış olan oral ve intravenöz (İV) tedavi protokolü Tablo 2.5.1'de gösterilmiştir.

Bu protokolde standart olarak 72 saat NAS uygulanması önerilmektedir.

Standart oral tedavide;

Yükleme dozu: 140mg/kg yüklemeye sonrasında

İdame tedavisi: 70 mg/kg 4 saatte bir 17 doz uygulanmasıdır.

İntravenöz tedavide ise;

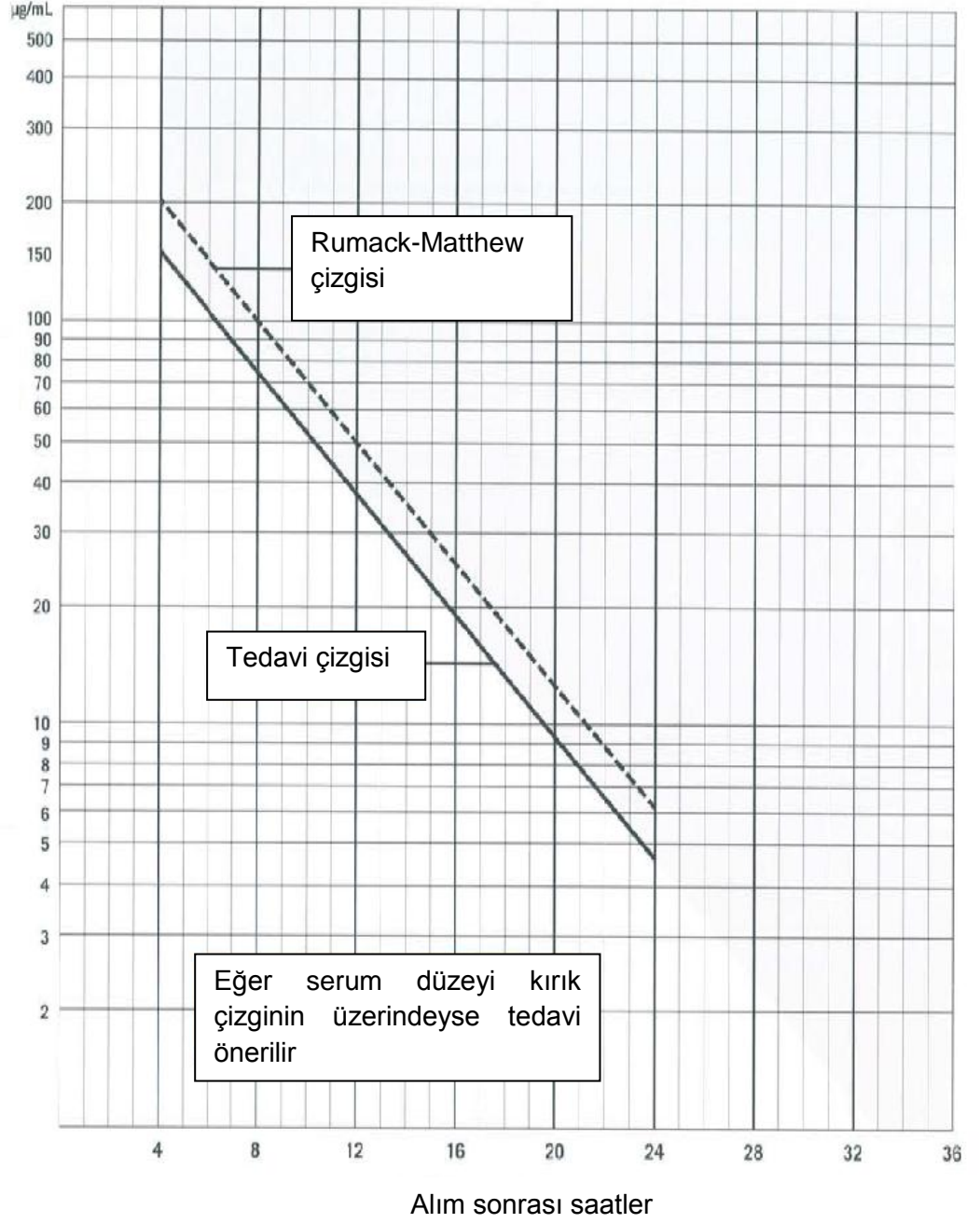
Yüklemeye dozu: 150 mg/kg 200 ml %5 dekstroz içerisinde 15-60 dakikada

İdame dozu: 50 mg/kg 500 ml %5 dekstroz içerisinde 4 saatte verilip ardından 100 mg/kg 1000 ml %5 dekstroz içerisinde 16 saat verilmesidir.

Hepatik ve renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur [21].

## Şekil 2.5.2 Rumack-Matthew

Parasetamol  
plazma  
konsatrasyonu



**Tablo 2.5.1 Yüksek doz parasetamol zehirlenmesinde oral NAS tedavisi [3]**

Yükleme	140 mg/kg	150 mg/kg NAS 200 ml %5 dekstroz içerisinde 15-60 dakikada
İdame	70 mg/kg 4 saat arayla 17 doz	Yükleme sonrasında 50 mg/kg NAS 500 ml %5 dekstroz içerisinde 4 saatte; ardından 100 mg/kg NAS 1000 ml %5 dekstroz içerisinde 16 saatte

Parasetamol zehirlenmesinde, ilacı aldıktan sonra zamana bağılı olarak değişen tedavi yaklaşımları Şekil 2.5.2'de verilmiştir. İlk 4 saatte AS'e başvuran ve toksik düzeyde ilaç alan hastalarda önce GI dekontaminasyon yapılmalı ve AK verilmelidir. Eğer 8 saat içerisinde serum parasetamol düzeyi llebilecekse, 4. saatteki parasetamol düzeyine göre 'Rumack-Matthew Nomogramı'na göre değerlendirilerek idame tedaviye karar verilmelidir. Serum parasetamol düzeyi düşük olan hastalarda idame tedaviye gerek yoktur. Bu hastalarda karaciğer fonksiyon testleri normal ise, 4-6 saat izlendikten sonra taburcu edilebilirler [3].

Dört-yirmidört saat aralığında AS'e başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinden sonra, beraberinde başka bir ilaç alıp almadığı sorgulanmalı ve gerekiyorsa GI dekontaminasyon yapılmalıdır. Benzer Şekilde ilk 8 saatte serum parasetamol düzeyi llebilecekse NAS tedavisi için beklenebilir. Eğer ilk 8 saat içerisinde parasetamol düzeyi belirlenemezse hastalara ampirik olarak ilk doz NAS tedavisi verilmelidir. Bu hasta grubunda da 'Rumack-Matthew Nomogramı'na göre toksik düzeyde olmayan vakalarda idame tedavisine gerek yoktur [3].

Eğer ilaç alım zamanı bilinmiyorsa yada 24 saati geçmişse, gerekiyorsa gastrik lavaj yapılıp, hastaya en kısa sürede NAS verilmeli, ardından karaciğer fonksiyon testleri ve parasetamol düzeyi için laboratuara örnek gönderilmelidir. Parasetamol düzeyi kanda 10 mcg/ml'nin üzerindeyse ve AST, ALT değerleri yüksekse hastada hepatotoksisite gelişme riski yüksektir. Bu hastalarda idame NAS tedavisine devam edilmelidir. Ancak ilaç düzeyi düşük ve karaciğer fonksiyon testleri normal ise NAS tedavisi kesilebilir [3].

## **2.7 Trisiklik Antidepresanlar**

Antidepresanlar, ilaca bağılı ölümlerin en sık üçüncü nedenini oluştururlar; bunların arasında doz aşımına bağılı ölümlere en sık neden olan sınıf TSA'lardır [22]. TSA alan hastaların yaklaşık yarısı beraberinde başka ilaçlar da almaktadır. Bu bilgi önemlidir, çünkü çoklu ilaç alımları, TSA'lara

bağlı zehirlenmeyi arttırmaktadır. Tek tip ilaç alımına bağlı TSA zehirlenmelerinin çoğu özkıyım amaçlı ilaç alan genç erişkinlerde görülür, bir sağlık merkezinde tedavi gerektirir ve %75 ihtimalle klinik toksisite yaratır. TSA'lara bağlı ilaç zehirlenmesi terapötik dozlarda da görülebilir.

TSA'lar, tıpkı ventriküler miyokarda olduğu gibi distal his purkinje liflerinde Na<sup>+</sup> iyonlarının hızlı Na<sup>+</sup> kanallarına olan hareketini bloke ederek, aksiyon potansiyelinin faz 0 depolarizasyonunu yavaşlatır. Bu şekilde ventriküler depolarizasyon yavaşlar ki, bu da elektrokardiyografide (EKG) QRS dalgasının genişlemesi şeklinde görülür. Depolarizasyonun yavaşlaması terminal QRS aksında sağa kaymaya neden olur ve bu hastalarda sağ dal bloğu görülür. Aynı zamanda periferik alfa-1 adrenerjik reseptörleri antagonize ederek vazodilatasyon ve ortostatik hipotansiyon yaparlar [14].

Bütün TSA'lar muskarinik asetilkolin reseptörlerinin kompetitif antagonistleridir. Asetilkolin blokajı, ağız kuruması, idrar yapamama, bulanık görme ve sedasyon gibi santral ve periferik antikolinergik yan etkilerinden sorumludur. Ajitasyon, deliryum, duygu durum bozukluğu bu ilaçların santral antikolinergik etkilerinden olmaktadır [14].

### **2.7.1 Farmakokinetik**

Tüm TSA'lar benzer farmakokinetik etkilere sahiptirler. Oldukça lipofilik olduklarından kan beyin bariyerini kolayca geçerler ve terapötik dozlarda alındığında 2-6 saat içinde plazma pik değerine ulaşır. Bağırsaklar üzerindeki antimuskarinik etkilerinden dolayı motiliteyi yavaşlatırlar, dolayısıyla emilim uzayabilir. İlk geçişlerinde hepatik metabolizmaya maruz kaldıklarından biyoyararlanımı %30-70'lerdedir. Alfa-1 aminoasit glikoproteinlerine kuvvetli şekilde bağlanırlar. Dokulardaki TSA düzeyleri plazma düzeylerinden 10-100 kat fazladır. Vücut toplam TSA'larının sadece %1-2'si kanda bulunur. Bu özellikler nedeniyle TSA'ları vücuttan uzaklaştırmada kullanılan hemodiyaliz,

hemoperfüzyon, peritoneal diyaliz ve zorlu diürezin neden başarısız olduğunu göstermektedir [22].

TSA'lar neredeyse tamamen hepatik oksidasyon ile elimine olurlar. Bu ilaçlara bağlı zehirlenme, yarı ömürlerinden uzun olmaktadır. Çünkü ilaç metabolize oldukça aktif metabolitler oluşmaktadır. Ortalama eliminasyon yarı ömürleri terapötik dozlarda yaklaşık 24 saattir. Ancak bu süre doz aşımında 72 saate kadar uzayabilir. TSA'lar ile aynı hepatik enzimleri kullanan başka ilaçların alınması, TSA'ların metabolizmasını inhibe ederek yarı ömrünü uzatır. Bu yolla terapötik dozlarda alınan TSA'lar zehirlenmeye yol açabilir [3].

### **2.7.2 Kinik özellikler**

TSA zehirlenmesinde, sinüs taşikardisi ve erken hipertansiyonu içeren antikolinergik semptomlar ilk olarak ortaya çıkar. Ciddi zehirlenmelerde nöbet, koma ve kardiyovasküler kollaps ile karakterizedir. TSA zehirlenmesi, bilinç bulanıklığıyla gelen ve EKG'de genişlemiş QRS kompleksi olan tüm hastalarda düşünülmelidir. Mental değişiklikler önceden tahmin edilemez ve nöbet geçiren hastaların %23'ü nöbet öncesi uyanıktırlar [23]. TSA'ların sinir sistemi üzerine etkisi Tablo 2.6.1'de verilmiştir.

Hipotansiyon, genişlemiş QRS kompleksiyle beraber veya tek başına olabilir. Hipotansiyon, periferik vazodilatasyon veya miyokardiyal depresyon sonucudur. Ciddi kardiyovasküler kollaps gelişen hastaların %13'ünde nöbet gelişir. Normal yaşamsal bulgularla gelip hızla kötüleşen hastalarda mortalite oranı %50'dir. Hastaneye gelirken, yolda hızla kötüleşip ölen hastaların oranı %44'tür ve bu hastaların çoğu ilk bulunduğu normal yaşamsal bulgulara sahip, uyanık hastalardır. Çoğu komplikasyon hastanın AS'e kabul edildiği ilk 30-60 dakika içinde gelişir [24].

TSA'lar ayrıca kardiyojenik veya kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme neden olabilirler. TSA'lara bağlı akut miyokard infarktüsü nadir görülür.

**Tablo 2.6.1 TSA'ların SSS üzerine etkileri**

Periferal Sinir Sistemi Etkileri	Santral Sinir Sistemi Etkileri
<b>Antikolinergic</b>	<b>Eksitasyon/Uyarılma</b>
Hipertermi	Ajitasyon
Midriyazis	Deliryum
Anhidrozis	Miyoklonik kasılmalar
Kırmızı deri	Hiper-refleksi
Azalmış bağırsak sesleri	Kasılma
İleus	Nöbet
Üriner retansiyon	Hipertemi
Distandü mesane	
	<b>İnhibisyon</b>
<b>Alfa-1 Blokajı</b>	Sedasyon
Refleks taşikardi	Koma
Miyozis veya normal pupiller	

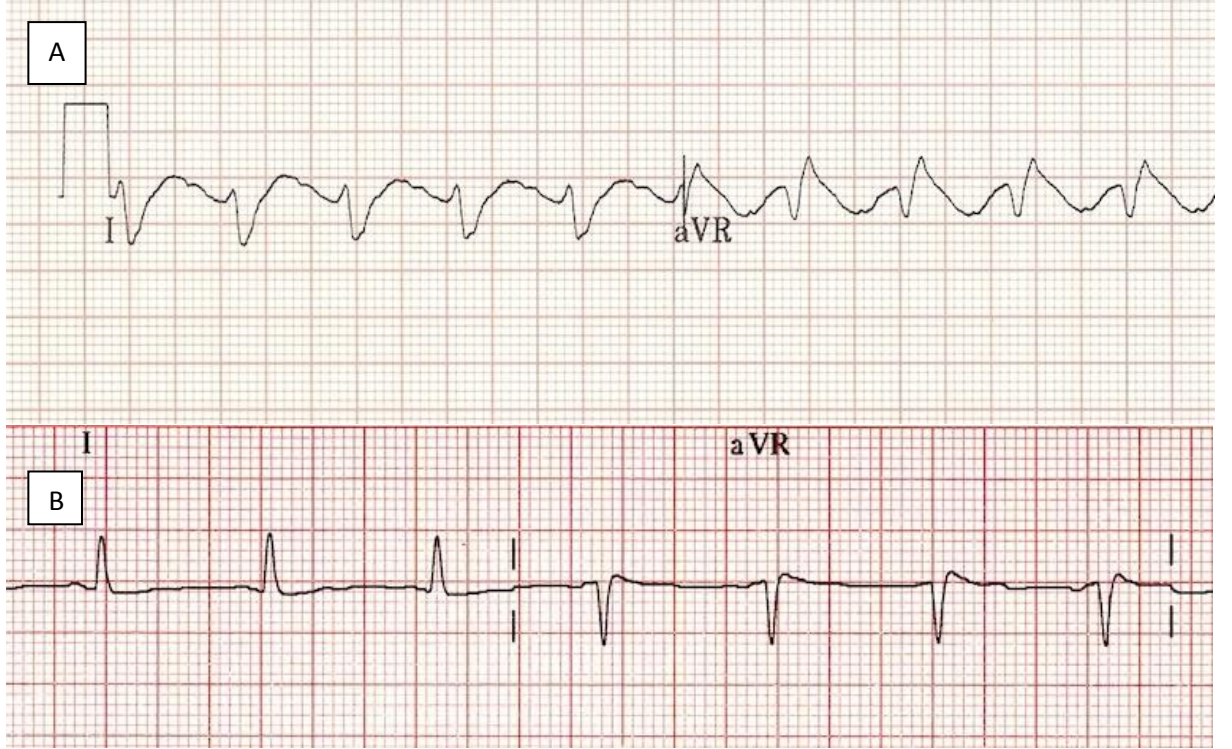
### 2.7.3 Tanı

TSA alım hikayesi tanıda en yardımcı göstergedir. Yetişkinlerde 10 mg/kg veya 1000 mg'dan fazla alınması hayatı tehdit edici durumu düşündürmelidir. Antikolinergic belirtiler, bilinç durumunda bozulma, EKG'de uzamış QRS ve sağ aks deviasyonu olan hastalarda aksi ispat edilinceye kadar TSA zehirlenmesi düşünülmelidir (Şekil 2.6.1) [25]. TSA zehirlenmesinde, Na<sup>+</sup> kanal blokajının olduğu Brugada sendromuna benzer bulgular olabilir. Normal EKG bulgularıyla TSA zehirlenmesini dışlanamaz.

Serum toksikolojik ölçüm testleri, TSA zehirlenmesinde genelde kullanışlı değildir ve zehirlenme derecesini göstermez. Ölçüm testleri sadece maruziyeti gösterebilir. Tanı, tedavi ve takip hastanın klinik durumuyla beraber EKG'sine ve kardiyak monitorizasyonuna dayanır.



### Şekil 2.6.1 TSA zehirlenmesi olan ve olmayan EKG görüntüleri.



**A.** TSA toksisitesine bağlı sağ aks deviasyonu ve 40 milisaniye QRS kompleksi. aVR'da büyük R dalgasına ve I. Derivasyonda büyük S dalgasına dikkat edin. **B.** Aynı hastanın TSA toksisitesi tamamen geçtikten sonraki EKG görüntüsü. aVR'daki R dalgasının yüksekliği ve I. Derivasyondaki derin S dalgası düzelmiş.

#### 2.7.4 Tedavi

Tedavi hastanın solunumunun ve hava yolunun değerlendirilmesiyle başlar. Bilinç durumu belirgin kötü olan veya hızla kötüleşen hastalarda entübasyon uygulanmalıdır. TSA zehirlenmelerinde solunum depresyonu, hipoksi, hiperkarbi morbidite ve mortaliteyi ciddi şekilde artırır. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda solunuma bağlı komplikasyon oranları yüksektir. Bu hastalarda aspirasyon pnömonisi oranı %13-18'dir [26]. Hastanın ilk durumu ve yaşamsal bulguları yanıtıcı olabilir; uygun tedaviye rağmen hızlı kötüleşmeyle kardiyak disritmi, jeneralize nöbet ve ölüm görülebilir. Solunum desteğinin respiratuar asidozu engellemesi çok önemlidir. Çünkü asidoz  $\text{Na}^+$  kanal iletkenliğini inhibe edebilir. Aşırı doz TSA almış hastalar pals oksimetre ile izlenmelidir [5].

Kusmanın indüklenmesi kontrendikedir. Orogastrik lavaj, yüksek doz ilaç almış semptomatik hastalarda uygulanabilir. Çünkü TSA'ların antikolinergik etkileri spontan gastrik boşalmayı yavaşlattığı için oral alımlardan saatler sonra bile gastrik lavaj ile absorbe edilmemiş ilaçlar bulunabilir. Bilinç bozukluğu olan ve konvülsiyon geçiren hastalarda, entübasyondan sonra orogastrik lavaj yapılmalıdır. AK hemen hemen bütün hastalara uygulanabilir [14]. TSA zehirlenmesi yönetim şeması Şekil 2.7.2.'de verilmiştir.

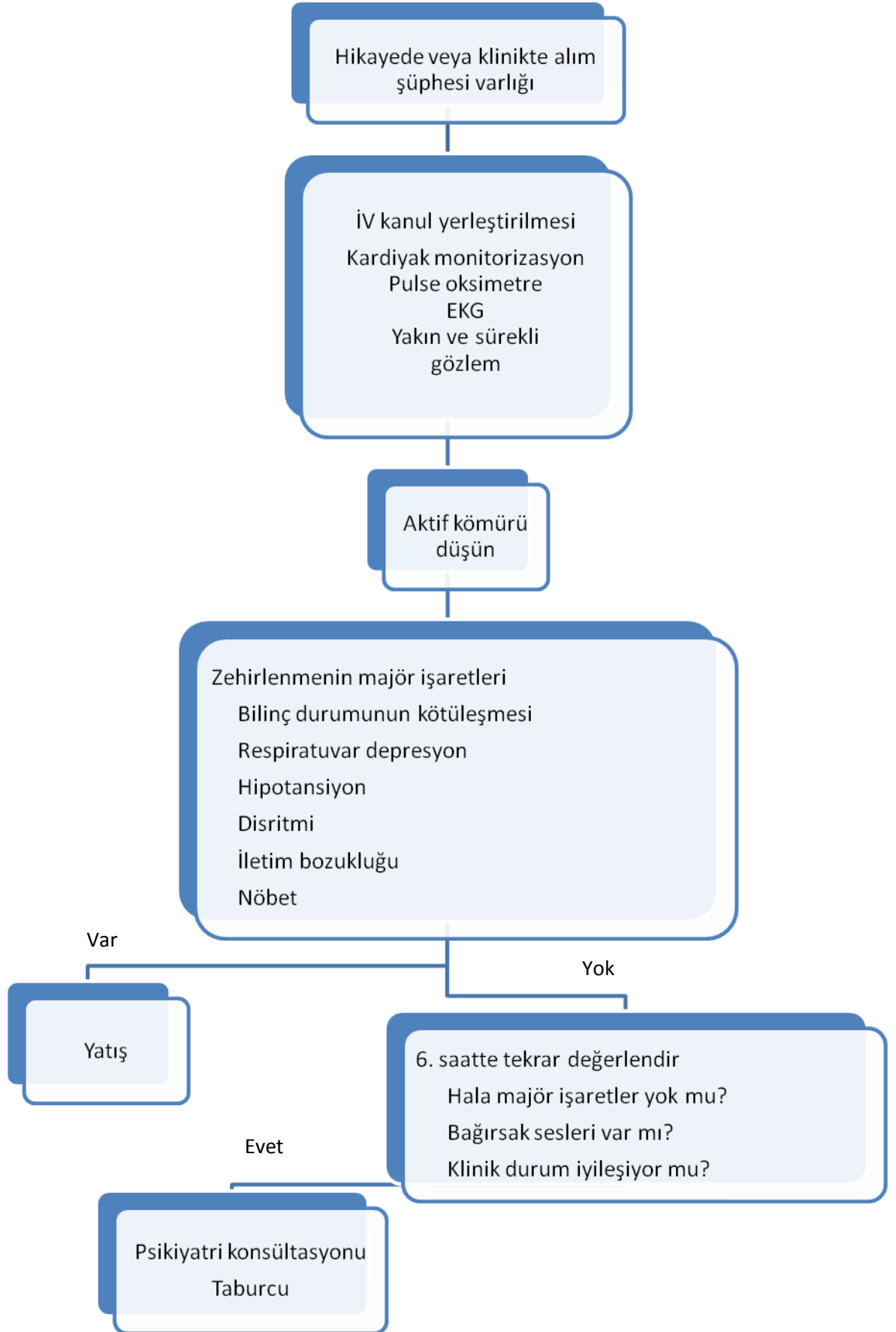
İleti gecikmeleri, hipotansiyon ve geniş kompleksli disritmileri gidermek için uygulanan tedavinin ana dayanağı serum alkalinizasyonu ve hipertonic bikarbonatla ( $\text{HCO}_3$ )  $\text{Na}^+$  yüklemesidir. Hipertonik  $\text{HCO}_3$ 'ün optimal dozu ve yönetim biçimi tam olarak tanımlanmamıştır. Başlangıçta hipertonic  $\text{NaHCO}_3$  bolus (1-2 mEq/kg) veya birkaç dakika içinde hızlı uygulanabilir. Her 3-5 dakikada bir ilave boluslar QRS kompleksi daralıncaya kadar ve hipotansiyon düzelineye kadar verilmelidir. Alternatif olarak hastaya sürekli infüzyonda verilebilir. Kan pH'ı 7.50-7.55 arasında tutulacak şekilde monitorize edilmelidir. Genellikle 1 litre %5 dekstroz içine 3 ampul (132 mEq)  $\text{NaHCO}_3$  ekleyip bunun iki defa bolusu önerilir [14]. İlacın dokudan tekrar dağılımı nedeniyle EKG normale dönmezse alkalinizasyona 12-24 saat devam edilebilir. Bu süre içinde serum K değeri sık sık takip edilmelidir.

Hipertonik  $\text{NaHCO}_3$  takiben lidokain, TSA'ların indüklediği aritmilerin tedavisinde kullanılan en yaygın antiaritmiktir. Sınıf 1A (kinidin, prokainamid, disopramid ve morisizin) ve sınıf 1C (flekainid, propafenon) antiaritmikler tamamen kontrendikedir. Çünkü bunların  $\text{Na}^+$  kanalı üzerindeki etkileri benzerdir ve kardiyak toksisiteyi daha fazla kötüleştirir.

Fenitoin ile geniş kompleks taşikardi ataklarının sıklık ve süresinin azaldığı görülse de TSA zehirlenmesinde önerilmemektedir [27].

Hipotansiyon için izotonik salinle tedaviye başlanır. Eğer ileti anormallikleri mevcutsa tedaviye hipertonic  $\text{NaHCO}_3$  eklenir. Dirençli hipotansiyon varsa inotrop ve/veya vazopressör ilaçlar tedaviye eklenebilir.

Şekil 2.7.2. TSA zehirlenmesi yönetim şeması



Ekstrakorporal dolaşım cevapsız hastalarda gerekli olabilir.

Çoğu hastada nöbet, ilaç alımını takiben ilk 3 saatte gelişir. Nöbetleri durdurmada ilk seçilecek ilaç benzodiazepinlerdir. Benzodiazepine dirençli nöbetlerde barbitüratlar kullanılabilir. Benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofolun kombine kullanılması gereken durumlarda entübasyon ve solunum desteği gerekir. Fenitoin antidepresana bağlı nöbetleri durdurmada etkili değildir. Fizostigmin ve NaHCO<sub>3</sub>, TSA'lara bağlı nöbetleri durdurmaz. Fizostigmin kullanımı kontrendikedir. Çünkü nöbetleri tetikleyebilir veya kardiyak toksisiteyi arttırabilir. Eğer uygun medikal tedaviye rağmen nöbetler devam ediyorsa, hastanın nöromüsküler blokaj yapan ajanlarla paralize edilmesi düşünülmelidir. Bu şekilde metabolik asidoz, rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliği engellenebilir. Nöromüsküler blokaj yapan ilaçlar beyindeki nöbet aktivitesini durdurmadığından bu hastalara EEG monitorizasyonu yapılmalı ve antikonvülzan tedaviye devam edilmelidir.

## **2.8 Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri**

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI), presinaptik ve postsinaptik etkilerden yoksun olduklarından TSA'ların aksine çok az istenmeyen farmakolojik etkilerle ilişkilidirler. Bu ilaçların geniş terapötik indekslerinden dolayı bu ilaçlara bağlı ölümler yaygın değildir[28].

SSGI'lerinin, hızlı ve tamamen emilmeleri, oral alımından 4-8 saat sonra zirve plazma düzeyine ulaşmaları, önemli ilk geçiş hepatik metabolizmaya uğramaları, yüksek derecede protein bağlılığı ve büyük dağılım hacmini içermeleri gibi benzer farmakokinetik profilleri vardır. SSGI'leri karaciğerde sitokrom p-450 izoenzim sistemi tarafından neredeyse tümüyle metabolize olur.

Doz aşımında ortaya çıkan etkilerin çoğu SSGI'lerin terapötik dozlardaki farmakolojik etkilerinin doğrudan uzantısıdır. SSGI'lerin aşırı doz alımlarında, yetişkin ve pediatrik hastaların çoğu asemptomatik olarak kalmaktadır. Aşırı dozda görülen en yaygın semptomlar bulantı, kusma,

tremor, sedasyon ve sinüs taşikardisini içermektedir. Daha seyrek olarak midriyazis, nöbetler, ishal, ajitasyon, halisünasyonlar ve hipo-hipertansiyonu içermektedir. Sinüs bradikardisi, fluvoksemin aşırı dozunda diğer SSGİ'lerin aşırı dozundan daha sık görülmektedir. Önemli sitalopram alımlarıyla ilişkili olarak genişlemiş QRS dalgası ve QT uzaması bildirilmiştir. Vakaların çoğunda EKG anormallikleri 24 saat içinde yavaş yavaş düzelmektedir. Serotonin sendromu vakalarının yaklaşık %10'u akut aşırı dozun sonucu olarak oluşmaktadır [3, 14].

Aşırı doz SSGİ alan hastaların tedavisi çoğunlukla destekleyicidir. Klinikte bilinç değişikliği görülen hastalarda dekstroze ve tiamin düşünülebilir. Kardiyak belirtiler nadir olsa da beraberinde almış olabileceği TSA'lar gibi kardiyotoksik ilaçların belirlenebilmesi için 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir. Sitalopram alan hastalar QT uzaması ve ventriküler aritmi ihtimaline göre 24 saat gözlem altında tutulmalıdır. Hastanın stabilizasyonu sonrası absorpsiyonu azaltmak için AK (1 mg/kg) faydalı olabilir [14]. Antikonvülzan olarak benzodiazepinler düşünülebilir. Barbitüratlar muhtemelen eşit etkilidir, ancak daha sedatif olduğundan hemodinamik durumu stabil olmayan hastalarda uygun olmayabilir [3].

Serotonin sendromu, serotonin kullanımıyla oluşabilecek en ciddi komplikasyondur. Patofizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır; fakat muhtemelen serotonine bağlı aşırı stimülasyonla oluşur. Semptomlar bilinç değişikliği, ajitasyon, miyoklonus, hiperrefleksi, diaforez, tremor, diyare, koordinasyon bozukluğu, kas rijiditesi ve ateşi kapsar. Semptomların başlangıcından sonuna kadar aynı şekilde devam eden hipertermi, laktik asidoz, rabdomiyoliz, miyoglobüri görülebildiği gibi; hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, yaygın damar içi pıhtılaşma, yetişkinlerde respiratuar distres sendromu ve ölüm görülebilir. Tedavi destekleyicidir ve kaslardaki rijiditeyi azaltmaya odaklanmalıdır. Bu kas rijiditesinin sebep olduğu hipertermi ve ölüm, benzodiazepinlerin kullanımı ve birlikte hızlı dış soğutma ile sınırlanabilir. Bazı durumlarda nöromusküler blokörler kas gevşemesini sağlamada göz önünde bulundurulmalıdır. Serotonin

sendromunun süresi ilacın etki süresi, yarı ömrü, ya da aktif metabolitlerin varlığına bağlı olarak değişirken, birçok ilaçta süre 24 saattir [14].

## **2.9 Elektrolitler**

Elektrolitler serbest iyon şeklinde bulunan ve bu nedenle sıvı içinde olduklarında elektriksel olaylarla bağlantılı olan maddelerdir. İnsan fizyolojisinde bulunan elektrolitler  $\text{Na}^+$ , potasyum ( $\text{K}^+$ ), kalsiyum, magnezyum, klor, hidrojen fosfattır. Dikkatli bir şekilde korunan intraselüler ve ekstraselüler alandaki elektrolit gradiyenti, kas ve sinirlerin elektriksel ihtiyaçlarına cevap verecek şekildedir. Vücudun elektrolit konsantrasyonu başlıca böbrek tarafından yönetilir. Ayrıca antidiüretik hormon, aldesteron ve parathormon da elektrolitler üzerinde etkilidir. Bu mekanizmaları bozacak durumlar elektrolit dengesinde bozulmalara neden olabilir ve bu da hayatı tehdit edici durumlarla sonuçlanabilir.

### **2.9.1 Sodyum**

Sodyum, yaklaşık 140 mEq/L konsantrasyonlarında ve ağırlıklı olarak hücre dışı sıvıda bulunur ( %98 ). Hücre içi konsantrasyonu genellikle 12-13 mEq/L'den azdır.  $\text{Na}^+$  pasif difüzyonla hücre içine girer ve adenosin trifosfat bağımlı  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  pompasıyla aktif olarak dışarı atılır.

#### **2.9.1.1 Hiponatremi**

Hiponatremi ölçülen serum  $\text{Na}^+$ 'unun 135 mEq/L' den düşük olduğu durumu tanımlar. Hiponatremi, başlıca su kazancı, ve/veya sudan fazla  $\text{Na}^+$  kaybı, vücut su dağılımında değişiklik veya anormal laboratuvar değerlerinin sonucu olarak ortaya çıkar. Semptomlar ölçülen  $\text{Na}^+$  değerinden çok, serum  $\text{Na}^+$ 'unun değişim hızıyla ilgilidir. Ancak yavaş gelişmiş bile olsa 120 mEq/L'den düşük  $\text{Na}^+$  değerleri, genellikle semptomlara neden olur. Görülen belirtiler sıklıkla bulantı, kusma, iştahsızlık, kas krampları, konfüzyon ve laterjinin yanısıra nöbet ve komaya kadar ilerleyebilen çeşitli durumlardır.

### 2.9.1.1.1 Patofiyoloji

Serum Na<sup>+</sup>'u azalırken düşen osmotik basınç sonucu olarak beyin içine su çekilir ve bu durum, azalmış bilinç durumu, ajitasyon, baş ağrısı, nöbet ve koma ile sonuçlanabilir. Belirtilerin ciddiyeti hem düşüş hızına hemde düşüş miktarına bağlıdır. Yirmidört saat içerisinde veya kısa zamanda serum Na<sup>+</sup>'unun 120 mEq/L altına düşmesi veya saatte 0,5 mEq/L'den fazla düşmesi kasılmalar, nöbet ve koma gibi nörolojik durumlarla sonuçlanır. Akut ciddi hiponatremi ve SSS değişiklikleri olan erişkinlerde ölüm oranı %50'den fazladır.

Hiponatreminin düzeltilmesi, beynin solüt yükünden kurtulmasından daha hızlı yapılırsa, artan plazma osmolaritesine bağlı beyinden plazmaya su çekilir ve beyin hasarı oluşur. Bu durum 'osmotik demiyelizan sendromu' veya 'santral pontin miyelinozis' olarak adlandırılır.

İdrar Na<sup>+</sup>'unun 10 mEq/L'den az olması, genellikle böbreğin Na<sup>+</sup> düzenlemesinin sağlam olduğunu ve etkili arteriyel kan volümünün bulunduğunu gösterir. Aksine idrar Na<sup>+</sup>'un 20 mEq/L'den fazla olması, sıklıkla intrinsik renal tübüler hasarı yada hipervolemiye natriüretik cevabı gösterir. Renal fonksiyon altta yatan hastalığa bağlı olarak önemli oranda hasarlanmışsa idrar Na<sup>+</sup> 'u artış eğiliminde olacaktır.

### 2.9.1.1.2 Tanı

Ölçülen Na<sup>+</sup> düzeyi, volüm durumu hakkında bilgi vermez. Bu nedenle hiponatremi tespit edilen hastalarda yapılacak ilk iş hücre dışı sıvı hacminin klinik olarak değerlendirilmesi, ölçülmüş ve hesaplanmış plazma osmolalitesinin belirlenmesidir. Gerçek hiponatremide plazma osmolalitesi azalır; yalancı hiponatremik durumlarda ise plazma osmolalitesi normaldir yada artmıştır. Hiponatreminin nedenleri Tablo 2.9.1.1.1'de ayrıntılı verilmiştir.

### Tablo 2.9.1.1.1 Hiponatreminin Nedenleri

- Hipertonik hiponatremi (Posm>295)

Hiperglisemi

Mannitol fazlası

Gliserol tedavisi

İzotonik (psödo) hiponatremi (Posm 275-295)

Hiperlipidemi

Hiperproteinemi (multipl myelom, Waldenstrom makroglobülinemisi)

- Hipotonik hiponatremi (Posm <275)

Hipovolemik

Renal

Diüretik kullanımı

Tuz kaybettiren nefropati (renal tübüler asidoz, kronik böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit)

Osmotik diürez (glikoz, üre, mannitol, hiperproteinemi)

Mineralokortikoid (aldosteron) eksikliği

Ekstrarenal

Hipotonik sıvılar ile volüm replasmanı

Gi kayıplar (kusma, ishal, fistül, tüp yerleştirme)

Üçüncü boşluk kaybı (yanıklar, hemorajik pankreatit, peritonit)

Terleme (kistik fibrozis)

- Hipervolemik

İdrar [Na+]>20mEq/L

Böbrek yetmezliği (serbest su atılımının bozulması)

İdrar [Na+]<20mEq/L

Konjestif kalp yetmezliği (düşük böbrek kan akımı olarak algılanması, ADH uyarılması)

Nefrotik sendrom (idrar yolu ile kayba ikincil düşük serum proteini)

Siroz (protein üretiminin azalmasına bağlı düşük intravasküler onkotik basınç)

- Övolemik (idrar [Na+]’u genellikle>20 mEq/L)

Uygunsuz ADH salınım sendromu

Hipotiroidizm (olasılıkla artmış ADH veya azalmış glomerüler filtrasyon hızı)

Ağrı, stres, bulantı, psikoz (ADH uyarılması)

ilaçlar: ADH, nikotin, sülfonilüre, morfin, barbütirat, NSAİİ, parasetamol, karbamezepin, fenotiazin, trisiklik antidepresan, kolşisin, klofibrat, siklofosamid, izoproterenol, talbutamid, vinkristin, monoaminooksidaz inhibitörleri

Su zehirlenmesi (psikojenik polidipsi, susama merkezinde lezyon)

Glukokortikoid eksikliği (ADH’ı baskılamak için glukokortikoidler gerekir)

Pozitif basınçlı ventilasyon

Porfiri

Esansiyel (genellikle yaşlılarda orak hücre sendromu veya bozulmuş osmostat)

ADH: Antidiüretik hormon, Posm: osmotik basınç



#### **2.9.1.1.2.1 Hipertonik hiponatremi (osmotik basınç >295)**

Hipertonik hiponatremide plazmada osmolaliteyi arttıran maddelerin artması sonrası hücre içi sıvı hücre dışına çıkar ve hücre dışı  $\text{Na}^+$  seyreltilmiş olur. Bu duruma en sık hiperglisemide karşılaşılr. Plazma glukozunda her 100 miligram/dL artış, plazma  $\text{Na}^+$  düzeyinde 1.6-1.8 mEq/L azalmaya neden olur. Tedavi altta yatan nedenin düzeltilmesidir. Tablo 2.9.1.1.1'de hipertonik hiponatreminin ayırıcı tanıları gösterilmiştir.

#### **2.9.1.1.2.2 İzotonik hiponatremi (osmotik basınç 275-295)**

İzotonik hiponatreminin diğer adı psödohiponatremidir. Bu durumda plazma proteinlerinin ve lipidlerinin yüksek seviyeleri plazmanın  $\text{Na}^+$  içermeyen çözülmemiş bölümlerini artırır. Bu durumda  $\text{Na}^+$  ölçülmesinin geleneksel yöntemi olan 'hacim başına kütle' yöntemi kullanıldığı için serum  $\text{Na}^+$  'u gerçek değerinden çok daha düşük çıkacaktır. Bu sınıf hiponatremide tedaviye gerek yoktur. Ayırıcı tanılar Tablo 2.9.1.1.1'de gösterilmiştir.

#### **2.9.1.1.2.3 Hipotonik hiponatremi (osmotik basınç <275)**

Hipotonik hiponatremilere gerçek hiponatremide denir. Bu durumda serum osmolalitesi azalmıştır. Klinik bulgulara ve semptomlara neden olan asıl faktör serum osmolalitesindeki azalmadır. Bu grup hiponatremiler hacim durumuna göre 3 gruba ayrılır.

- i. Hipovolemik hiponatremi:** Su ve  $\text{Na}^+$ 'un orantsız kaybı ve sıklıkla hipotonik sıvıların verilmesiyle ilişkilidir. Renal kayıplara bağlı azalmış hücre dışı sıvı hacmi durumlarında idrar  $\text{Na}^+$ 'u 20 meq/L'nin üzerindedir. Klinik bulgular daha çok volüm açığına bağlıdır. Tedavide izotonik salinle volüm açığı kapatılır ve altta yatan hastalığa uygun tedavi verilir. Ekstrarenal kayıplarda idrar

Na<sup>+</sup>u 20 meq/L'nin altındadır. Elektrolit ve su kaybının dengeli olmaması, hücre dışı sıvının ve hiponatreminin artmasına neden olur. Ekstrarenal kayıplarda oluşan hipovolemik hiponatreminin ayırıcı tanıları Tablo 2.9.1.1.1'de verilmiştir.

- ii. **Övolemik hiponatremi:** Normal vücut volümü ve hiponatremi ile karakterizedir. Belirtiler genellikle SSS hipotonisi ile ilişkilidir. İdrar Na<sup>+</sup>u genellikle 20 meq/L'nin üzerindedir. En dikkat çekici nedeni uygunsuz Antidiüretik Hormon (ADH) Sendromu'dur. Diğer ayırıcı tanılar Tablo 2.9.1.1.1'de verilmiştir. Tedavi sıvı kısıtlaması ve altta yatan nedenin tedavisi edilmesidir.
- iii. **Hipervolemik hiponatremi:** Vücut sıvısının aşırı artması olarak tanımlanır. Hastalar periferik veya pulmoner ödem tablosuyla başvururlar. Bu hastalarda sıvı yükünün atma yeteneğinin bozulması, Na<sup>+</sup> birikiminden daha fazla su birikimiyle sonuçlanır. Bu tablo iki grupta toplanır. İlk grup ileri böbrek yetmezliği olmaksızın yaygın ödematöz tablo ile karakterizedir. Bu gruptaki hastalarda idrar Na<sup>+</sup>u 20 mEq/L'nin altındadır. Sirozu veya asiti bulunan, konjestif kalp yetmezliği ve nefrotik sendromlu hastalar bu gruptandır. İkinci gruptaki hastalar ileri akut ve kronik böbrek yetmezliği hastalarını kapsar ve bu hastalarda idrar Na<sup>+</sup>u 20 mEq/L'nin üstündedir. Tedavide su ve tuz kısıtlamasının yanı sıra altta yatan neden tedavi edilmelidir. Tedaviye yardımcı olarak sıklıkla diüretikler kullanılır, nadiren diyaliz gerekir.

### 2.9.1.1.3 Tedavi

Elektrolit ve idrar düzeyleri tedavi başlanmadan alınmalıdır. Hipovolemik hastalar, mental durum değişikliği ve koma gibi durumlarda tedaviye acil başlanmalıdır. Hipovolemik hastalarda Na<sup>+</sup> açığı hesaplanmalı ve normal salinle yerine konmalıdır. Formül;

Toplam vücut  $[Na^+]$  açığı (mEq/L) = (beklenen plazma  $[Na^+]$  – gerçek plazma  $[Na^+]$ ) × total vücut suyu

Hiponatremide koma veya nöbet varsa %3'lük (513 mEq/L) salinle tedavi düşünülmelidir. Bu tedavi serum  $Na^+$ 'u dikkate alınarak infüzyon hızı 25-100 ml/saat olacak şekilde uygulanmalıdır. Plazma  $Na^+$  düzeyindeki artış saatte 0.5-1 mEq/L'den fazla olmamalıdır. Nöbet varlığında serum  $Na^+$ 'u saatte 1-2 mEq/L kadar arttırılabilir.

### 2.9.1.2 Hipernatremi

Hipernatremi serum  $Na^+$  değerinin 150 mEq/L'den fazla olması şeklinde tanımlanır. Total vücut suyunda azalma veya daha nadir olarak  $Na^+$ 'da artışı nedeniyle ortaya çıkar. Nedenleri Tablo 2.9.1.2.1'de verilmiştir.

AS'te karşılaşılan hipernatremi vakalarının çoğunda ciddi hipovolemi bulguları vardır. Başka bir rahatsızlığı bulunmayan hastalarda bu durum, böbrekler yoluyla serbest suyun korunmasını sağlar ve azalmış idrar çıkışı ile sonuçlanır. Başlıca nörolojik belirtiler ön plandadır; irritabilite, artmış kas tonusu, nöbet, koma ve hatta ölüm bile görülebilir.

Diabetes insipidus, santral (ADH sekresyon yetmezliği) veya nefrojenik (ADH'a renal yanıtıza bağlı) olabilir. Sıvı kısıtlamasına yanıt olmaması ile tanı konur. Vazopressine santral diabetes insipidusta cevap iyiyken nefrojenik diabetes insipidusta cevap ya yoktur ya da çok azdır.

Tedavide asıl hedef volümü yerine koymaktır. İlk olarak izotonik salin ve ringer laktat kullanılır. Doku perfüzyonu sağlanana kadar plazma genişletici sıvılara devam edilmelidir. Doku perfüzyonu sağlandıktan sonra, idrar çıkışı en az 0.5 mL/kg/saat olana kadar %0.45 salin veya diğer hipotonik solüsyonlarla devam edilmelidir.  $Na^+$  düzeyindeki azalma günlük 10-15 mEq/L'yi aşmamalıdır.

### Tablo 2.9.1.2.1 Hipernatremi Nedenleri

Yetersiz su alımı\*

- Su yutma yeteneğinin bozulması
- Susuzluk mekanizmasının bozulması
- Artmış fark edilmeyen kayıp

Aşırı sodyum

- İyatrojenik sodyum uygulanması

Sodyum bikarbonat

Hipertonik şalin

- Fazla sodyum miktarlarının kazara veya kasıtlı alımı

İnfanlarda tüple beslemede şeker ve su dağılımı

Tuzlu su alımı veya boğulma

Mineralokortikoid veya glukokortikoid fazlası

- Primeraldosteronizm
- Cushingsendromu
- Ektopik adrenokortikotropik hormon üretimi

Peritoneal diyaliz

- Sodyum fazlalığında su kaybı

Gi\*

- Kusma, ishal, barsak fistülü

Renal kayıp

- Santral diabetes insipidus
- Renal konsantrasyon yeteneğinde bozulma
- Osmotik diürez (çoklu nedenler)\*

Hiperkalsemi

Azalmış protein alımı

Uzamış, aşırı su alımı

Orak hücre hastalığı

Multipl myelom

Amiloidoz

Sarkoidoz

Sjögren sendromu

Nefrojenik diabetes insipidus

Konjenital

- İlaçlar

Alkol, lityum, fenitoin, propoksifen, sülfonilüre, amfoterisin, kolşisin

- Cilt kaybı

Yanıklar, terleme

Esansiyel hipernatremi

\*Acil serviste muhtemel veya önemli tanılar

Serbest su açığı hesaplama formülü;

$$\text{Su açığı (L)} = (\text{ölçülen } [\text{Na}^+] / \text{normal } [\text{Na}^+]) - 1$$

Genel kural olarak su açığının her litresi için serum  $\text{Na}^+$  düzeyi 3-5 mEq/L artar.

## 2.9.2 Potasyum

Potasyum vücudun başlıca hücre içi katyonudur. Normal hücre içi yoğunluğu 100-150 mEq/L ve normal hücre dışı yoğunluğu 3.5-5.0 mEq/L'dir. K'un günlük alımı 50-150 mEq aralığında olmalıdır. K'un yüksek olduğu yiyecekler pişmiş patates, ıspanak, kuru erik, domates, muzdur. K'un %90'ı böbreklerden, çok az bir kısmı dışkı ve terleme ile atılır. K<sup>+</sup> glomerüller boyunca serbest olarak filtre edilir, sonrasında proksimal ve çıkan tübüllerden geri emilir. Distal tübüllerde sekrete edilir ve  $\text{Na}^+$  ile değişim olur.

### 2.9.2.1 Hipokalemi

Hipokalemi serum K'unun 3.5 mEq/L'nin altında olması olarak tanımlanır. Sık görülen nedenleri hücre içine geçiş ve artmış kayıptır. Tablo 2.9.2.1'de hipokalemi nedenleri gösterilmiştir. Hücre dışı sıvının pH'ı arttıkça hidrojen iyonu ile K<sup>+</sup> yer değiştirir ve K<sup>+</sup> hücre içine girer. pH'ın genel olarak 0.1 mEq/L artışı, serum K seviyesinde 0.5 mEq/L azalmaya neden olacaktır.

Hipokaleminin nöromüsküler, kardiyovasküler, GI ve renal sistem üzerinde etkileri vardır. Nöromüsküler semptom ve bulgular genelde serum K'unun 2.5 mEq/L'nin altında olduğunda görülür. Santral belirtiler letarji, depresyon, iritabilite ve konfüzyondur. Periferik belirtiler parestezi, azalmış derin tendon refleksi, fasikülasyon, miyalji ve kas güçsüzlüğüdür. Kardiyovasküler etkileri hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, ritim

**Tablo 2.9.2.1 Hipokaleminin Nedenleri**

Hücre dışı-hücre içi potasyum geçişi

- Alkaloz\*
- Artmış plazma insülini (diabetik ketoasidoz tedavisi)
- $\beta$ -adrenerjikler
- Hipokalemik periyodik paralizi

Azalmış alım

- Potasyumdan fakir diyet alımı, geofaji

Gi kayıplar\*

- Kusma, nazogastrik sonda, ishal (laksatif ve enemaların kötüye kullanımı), malabsorbsiyon, üreterosigmoidostomi, enterik fistül, villöz adenom

Renal kayıp

- Diüretik tedavisi\*
- Primer aldosteronizm
- Sekonder aldosteronizm
- Meyan kökü alımı
- Çiğneme tütününün aşırı kullanımı
- Renal tübüler asidoz
- Postobstrüktif diürez
- Osmotik diürez

İlaçlar ve toksinler

- Karbenisilin, penisilin, amfoterisin B, L-dopa, lityum, talyum, teofilin, dopamin

Terle kayıp

- Aşırı egzersiz, sıcak inmesi, febril hastalıklar

Diğer

- Hipomagnezemi, akut lösemi, İV beslenme, megaloblastik anemiden iyileşme dönemi

\*Acil serviste sık karşılaşılan nedenler

bozuklukları (genellikle taşidisritmiler), EKG'de T dalgasında düzleşme, U dalgası, ST segment depresyonudur. GI sistemde bulantı, kusma, abdominal distansiyon ve ileusa kadar ilerleyen değişik tablolar görülür. Renal sistem üzerinde poliüri, polidipsi, idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma, idrarla asit atılımında artış gibi etkileri vardır.

Tedavide oral alımı tolere edebilen hastalarda tedavi oral yoldan yapılabilir.  $K^+$ dan zengin yiyecekler, tuz ürünleri ve  $K^+$  içeren ek besinler verilebilir. İstenilen sonuca ulaşıncaya kadar her 30-60 dakikada bir 20 mEq/Loral  $K^+$  dozu önerilir. İntravenöz replasman ciddi hipokalemili hastalar için uygundur.  $K^+$ un ani ve aşırı artışından korunmak için İV KCl 10 mEq/L'lik artışlarla 30-60 dakika içerisinde iyi çalışan bir damar yolu aracılığıyla sağlanmalıdır. İnfüzyon hızı saatte 20 mEq/L'nin üzerinde olduğunda kardiyak monitorizasyon gereklidir.

### **2.9.2.2 Hiperkalemi**

Hiperkalemi, serum  $K^+$ unun 5.5 mEq/L'nin üzerinde olduğu durumdur. En yaygın nedeni kan alma sırasında oluşan hemolize bağlı yalancı hiperkalemi durumudur. Diğer nedenler Tablo 2.9.2.2.1'de belirtilmiştir.

Klinik bulgular, membran depolarizasyonun bozulmasından kaynaklanır. Kardiyak bulgular en önemli olanlarıdır.  $K^+$  düzeyiyle ilişkili EKG değişiklikleri Tablo 2.9.2.2.2'de verilmiştir. Ventriküler fibrilasyon, AV tam blok, asistol gibi kardiyak ritim bozuklukları ortaya çıkabilir.

Ölüm genellikle ventriküler fibrilasyon ve diastolik arrest sonucu görülür. Diğer belirtiler kaslarda güçsüzlük, parestezi, arefleksi, yükselen paralizisi, bulantı, kusma, ishaldir.

Tedavide öncelikle hastaya EKG çekilmeli ve kardiyak açıdan stabil ise tekrarlayan örneklerle hiperkaleminin varlığı doğrulanmalıdır. Acil tedavi, kardiyak monitorizasyonu, elektrolit bozukluğunun doğrulanmasını ve belirtileri bulanan hastaların 3 aşamalı tedavisini kapsar

- 1- Membran stabilizasyonu
- 2-  $K^+$ un hücre içine geçişi
- 3- Vücuttan  $K^+$ un atılımının arttırılması (gastrointestinal, üriner veya hemodiyaliz)

### Tablo 2.9.2.2.1 Hiperkalemi Nedenleri

#### Yalancı Hiperkalemi

- Turnike kullanımı
- Hemoliz (in vitro)\*
- Lökositoz
- Trombositoz

#### Hücreiçi-dışı potasyum geçişi

- Asidoz\*
- Ağır egzersiz
- $\beta$ -blokaj
- İnsülin eksikliği
- Dijital zehirlenmesi
- Hiperkalemik periyodik paralizi

#### Potasyum yükü

- Potasyum takviyeleri
- Potasyumdan zengin yiyecekler
- İV potasyum
- Potasyum içeren ilaçlar
- Taze olmayan kan transfüzyonu
- Hemoliz (in vitro)
- Gi kanama
- Kemoterapi sonrası hücre yıkımı
- Rabdomyoliz/ezici yaralanma\*
- Aşırı doku nekrozu

#### Azalmış potasyum atılımı

- Böbrek yetmezliği\*
- Potasyum tutucu ilaçlar, \* $\beta$ -blokaj, NASİİ, ACE inhibitörleri
- Aldosteron eksikliği\*
- Renal potasyum atılımında selektif defekt
- Psödohipoaldesteronizm, sistemik lupus eritematozus, orak hücre hastalığı, obstrüktif üropati, renal transplantasyon, tip IV renal tübüler asidoz

\*Acil serviste sık karşılaşılan ya da önemli nedenler

İlk aşamada membran stabilizasyonu (genellikle kardiyak dokuda) sağlanmalıdır. Bunun için kalsiyum klorid (%10'luk 5-10 mL İV) ve kalsiyum glukonat (%10'luk 10-20 mL İV) uygulanabilir.



<b>Tablo 2.9.2.2.2 Hiperkalemi İle İlişkili EKG Değişiklikleri</b>	
[K+] (mEq/L)	EKG Değişiklikleri
6.5-7.5	Uzamış PR mesafesi, T dalgasının sivrileşmesi, kısa QT aralığı
7.5-8.0	P düzleşmesi, QRS genişlemesi
10-12	Sinüzoidal paternde QRS kompleksinin bozulması

İkinci aşamada K<sup>+</sup>un hücre içine girmesini sağlayan albuterol (nebulize olarak, 4 mL salin içinde 2.5 miligram, 20 dakikada), NaHCO<sub>3</sub> (50-100 mEq İV), insülin ve glukoz (5-10 Ü regüler insülin İV, 1-2 amp %50 dekstroz İV) tedavisidir. Üçüncü aşamada vücuttan K<sup>+</sup>un uzaklaştırılması için furosemid (40 miligram, böbreklerden atar), sodyum polistren sülfonat (25-50 miligram PO, GI sistemden atar) verilebilir. Bunların yetersiz kaldığı durumlarda hemodiyaliz, K<sup>+</sup>u hızlı bir şekilde vücuttan uzaklaştırır.

### **3. Yöntem ve Gereç**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Senato Etik Komisyonunun 16969557-505 sayı ve 19 Mayıs 2013 tarihli etik kurul onayı alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servisine 1 Ocak 2005 ile 1 Şubat 2013 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri yüksek doz ilaç zehirlenmesi tanısı alan vakaların değerlendirilmesi amacıyla dosya ve hastane otomasyon sistemi kayıtları incelendi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru süresi, NG sonda ile mide lavajı yapıp yapılmadığı, AK verilip verilmediği kaydedildi; hastaların laboratuvar değerlerinden biyokimyada Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, BUN (Kan Üre Azotu), Kr, AST, ALT, total bilirubin (T.Bil), gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfat (ALP), kardiyak enzimlerden (KE) Troponin T (Trop T), kreatin kinaz MB (CK-MB,

Miyogloblin (MG), AKG'da pH, HCO<sub>3</sub>, Laktik asit, tam kanda beyaz küre, Hb, Plt, kanama zamanında aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), İNR (İnternational Normalised Ratio) değerleri incelendi. Bütün bu veriler hazırlanan formantot edildi ve sonrasında SPSS for Windows version 15.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamında kaydedildi, istatistiksel analizi yapıldı.

Laboratuvar değerlerinin referans aralığı için 'Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvar'ının referans aralığı kullanıldı (Tablo 3.1).

### **3.1 İstatistiksel yöntem**

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ve Fisher kesin test ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

### **3.2 Araştırmaya alma kriterleri**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servisine 1 Ocak 2005 ile 1 Şubat 2013 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri yüksek doz ilaç zehirlenmesi tanısı alan hastalar çalışmaya alındı.

**Tablo 3.1 Normal aralık kabul edilen laboratuvar değerleri**

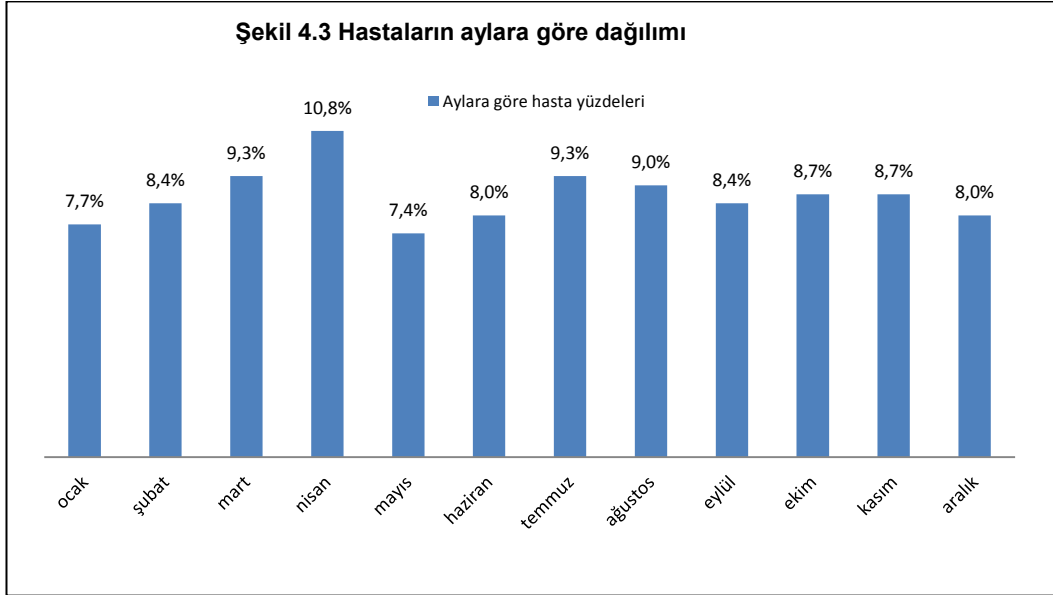
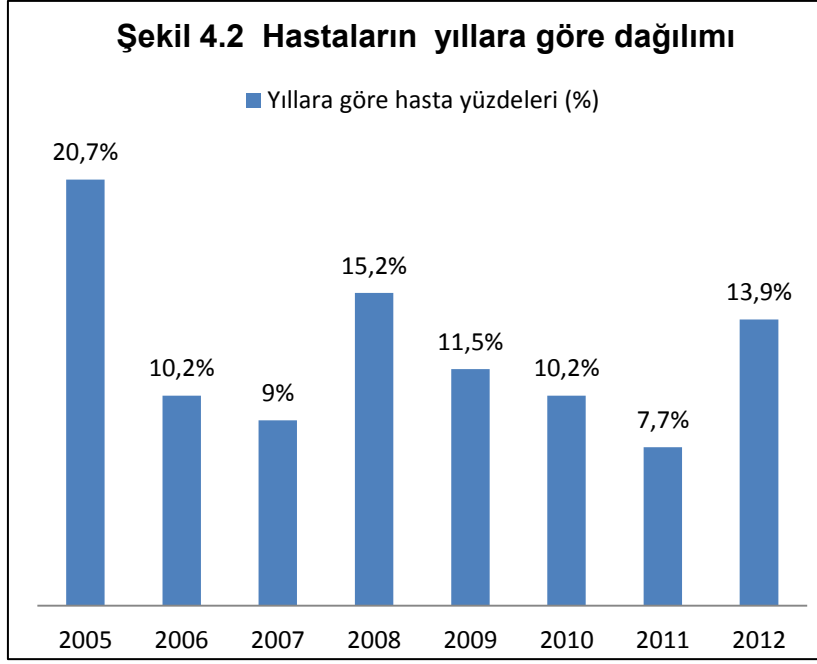
	Referans Aralığı	Birim
Na <sup>+</sup>	135-145	mEq/dL
K <sup>+</sup>	3.5-5.1	mEq/dL
BUN	6-20	mEq/dL
Kr	0.5-0.9	mEq/dL
AST	<33	U/L
ALT	<31	U/L
GGT	<33	U/L
T.Bil.	0.10-0.20	mg/dL
ALP	<390	U/L
Trop-T	<0.010	ng/dL
MG	25-51	ng/dL
CK-MB	0-2.88	ng/dL
Beyaz küre	4.1-11.2	*10 <sup>3</sup> /µL
Hb	11.7-15.5	g/dL
Plt	159-388	*10 <sup>3</sup> /µL
pH	7.35-7.45	
Laktik Asit	0.9-1.7	mmol/L
HCO <sub>3</sub>	22-31	mmol/L
APTT	27.9-38.1	sn
İNR	0.86-1.20	İNR

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 323 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 27 (18-72 arası) yıl olarak belirlendi. Hastaların 67'si erkek (%20.7), 256'sı kadındı (%79.3). Hastaların cinsiyetine göre yaş dağılımı Şekil 4.1' de gösterildi. Kadın hastaların yaş ortalaması 27, erkek hastaların yaş ortalaması 29 bulundu.

2005 ile 2013 yılları arasındaki dağılıma bakıldığında % 20.7 ile en fazla başvurunun olduğu yıl 2005 olduğu görüldü. (Şekil 4.2.) (2013 yılında, sadece ocak ayı içindeki hastaların incelendiği için bu yıl oranlamaya alınmadı). Aylar arasındaki dağılıma bakıldığında en sık başvuru nisan ayında, en az başvuru şubat ayında idi. Şekil 4.3.'te bu dağılım görülmüştür.





Başvuru süreleri değerlendirildiğinde ilk 3 saat içinde başvuran 116 hasta (%35.9), 3 saatten sonra başvuran 207 hasta (%64.1) olarak görüldü.

Hastaların 266'sına (%82.3) NG sonda takıldığı, mide lavajı yapıldığı ve AK uygulaması yapıldığı görüldü.

Hastaların 249'u (%77.1) günlük önerilen maksimum dozun üstünde, 49'u (%15.2) günlük önerilen dozda veya altında ilaç alırken, 25'inde (%7.7) alınan ilaç türlerinin ve doz miktarlarının bilinmediği görüldü.

Alınan ilaçların sıklığına bakılırsa hastaların 68'inin (%21,1) NSAİİ (en sık), 66'sının (%20,5) parasetamol ve/veya bileşikleri, 57'sinin (%17,7) SSGİ, 50'sinin (%15,5) TSA, 299'unun (%55,3) ise diğer ilaçları almış olduğu görüldü (Tablo 4.1).

<b>Tablo 4.1 Alınan İlaç Sıklıkları</b>				
		n	Yüzde	Vakaların yüzdesi
İlaçlar	Parasetamol	66	12,2%	20,5%
	NSAİİ	68	12,6%	21,1%
	SSRI	57	10,6%	17,7%
	TCA	50	9,3%	15,5%
	Diğer	299	55,3%	99,8%
Total		540	100,0%	167,7%

n: ilaçların alım sayısı

Yüksek doz NSAİİ alan hastaların kan biyokimya değerleri Tablo 4.2'de, AKG değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir. APTT ve İNR bakılan hastaların değerleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

<b>Tablo 4.2 NSAİİ alanlarda biyokimya değerleri</b>										
Yüksek doz NSAİİ alanlarda görülen biyokimya değerleri					Normal veya düşük doz NSAİİ alanlarda görülen biyokimya değerleri					
	Düşük	Normal	yüksek	Toplam (n)		Düşük	Normal	yüksek	Toplam (n)	p
Na <sup>+</sup>	3	46	1	50	Na <sup>+</sup>	0	13	0	13	0,000
K <sup>+</sup>	8	42	0	50	K <sup>+</sup>	0	13	0	13	0,383
BUN	0	50	0	50	BUN	0	13	0	13	-
Kr	0	47	3	50	Kr	0	13	0	13	1,000
AST	0	48	2	50	AST	0	13	0	13	1,000
ALT	0	48	2	50	ALT	0	13	0	13	1,000
GGT	0	48	2	50	GGT	0	13	0	13	1,000
T.Bil.	0	48	2	50	T.Bil.	0	12	1	13	0,506
ALP	0	0	0	50	ALP	0	13	0	13	-

<b>Tablo 4.3 NSAİİ alanlarda Kanama Zamanı değerleri</b>										
Yüksek doz NSAİİ alanlarda görülen Kanama zamanı değerleri					Normal veya düşük doz NSAİİ alanlarda görülen Kanama zamanı değerleri					
	düşük	normal	yüksek	toplam		düşük	normal	yüksek	toplam	p
APTT	0	18	0	18	APTT	0	0	0	0	-
İNR	0	18	0	18	İNR	0	0	0	0	-

<b>Tablo 4.4 NSAİİ alanlarda AKG değerleri</b>										
Yüksek doz NSAİİ alanlarda görülen AKG değerleri					Normal veya düşük doz NSAİİ alanlarda görülen AKG değerleri					
	düşük	normal	yüksek	toplam		düşük	normal	yüksek	toplam	p
pH	2	35	2	39	pH	0	7	0	7	0,500
Laktik Asit	1	6	19	26	Laktik Asit	0	1	2	3	0,844
HCO <sub>3</sub>	16	23	0	39	HCO <sub>3</sub>	0	7	0	7	0,078

Yüksek dozda ve yüksek olmayan dozda NSAİİ alan hastaların Na<sup>+</sup> değeri karşılaştırıldığında Na<sup>+</sup> değerinin istatistiksel olarak değiştiği tespit edildi (p=0.000). Bakılan diğer parametrelerden Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, BUN, Kr, AST, ALT, T.Bil, GGT, ALP, aPTT, İNR, pH, Laktik asit, HCO<sub>3</sub> değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Yüksek doz parasetamol alan hastaların kan biyokimya değerleri Tablo 4.5'de, KE değerleri Tablo 4.7'te verilmiştir. APTT ve İNR bakılan hastaların değerleri Tablo 4.6'da verildi.

<b>Tablo 4.5 Parasetamol alanlarda biyokimya değerleri</b>										
Yüksek doz parasetamol alanlarda görülen biyokimya değerleri					Normal veya düşük doz parasetamol alanlarda görülen biyokimya değerleri					p
	Düşük	Normal	yüksek	Toplam (n)		Düşük	Normal	yüksek	Toplam (n)	
Na <sup>+</sup>	5	43	0	48	Na <sup>+</sup>	0	15	0	15	0,326
K <sup>+</sup>	13	35	0	48	K <sup>+</sup>	1	14	0	15	0,156
BUN	0	48	0	48	BUN	0	15	0	15	-
Kr	0	48	0	48	Kr	0	15	0	15	-
AST	0	47	2	49	AST	0	14	1	15	0,558
ALT	0	47	2	49	ALT	0	15	0	15	1,000
GGT	0	47	2	49	GGT	0	15	0	15	1,000
T.Bil.	0	47	2	49	T.Bil.	0	15	0	15	1,000
ALP	0	49	0	49	ALP	0	15	0	15	-

<b>Tablo 4.6 Parasetamol alanlarda Kanama zamanı değerleri</b>								
Yüksek doz parasetamol alanlarda görülen Kanama zamanı değerleri				Normal veya düşük doz parasetamol alanlarda görülen Kanama zamanı değerleri				p
	normal	yüksek	toplam		normal	yüksek	toplam	
APTT	17	0	17	APTT	6	0	6	-
İNR	17	0	17	İNR	6	0	6	-



<b>Tablo 4.7 Parasetamol alanlarda KE değerleri</b>								
Yüksek doz parasetamol alanlarda görülen KE değerleri				Normal veya düşük doz parasetamol alanlarda görülen KE değerleri				
	Normal	Yüksek	toplam		Normal	Yüksek	toplam	p
Trop-T	20	0	20	Trop-T	4	0	4	-
MG	18	2	20	MG	4	0	4	1,000
CK-MB	18	2	20	CK-MB	4	0	4	1,000

Yüksek dozda parasetamol alan ve yüksek olmayan dozda parasetamol alan hastaların Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, BUN, Kr, AST, ALT, T.bil, GGT, ALP, aPTT, İNR değerleri karşılaştırıldığına, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ayrıca incelenen KE'lerinde anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Yüksek doz SSGİ alan hastaların kan biyokimya değerleri Tablo 4.8'de, AKG değerleri Tablo 4.9'da verilmiştir. APTT ve İNR bakılan hastaların değerleri Tablo 4.10'da verilmiştir.

<b>Tablo 4.8 SSGİ alanlarda biyokimya değerleri</b>										
Yüksek doz SSGİ alanlarda görülen biyokimya değerleri					Normal veya düşük doz SSGİ alanlarda görülen biyokimya değerleri					
	Düşük	Normal	yüksek	Toplam (n)		Düşük	Normal	yüksek	Toplam (n)	p
Na <sup>+</sup>	9	35	0	44	Na <sup>+</sup>	2	7	0	9	1,000
K <sup>+</sup>	4	40	0	44	K <sup>+</sup>	0	8	1	9	0,081
BUN	0	44	0	44	BUN	0	9	0	9	-
Kr	0	44	0	44	Kr	0	9	0	9	-
AST	0	41	3	44	AST	0	8	1	8	0,536
ALT	0	42	2	44	ALT	0	9	0	9	1,000
GGT	0	41	3	44	GGT	0	9	0	9	1,000
T.Bil.	0	44	0	44	T.Bil.	0	8	1	8	0,170
ALP	0	44	0	44	ALP	0	9	0	9	-

<b>Tablo 4.9 SSGİ alanlarda AKG değerleri</b>										
Yüksek doz SSGİ alanlarda görülen AKG değerleri					Normal veya düşük doz SSGİ alanlarda görülen AKG değerleri					
	düşük	normal	yüksek	toplam		düşük	normal	yüksek	toplam	p
pH	1	35	0	36	pH	0	4	0	4	1,000
Laktik Asit	0	10	19	29	Laktik Asit	0	3	1	4	0,276
HCO <sub>3</sub>	11	24	1	36	HCO <sub>3</sub>	0	4	0	4	0,219

<b>Tablo 4.10 SSGİ alanlarda Kanama zamanı değerleri</b>										
Yüksek doz SSGİ alanlarda görülen Kanama zamanı değerleri					Normal veya düşük doz SSGİ alanlarda görülen Kanama zamanı değerleri					
	düşük	normal	yüksek	toplam		düşük	normal	yüksek	toplam	p
APTT	0	21	0	21	APTT	0	0	0	0	-
İNR	0	21	0	21	İNR	0	0,	0	0	-

Yüksek dozda SSGİ alan ve yüksek olmayan dozda SSGİ alan hastaların Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, BUN, Kr, AST, ALT, T.Bil, GGT, ALP , aPTT, İNR, pH, Laktik asit, HCO<sub>3</sub> değerleri karşılaştırıldığına, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ayrıca incelenen KE'lerinde anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05).

<b>Tablo 4.11 TSA alanlarda biyokimya değerleri</b>										
Yüksek dozlarda TCSA alanlarda görülen biyokimya değerleri					Normal veya düşük dozda TSA alanlarda görülen biyokimya değerleri					
	Düşük	Normal	yüksek	Toplam		Düşük	Normal	yüksek	Toplam	p
Na <sup>+</sup>	6	34	1	41	Na <sup>+</sup>	1	5	0	6	0,8660
K <sup>+</sup>	6	32	1	39	K <sup>+</sup>	0	6	0	6	0,3340
BUN	0	41	0	41	BUN	0	6	0	6	-
Kr	0	40	1	41	Kr	0	6	0	6	1,0000
AST	0	39	3	42	AST	0	6	0	6	1,0000
ALT	0	40	2	42	ALT	0	6	0	6	1,0000
GGT	0	41	1	42	GGT	0	6	0	6	1,0000
T.Bil.	0	42	0	42	T.Bil.	0	5	1	6	0,1250
ALP	0	42	0	42	ALP	0	6	0	6	-

<b>Tablo 4.12 TSA alanlarda Kanama zamanı değerleri</b>										
Yüksek dozlarda TSA alanlarda görülen Kanama zamanı değerleri					Normal veya düşük dozda TSA alanlarda görülen Kanama zamanı değerleri					
	düşük	normal	yüksek	toplam		düşük	normal	yüksek	toplam	p
APTT	0	23	0	23	APTT	0	1	0	1	-
İNR	0	23	0	23	İNR	0	1	0	1	-

Yüksek doz TSA alan hastaların kan biyokimya değerleri Tablo 4.11’de, KE değerleri Tablo 4.14’te, AKG değerleri Tablo 4.13’te verilmiştir. APTT ve İNR bakılan hastaların değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir.

Yüksek dozda TSA alan ve yüksek olmayan dozda TSA alan hastaların Na<sup>+</sup>, K, BUN, Kr, AST, ALT, T.Bil, GGT, ALP , aPTT, İNR, pH, Laktik asit, HCO<sub>3</sub> değerleri karşılaştırıldığına, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ayrıca incelenen KE’lerinde anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05).

<b>Tablo 4.13 TSA alanlarda AKG değerleri</b>										
Yüksek dozlarda TSA alanlarda görülen AKG değerleri					Normal veya düşük dozda TSA alanlarda görülen AKG değerleri					
	düşük	normal	yüksek	toplam		düşük	normal	yüksek	toplam	p
pH	3	34	0	37	pH	0	6	1	7	0,0930
Laktik Asit	0	10	14	24	Laktik Asit	0	2	2	4	1,0000
HCO <sub>3</sub>	11	25	1	37	HCO <sub>3</sub>	0	5	2	7	0,0210

<b>Tablo 4.14 TCA alanlarda KE değerleri</b>								
Yüksek dozlarda TCA alanlarda görülen KE değerleri				Normal veya düşük dozda TCA alanlarda görülen KE değerleri				
	Normal	Yüksek	toplam		Normal	Yüksek	toplam	p
Trop-T	37	0	27	Trop-T	3	0	3	-
MG	18	9	27	MG	2	1	3	1,0000
CK-MB	14	13	27	CK-MB	1	2	3	1,0000

## 5. TARTIŞMA

AS'teki zehirlenme vakaları, klinik toksikolojideki son gelişmelere rağmen hala büyük bir problem olmaya devam etmektedir[29]. Dünya çapında 13 milyondan fazla doğal veya sentetik kimyasal madde tanımlanmıştır ve 3 binden daha az maddenin, zehirlenme vakalarının %95'inden daha fazlasında rol aldığı görülmüştür [30]. Türkiye genelinde zehirlenme vakalarıyla ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, yılda 150.000 zehirlenme olayının meydana geldiği tahmin edilmektedir [31]. Amerika Zehir Danışma Merkezi raporlarına göre 2002 yılında zehirlenme vakalarında, 2001 yılına göre %4.9'luk artış olmuştur [32]. Benzer şekilde ülkemizde hem özkıyım amaçlı hem kazayla meydana gelen zehirlenmeler, AS'ler için giderek artan problemler olmaya devam etmektedir [33, 34].

Yüksek dozda ilaç maruziyetlerini ve elektrolitleri beraber inceleyen çalışmalar pek azdır. Mevcut çalışmalar belirli ilaç gruplarıyla belirli elektrolit bozuklukları arasındaki bağlantıları içermektedir. Çalışmamızda AS'e kabul edilen yüksek doz ilaç maruziyetleri ile elektrolitler arasındaki bağlantılar incelenmiştir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde yüksek doz ilaç zehirlenmelerinde yaş ortalaması 21-31 yaş arasında olduğu görüldü [1, 35-37]. Bu çalışmada ise ortalama yaş değeri 27.9 (18-72) yıl idi. Kadınların ortalama yaş değeri 27 (18-72) iken, erkeklerin ortalama yaş değeri 29 (18-66) idi. AS'e zehirlenme nedeni ile başvuran 2.229 hastanın incelendiği bir çalışmada erkek hastaların yaş ortalaması 29.3±13.2 yıl iken, kadınların yaş ortalaması 23.8±9.6 yıl tespit edilmiştir [38]. Satar ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada ise kadınlarda yaş ortalaması 24.5±10.1 yıl iken, erkeklerde 29.5±13.2 yıl olarak belirlenmiştir [39]. Bizim çalışmamız, erişkin AS'te yapıldı ve 18 yaş üstü hastalar kabul edildi. Bu açıdan yaş verilerimiz, erişkin hastaların dahil edildiği çalışmalar ile uyumlu bulunurken, yüksek doz ilaç zehirlenmelerinin özellikle genç yaş grubunu ilgilendiren bir sağlık sorunu olduğu görüşünde desteklenmiş oldu. Bunun sebebi genç erişkinlerde işsizlik,

zor yaşam koşullarına uyum zorluğu ve duygusal travmalar sebebi ile özkıyım eğiliminin fazla olması olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek doz ilaç zehirlenmelerinde genel olarak kadınların oranı fazla görülmekteydi ve kadın/erkek oranı 2.5-3/1 arasında değişmekteydi [36, 40-42]. Benzer olarak bizim çalışmamızda da kadın erkek oranı 3.9/1 (258/65 hasta) bulundu. Ancak İspanya, Finlandiya ve ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda kadın ve erkeklerde vakalara aynı sıklıkta rastlanıldığı ya da erkeklerin daha sık görüldüğü saptanmıştır [43-45].

Zehirlenme vakalarının sıklığı mevsimlere göre değişebilmektedir. Bu çalışmada vakalar en sık ilkbahar aylarında en az ise kış aylarında izlendi. Benzer birçok çalışmada özkıyım amaçlı girişimde bulunan vakaların oranı ilkbahar aylarında en yüksek olurken, kış aylarında ise en düşük seviyede bulunmuştur [45-48]. Türkiye’de yapılan ve genel zehirlenmelerin incelendiği 3 farklı çalışmada ise en yüksek zehirlenme oranı yaz mevsiminde izlenmiştir [34, 49, 50].

AK, birçok ilaç ve toksik maddeyi GI sistemde bağlayarak emilimini azaltır. Ancak AK’ün tedavide kanıtlanmış faydası gösterilmemiştir [5]. Bu çalışmada vakaların 266’sına (%82.3) NG eşliğinde mide lavajı yapıldığı ve sonrasında da AK verildiği görüldü. Yapılan çalışmalarda Kekeç ve ark.’ları zehirlenme vakalarının %73’üne, Pekdemir ve ark.’ları %64.4’üne, Kavalcı ve ark.’ları %33.8’ine AK vermişlerdi [41, 51, 52]. Chyka ve ark.’larının yaptığı bir çalışma da AK’ün etkisinin saatler içinde giderek azaldığı gösterilmiştir [53]. Genel olarak kaynaklarda AK’ün ilk bir saatte verilmesi önerilse de ilk 4 saat içinde AK’ün etkili olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır [3, 53]. Bizim çalışmamızda ilaç alımından 3 saat sonra AS’e başvuran 207 hastanın (%64.1) 164’üne AK verilmesi, AS doktorlarının yapılan çalışmalara rağmen bu uygulamadan vazgeçemediği göstermektedir. Bu konuda ulusal klavuzlara uyulması ve algoritmaların uygulanması zehirlenmelerde yönetim ve tedavideki başarıyı arttırabileceği gibi, hasta maliyetini ve gelişebilecek komplikasyonları azaltmada yardımcı olabilir.

Özkiyım amaçlı ilaç alımlarında, yüksek doz ilaç alma oranını gösteren çalışmalar azdır. Makk ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 628 hastanın 498'i (%79.3) yüksek doz ilaç alırken, 130 hastanın (%20.7) yüksek olmayan dozda ilaç aldığı görülmüş [54]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak 249 hastada (%77.1) yüksek doz ilaç alımı mevcutken, 49 hasta (%15.2) yüksek olmayan dozda ve 25 (%7.7) hasta ise bilinmeyen dozda ilaç almıştır. Bu iki çalışma göz önünde bulundurularak, bilinmeyen dozda ilaç alan hastaların yüksek dozda ilaç almış kabul edilerek tedavi yaklaşımı ona göre belirlenmelidir.

Hastanın özkiyım amaçlı aldığı ilaç türü, hastanın kliniği üzerindeki asıl belirteçtir. Çalışmalarda zehirlenmeye neden olan ilaç türleri değişmektedir. Anthony ve ark.'larının yaptığı çalışmada en sık sedatifler ve antiepileptikler, Özköse ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise NSAİİ'lar en sık bulunmuştur [36, 37]. Çok sayıda çalışmada ise parasetamol en sık zehirlenme nedeni olarak gösterilmiştir [55-57]. Akkaş ve ark.'larının 1998 ve 2002 yılları arasında Hacettepe Erişkin Acil Servis'ine zehirlenme ile başvuran 1.098 hasta ile yaptıkları çalışmada en fazla zehirlenme vakasının %32'lik oranla antidepresan grubunda olduğu rapor edilmiştir [58]. Bizim çalışmamızda ise alınan ilaçların arasında NSAİİ'lar (%21.1) en sık alınan ilaç grubunu oluştururken, bunu sırasıyla parasetamol (%20.5), SSGİ (%17.7) ve TSA'lar (%15.5) takip ediyordu. Hastaların, özkiyım amaçlı ilaç alımlarında herhangi bir sınıftan ilaç alabileceği; tercih edilen bir sınıf olmadığı görülmektedir.

NSAİİ'lar geniş kullanım alanına sahiptirler. Bu ilaçlar, antiinflamatuvar, analjezik ve antiagregan özellikleri yanında, birçok yan etkiye sahiptirler. NSAİİ alan vakalarda çeşitli elektrolit bozuklukları görülmüştür. Wharam ve ark.'larının triatlon sporcuları üzerinde yaptığı bir çalışmada NSAİİ'lar ile hiponatremi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [59]. Roche ve ark.'larının gösterdikleri bir vakada ise NSAİİ alımına bağlı hiponatremi görülmüştür [60]. Ancak Page ve ark.'larının 123 sporcu üzerinde yaptığı bir çalışmada NSAİİ alanlar ile almayanlar arasında Na<sup>+</sup> değişikliği açısından anlamlı fark bulunamamıştır [61]. Bizim çalışmamızda

ise yüksek doz NSAİİ alan 50 hastanın 3'ünde hiponatremi, 1'inde ise hipernatremi bulundu ve bu durum anlamlı kabul edildi. Potasyum ile NSAİİ'lar arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıdaki çalışmada NSAİİ'lar ile K yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [61-64]. Bizim çalışmamızda ise NSAİİ alan hastalarda anlamlı K değişikliği bulunmamıştır. Önceki yapılan çalışmalar ve vaka sunumları incelendiğinde, hiperkalemi gelişen hastaların genelde 50 yaş üstü, ek hastalıkları olan ve başka ilaçlar kullanan hastalar olduğu görüldü. Bizim çalışmamızdaki hastaların çok büyük bölümünün bu hastalardan oluşmaması, bu farklı durumun nedeni olabilir. Çalışmamızda yüksek doz NSAİİ almış hastalarda, almayanlara göre BUN ve Kr'de anlamlı bir bozukluk görülmemiştir. Literatürde benzer olarak Page ve ark.'larının sporcular üzerinde yaptığı çalışmada yaptığı bir çalışmada NSAİİ kullanan ve kullanmayan sporcular arasında renal fonksiyonlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır [61]. Ancak NSAİİ'lara bağlı renal yetmezlik geliştiğini gösteren birçok çalışma vardır [63, 65]. Sav ve ark.'larının sunduğu vakada ve Rogulj ve ark.'larının sunduğu vakada, NSAİİ'lara bağlı renal yetmezlik gelişebileceği tespit edilmiştir [64, 66]. Konuyla ilgili vaka sunumlarındaki hastalar genelde ileri yaşta ve eşlik eden hastalıkları olan hastalardan oluşması, çalışmamızdaki hastalarda neden renal bozukluğun görülmediği açıklayabilir.

NSAİİ'lara bağlı KC hasarı nadir görülmesine rağmen, literatürde ciddi hepatotoksisite gelişmiş yayınlar mevcuttur [67, 68]. Mabee ve ark.'larının 67 yaşındaki vaka sunumunda ve McCormick ve ark.'larının sundukları 58 yaşındaki vakada NSAİİ kullanımına bağlı fulminan KC yetmezliği görülmüştür [69]. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada aPTT ve İNR uzaması görülmezken, 2 hastada KCFT'de minimal yükselme olmasına rağmen anlamlı kabul edilmemiştir. Agundez ve ark.'larının sunduğu 'Expert Opinion' a göre ilaç sebepli hepatotoksisiteye neden olan risk faktörleri yaş, cinsiyet, kronik alkol kullanımı, beraberinde başka ilaç alımı, altta yatan hastalık olması, obesite, tip 2 diyabet ve insüline bağımlı diyabetir [67]. Lucena ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise 20-29 yaş arası hiçbir hastada hepatotoksisite gelişmediği ve hepatotoksisite gelişen hastaların

çoğunluğunun 60 yaş üstü erkeklerden oluştuğu görüldü [70]. Bu çalışmalarda hepatotoksisite gelişen hastaların yaşlı ve riskli hastalardan oluşması, bizim çalışmamızda ise bu tip hastaların çok az olması, çalışmamızda hepatotoksisite gelişmeme nedeni olabilir.

Parasetamolün hepatic hasara yol açma mekanizması hakkında birçok çalışma vardır, ama renal yetmezliğe yol açma mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Parasetamol zehirlenmesinde, renal yetmezlik gelişme oranı yaklaşık %1-2'dir [71-73]. Çalışmamızda yüksek doz parasetamol alan 5 hastada hiponatremi görülürken, hiçbir hastada hipernatremi saptanmadı. Normal veya düşük doz parasetamol alanlarla karşılaştırıldığında bu iki durumun anlamlı bir fark yaratmadığı tespit edildi. Benzer olarak Pakvaran ve ark.'larının yaptığı yüksek doz parasetamol alımlarında bakılan serum elektrolitlerinden Na<sup>+</sup>'da önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir [74]. Çalışmamızda yüksek doz parasetamol alan hastalardan 13 tanesinde hipokalemi görülmesine rağmen normal veya düşük doz parasetamol alanlarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. Buna rağmen literatürde yüksek parasetamolün hipokalemiyle ilgili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [75-77]. Yine bizim çalışmada hiçbir hastada Kr ve BUN yüksekliği görülmezken, yüksek doz parasetamol alanlarla almayanlar arasında anlamlı fark bulunamadı. Bununla beraber yüksek doz parasetamol zehirlenmesinde, renal yetmezlik gelişebileceğini destekleyen çalışmalar da vardır [72, 74, 78, 79]. Bazı yayınlarda yüksek doz parasetamol alanlarda görülen renal toksisitenin, çocukluk çağında veya hepatotoksisite gelişmiş hastalarda daha çok rastlandığı rapor edilmiştir [80, 81]. Bizim çalışmamızda hastalarda renal fonksiyon bozukluğu saptanmaması, 18 yaş altı hastaların çalışmaya alınmaması ve hastaların hiçbirinde hepatotoksisite gelişmemesiyle açıklanabilir.

Parasetamol, ABD'de akut hepatotoksisitenin birinci nedenidir [82]. Yüksek doz parasetamolün hepatotoksisiteye neden olduğunu gösteren birçok çalışma olmasına rağmen bizim çalışmamızda yüksek doz parasetamol alan vakaların hiçbirinde KC enzimleri yükselmedi, aPTT ve İNR



değeri uzamadı [83-86]. Buna neden olarak çalışmamızdaki hastaların çoğunun erken dönemde AS gelmeleri (1 hasta dışındaki tüm hastalar ilk 24 saatte başvurdu) ve erken NAS tedavisine başlanması sonucu hepatotoksisite gelişme riskini azaldığı söylenebilir.

Çalışmamızda hastalarda çalışılan KE'lerde hiçbir hastada Trop-T yüksekliği görülmezken, 2 hastada MG ve 3 hastada CK-MB yüksekliği görüldü. Moore ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada parasetamol alan hastada hepatotoksisite ve çoklu organ yetmezliği ile Troponin-I arasında paralellik olduğu gösterilmiştir [87]. Çalışmamızda kardiyak etkilenme görülmemiştir. Bu durumun sebebi çalışmamızda hepatotoksisite ve çoklu organ yetmezliği gelişen hasta saptanmaması olabilir.

SSGİ'ler depresyon tedavisinde kullanılan güvenli ilaçlardır ve geniş terapötik özelliğe sahiptirler. SSGİ'lerin neden olduğu elektrolit bozuklukları sıklıkla hiponatremi ile ilgilidir. Yapılan birçok çalışma SSGİ'lerinin hiponatremiye neden olabileceğini göstermiştir [88-90]. Ancak Pakvaran ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada kontrol grubu olarak alınan SSGİ alan hasta grubunda, Na<sup>+</sup> değişikliği görülmemiştir [74]. Bizim çalışmamızda yüksek doz SSGİ alan hiçbir hastada BUN ve Kr yüksekliği görülmezken, 9 hastada hiponatremi, 4 hastada hipokalemi görüldü fakat anlamlı kabul edilmedi. Literatürde SSGİ'lerinin hipokalemiye neden olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. SSGİ ve hiponatremi arasındaki ilişkiyi araştıran çoğu çalışma, yaşlı olup SSGİ kullanan vakalarda, hiponatreminin daha çok görüldüğünü göstermektedir [91-93]. Bu durum çoğunluğu genç hastalardan oluşan çalışmamızda, anlamlı derecede hiponatreminin görülmemesi nedeni olabilir.

SSGİ'lerinin olası etkilerinden biri de hepatotoksisitedir. Literatürde bu konuyla ilgili birçok vaka sunumu mevcuttur [94-96]. Çalışmamızda yüksek doz SSGİ alan 3 hastada klinik olarak anlamlı olmayan düzeyde AST, ALT ve GGT yüksekliği görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmezken yüksek doz SSGİ alan hastaların hiçbirinde aPTT ve İNR yüksekliği görülmedi. Bizim çalışmanın sonucuna paralel olarak Voican ve ark.'larının

gösterdiği çalışmada SSGİ'lerinin, hepatotoksisiteye en az neden olan antidepresan grubu olduğu belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan yüksek doz SSGİ alan hastalardan 1'inde pH düşüklüğü, 11'inde HCO<sub>3</sub> düşüklüğü ve 19'unda laktik asit yüksekliği görülürken bu durum anlamlı kabul edilmedi. Literatürde Kelly ve ark.'larının sunduğu bir vakada, yüksek doz SSGİ alımına bağlı Akut Solunumsal Distres Sendromu, renal yetmezlik ve eşlik eden metabolik asidoz görülmüştür [97]. Böyle bir durumun oluşmasında, çalışmamıza alınan SSGİ alan hastalarda ciddi toksik tablo oluşmamasının rolü olabilir.

TSA'lar psikiyatrik bozuklukların tedavisinde tercih edilen ve diğer antidepresanlardan daha toksik olduğu bilinen ilaç grubudur[98, 99]. Bu grup ilaçlara bağlı zehirlenmelerde, laboratuvar bulgularını inceleyen çalışmalar azdır. Olgun ve ark.'larının yaptığı 52 çocuğun incelendiği bir çalışmada, %26,9 ile en sık görülen laboratuvar anormalliği hiponatremi tespit edildi [100]. Çaksen ve ark.'larının yaptığı diğer bir çalışmada ise TSA almış 44 hastadan sadece birinde hiponatremi tespit edilmiştir [101]. Bu iki çalışmada da K<sup>+</sup> bozukluğu bulunmamıştır. Gheshlaghi ve ark.'larının yaptığı diğer bir çalışmada ise, vakaların izleminde Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> değişikliği tespit edilmemiştir [102]. Bizim çalışmamızda yüksek doz TSA alan hastaların 6'sında hiponatremi, 1'inde hipernatremi, 1'inde hiperkalemi, 6'sında hipokalemi bulundu. Bu anormallikler yüksek olmayan dozlarda TSA alan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Bu durum çalışmaya alınan hasta sayısının azlığıyla açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda yüksek doz TSA alanlar içinde, klinik olarak problem oluşturmayacak düzeyde, 3 hastada AST, 2 hastada ALT ve 1 hastada GGT yüksekliği saptandı. Benzer olarak Olgun ve ark.'larının yaptığı çalışmada vakaların %7'sinde transaminazların yükseldiği ve kendiliğinden düzeldiği belirlenmiştir [70]. Larrey ve ark.'larının gösterdiği bir vakada ise TSA kullanımına bağlı transaminazlarda 30-40 kat yükselme ile beraber hepatotoksisite geliştiği vurgulanmaktadır [103]. Literatürde bu çalışmalara benzer TSA'ların hepatotoksisiteye neden olabileceğini gösteren birçok

Çalışma mevcuttur [104-106]. Ama bizim alışmamızda KC yetmezliğiyle sonuçlanan hasta olmamaştır.

TSA'ların en ciddi ve istenmeyen özelliği kardiyotoksisitedir. Ayrıca TSA'lara bağlı akut miyokard infarktüsü nadirdir. Kiyani ve ark.'larının gösterdiği bir vakada yüksek doz TSA almış 33 yaşındaki kadında, alımdan 40 saat sonra hastanın EKG'si değişmiş ve KE'i yükselerek hasta miyokard infarktüsü geçirmiştir [107]. Bizim alışmamızda hastaların çoğu benzer yaş grubunda olmasına rağmen, hiçbir hastada Trop-T yüksekliliği tespit edilmezken 9 hastada MG, 13 hastada CK-MB yüksekliliği tespit edilmiştir. Bu durum TSA zehirlenmesinde miyokard infarktüsünün nadir olduğunu desteklemektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. AS'e özkıyım amaçlı ilaç alan hastaların yaş ortalaması 27 (18-72) olarak belirlendi.
2. Hastaların 67'si erkek (%20.7), 256'sı kadındı (%79.3).
3. En sık başvuru nisan ayında iken, en az başvuru şubat ayındaydı.
4. İlk 3 saatte başvuran hasta oranı%35.9 idi.
5. Hastaların %77.1'inin günlük önerilen maksimum dozun üzerinde ilaç aldığı görüldü.
6. Alınan ilaçların sıralamasında %21.1 ile NSAİİ en sık iken, onu %20.5 ile parasetamol, %17.7 ile SSGİ, %15.5 ile TSA takip etmekteydi.
7. Hastaların 266'sına (%82.3) NG takıldığı, mide lavajı yapıldığı ve AK uygulaması yapıldığı görüldü.
8. Yüksek dozda NSAİİ alan ve yüksek olmayan dozda NSAİİ alan hastaların Na<sup>+</sup> değeri karşılaştırıldığında Na<sup>+</sup> değerinin istatistiksel olarak değiştiği tespit edildi (p=0.000). Bakılan diğer parametrelerden Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, BUN, Kr, AST, ALT, T.Bil, GGT, ALP, aPTT, İNR, pH, Laktik asit, HCO<sub>3</sub> değerleri karşılaştırıldığına, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).
9. Yüksek dozda parasetamol alan ve yüksek olmayan dozda parasetamol alan hastaların Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, BUN, Kr, AST, ALT, T.bil, GGT, ALP , aPTT, İNR değerleri karşılaştırıldığına, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ayrıca incelenen KE'de anlamlı bir ilişki bulunamadı.
10. Yüksek dozda SSGİ alan ve yüksek olmayan dozda SSGİ alan hastaların Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, BUN, Kr, AST, ALT, T.Bil, GGT, ALP , aPTT, İNR, pH, Laktik asit, HCO<sub>3</sub> değerleri karşılaştırıldığına, istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca incelenen KE'de anlamli bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

11. Yüksek dozda TSA alan ve yüksek olmayan dozda TSA alan hastaların  $Na^+$ ,  $K^+$ , BUN, Kr, AST, ALT, T.Bil, GGT, ALP , aPTT, İNR, pH, Laktik asit,  $HCO_3$  değerleri karşılaştırıldığına, istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca incelenen KE'de anlamli bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

## 7. ÖNERİLER

1. Zehirlenme vakaları AS'e başvuran hastalar arasında morbidite ve mortalite nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır.
2. Zehirlenme vakalarında ilaç spesifik tedavi yaklaşım klavuzlarında kan elektrolit değerlerinin rutin incelenmesi önerilmektedir. Ama biz bu çalışma ile yüksek dozda ilaç alımlarında bile bu kan değerlerinde saptadığımız değişikliklerin, istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdik.
3. Zehirlenme vakalarında alınan ilacın türü, farmakokinetiği ve farmakodinamiği göz önüne alınarak, tedavide yol gösterici kan tetkiklerinin yapılması daha ön planda düşünülmelidir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Jayakrishnan, B., et al., Acute drug overdose: clinical profile, etiologic spectrum and determinants of duration of intensive medical treatment. *Oman Med J*, 2012. 27(6): p. 501-4.
2. Sibel, Y. İlaç Alımı ile intihar Olgularına Acil Yaklaşım. in İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri -Zehirlenmeler- Sempozyum Dizisi 2002.
3. Tintinalli, J.E., Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. Vol. 7th edition. 2010.
4. Hoffman, R.S. and L.R. Goldfrank, The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a 'coma cocktail'. *JAMA*, 1995. 274(7): p. 562-9.
5. Marx J, H.R., Walls R, Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice, ed. 7th. 2010.
6. Bond, G.R., The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. *Ann Emerg Med*, 2002. 39(3): p. 273-86.
7. Chyka, P.A. and D. Seger, Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1997. 35(7): p. 721-41.
8. Weisberg, L.S., H.M. Szerlip, and M. Cox, Disorders of potassium homeostasis in critically ill patients. *Crit Care Clin*, 1987. 3(4): p. 835-54.
9. Riggs, J.E., Neurologic manifestations of fluid and electrolyte disturbances. *Neurol Clin*, 1989. 7(3): p. 509-23.
10. LoVecchio, F., et al., The feasibility of administration of activated charcoal with respect to current practice guidelines in emergency department patients. *J Med Toxicol*, 2007. 3(3): p. 100-2.
11. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1999. 37(6): p. 731-51.
12. Proudfoot, A.T., E.P. Krenzelok, and J.A. Vale, Position Paper on urine alkalization. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2004. 42(1): p. 1-26.
13. Holubek, W.J., et al., Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int*, 2008. 74(10): p. 1327-34.
14. Hoffman R, N.L., Howland M, Lewin N, Flomenbaum N, Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies. 2007.
15. Karakılıç E, Ş.G., Tekşam Ö, Ündeğer Ü, Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçların Toksikolojisi-Erişkin ve Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri ve Tedavi Yaklaşımları. 2010.
16. Kozer, E. and G. Koren, Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug Saf*, 2001. 24(7): p. 503-12.
17. Anker, A.L. and M.J. Smilkstein, Acetaminophen. Concepts and controversies. *Emerg Med Clin North Am*, 1994. 12(2): p. 335-49.
18. Schmidt, L.E., Age and paracetamol self-poisoning. *Gut*, 2005. 54(5): p. 686-90.
19. Marzullo, L., An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. *Curr Opin Pediatr*, 2005. 17(2): p. 239-45.
20. Rumack, B.H. and H. Matthew, Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*, 1975. 55(6): p. 871-6.

21. Heard, K.J., Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*, 2008. 359(3): p. 285-92.
22. Bronstein, A.C., et al., 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*, 2009. 47(10): p. 911-1084.
23. Schwarz, R. and M. Esler, Catecholamine levels in tricyclic antidepressant self-poisoning. *Aust N Z J Med*, 1974. 4(5): p. 479-84.
24. Callaham, M. and D. Kassel, Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: implications for management. *Ann Emerg Med*, 1985. 14(1): p. 1-9.
25. Thanacoody, H.K. and S.H. Thomas, Tricyclic antidepressant poisoning : cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*, 2005. 24(3): p. 205-14.
26. Roy, T.M., et al., Pulmonary complications after tricyclic antidepressant overdose. *Chest*, 1989. 96(4): p. 852-6.
27. Callaham, M., H. Schumaker, and P. Pentel, Phenytoin prophylaxis of cardiotoxicity in experimental amitriptyline poisoning. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988. 245(1): p. 216-20.
28. Kotzan, J.A., et al., Prevalence and patterns of concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants in a high-cost polypharmacy cohort. *Clin Ther*, 2002. 24(2): p. 237-48.
29. Chu, J., R.Y. Wang, and N.S. Hill, Update in clinical toxicology. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(1): p. 9-15.
30. Saglam, Z., et al., Causes of acute poisoning in adults: a retrospective study, in a hospital in Istanbul, Turkey. *Journal of Public Health*, 2012. 20(1): p. 59-63.
31. AG., K., Çocukluk Çağında Zehirlenme Nedenleri. *Yeni Tıp Dergisi*, 1994. 11(4).
32. Watson, W.A., et al., 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*, 2004. 22(5): p. 335-404.
33. Karakaya, A. and N. Vural, Acute poisoning admissions in one of the hospitals in Ankara. *Hum Toxicol*, 1985. 4(3): p. 323-6.
34. Pinar, A., J. Fowler, and G.R. Bond, Acute poisoning in Izmir, Turkey--a pilot epidemiologic study. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1993. 31(4): p. 593-601.
35. Akkose, S., et al., Acute poisoning in adults in the years 1996-2001 treated in the Uludag University Hospital, Marmara Region, Turkey. *Clin Toxicol (Phila)*, 2005. 43(2): p. 105-9.
36. Anthony, L. and C. Kulkarni, Patterns of poisoning and drug overdosage and their outcome among in-patients admitted to the emergency medicine department of a tertiary care hospital. *Indian J Crit Care Med*, 2012. 16(3): p. 130-5.
37. Ozkose, Z. and F. Ayoglu, Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. *Hum Exp Toxicol*, 1999. 18(10): p. 614-8.
38. Seydaoglu, G., S. Satar, and N. Alparslan, Frequency and mortality risk factors of acute adult poisoning in Adana, Turkey, 1997-2002. *Mt Sinai J Med*, 2005. 72(6): p. 393-401.
39. Satar, S., et al., Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. *Bratisl Lek Listy*, 2009. 110(7): p. 404-11.
40. Tufekci, I.B., A. Curgunlu, and F. Sirin, Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Hum Exp Toxicol*, 2004. 23(7): p. 347-51.



41. Kekec Z, S.E., Duymaz H, ÖZkan S., Acil Servise Başvuran Çoklu İlaç Zehirlenmelerinin yedi Yıllık Analizi. *türkiye Acil Tıp Dergisi*, 2005. 5(9): p. 69-72.
42. Özayar, E.D., Semih; Güleç, Handan; Şahin, Şaziye; Dereli, Necla, Yoğun Bakıma Kabul Edilen Zehirlenme Olgularının Retrospektif Analizi. *Turkish Journal of Medical & Surgical Intensive Care Medicine*, 2011(3): p. 59.
43. Lapatto-Reiniluoto, O., et al., A prospective study of acute poisonings in Finnish hospital patients. *Hum Exp Toxicol*, 1998. 17(6): p. 307-11.
44. Burillo-Putze, G., et al., National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med*, 2003. 10(2): p. 101-4.
45. E., A., YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN ZEHİRLENMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE OLGULARDA MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER. 2012, T.C. ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ.
46. Islambulchilar, M., Z. Islambulchilar, and M.H. Kargar-Maher, Acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Tabriz, Iran. *Hum Exp Toxicol*, 2009. 28(4): p. 185-90.
47. Woo, J.M., O. Okusaga, and T.T. Postolache, Seasonality of suicidal behavior. *Int J Environ Res Public Health*, 2012. 9(2): p. 531-47.
48. Elisei, S., N. Verdolini, and S. Anastasi, Suicidal attempts among Emergency Department patients: one-year of clinical experience. *Psychiatr Danub*, 2012. 24 Suppl 1: p. S140-2.
49. Baydin, A., et al., Retrospective evaluation of emergency service patients with poisoning: a 3-year study. *Adv Ther*, 2005. 22(6): p. 650-8.
50. Özcan N, Ö.A., Kantekin ÇÜ, Hastanemiz Reanimasyon Ünitesinde Tedavi Edilen Akut İntoksikasyon Olgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Anestezi Dergisi*, 2010. 18: p. 159-162.
51. Kavalcı C, D.P., Çevik Y, Zehirlenme Olgularının Analizi: Yeni Bir Hastanenin Bir Yıllık Deneyimi. *Tr J Emerg Medicine*, 2006. 6(4).
52. Karcioğlu Ö, D.Y., Esener Z, Acil Serviste İlaç ile Zehirlenmeler: 1 Yıllık Olgu Serisi. *Tr J Emerg Meicine*, 2002. 2(1).
53. Isbister, G.K. and V.V. Kumar, Indications for single-dose activated charcoal administration in acute overdose. *Curr Opin Crit Care*, 2011. 17(4): p. 351-7.
54. Mak, K.K., et al., Characteristics of overdose and non-overdose suicide attempts in a multi-ethnic Asian society. *Asian J Psychiatr*, 2013. 6(5): p. 373-9.
55. Williams-Johnson, J., et al., Suicide attempt by self-poisoning: characteristics of suicide attempters seen at the Emergency Room at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J*, 2012. 61(5): p. 526-31.
56. Prescott, K., et al., Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *Br J Clin Pharmacol*, 2009. 68(2): p. 260-8.
57. Shah, R., et al., Trends in suicide from drug overdose in the elderly in England and Wales, 1993-1999. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002. 17(5): p. 416-21.
58. Akkas, M., et al., An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. *Vet Hum Toxicol*, 2004. 46(4): p. 213-5.
59. Wharam, P.C., et al., NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc*, 2006. 38(4): p. 618-22.
60. Roche, C., et al., Ibuprofen can induce syndrome of inappropriate diuresis in healthy young patients. *Case Rep Med*, 2013. 2013: p. 167267.

61. Page, A.J., et al., Exercise-associated hyponatremia, renal function, and nonsteroidal antiinflammatory drug use in an ultraendurance mountain run. *Clin J Sport Med*, 2007. 17(1): p. 43-8.
62. Tan, S.Y., et al., Indomethacin-induced prostaglandin inhibition with hyperkalemia. A reversible cause of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Ann Intern Med*, 1979. 90(5): p. 783-5.
63. Braden, G.L., et al., Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19(5): p. 1149-53.
64. Rogulj, D., et al., Extreme hyperkalaemia caused by concomitant use of a NSAID and an ace inhibitor in an elderly patient. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2010. 61(2): p. 241-5.
65. Lafrance, J.P. and D.R. Miller, Dispensed selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of moderate to severe hyperkalemia: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis*, 2012. 60(1): p. 82-9.
66. Sav, T., et al., Single-dose-dexketoprofen-induced acute kidney injury due to massive rhabdomyolysis. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44(5): p. 1581-3.
67. Agundez, J.A., et al., Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011. 7(7): p. 817-28.
68. Teoh, N.C. and G.C. Farrell, Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis*, 2003. 7(2): p. 401-13.
69. McCormick, P.A., et al., COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *Lancet*, 1999. 353(9146): p. 40-1.
70. Lucena, M.I., et al., Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*, 2009. 49(6): p. 2001-9.
71. Le Vaillant, J., et al., [Acetaminophen (paracetamol) causing renal failure: report on 3 pediatric cases]. *Arch Pediatr*, 2013. 20(6): p. 650-3.
72. Mazer, M. and J. Perrone, Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol*, 2008. 4(1): p. 2-6.
73. Prescott, L.F., Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*, 1983. 25(3): p. 290-314.
74. Pakravan, N., D.N. Bateman, and J. Goddard, Effect of acute paracetamol overdose on changes in serum and urine electrolytes. *Br J Clin Pharmacol*, 2007. 64(6): p. 824-32.
75. Waring, W.S., et al., Acute acetaminophen overdose is associated with dose-dependent hypokalaemia: a prospective study of 331 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008. 102(3): p. 325-8.
76. Godber, I.M., S.J. Jarvis, and D. Maguire, Hypokalaemia following paracetamol overdose in two teenage girls. *Ann Clin Biochem*, 2007. 44(Pt 4): p. 403-5.
77. Zyoud, S.H., et al., High prevalence of hypokalemia after acute acetaminophen overdose: impact of psychiatric illness. *Hum Exp Toxicol*, 2010. 29(9): p. 773-8.
78. Wilkinson, S.P., L.M. Blendis, and R. Williams, Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure. *Br Med J*, 1974. 1(5900): p. 186-9.
79. Ozkaya, O., et al., A case of acetaminophen (paracetamol) causing renal failure without liver damage in a child and review of literature. *Ren Fail*, 2010. 32(9): p. 1125-7.

80. Boutis, K. and M. Shannon, Nephrotoxicity after acute severe acetaminophen poisoning in adolescents. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2001. 39(5): p. 441-5.
81. Larson, A.M., et al., Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 2005. 42(6): p. 1364-72.
82. Lee, W.M., Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*, 2004. 40(1): p. 6-9.
83. Chun, L.J., et al., Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*, 2009. 43(4): p. 342-9.
84. Fontana, R.J., Acute liver failure due to drugs. *Semin Liver Dis*, 2008. 28(2): p. 175-87.
85. Larson, A.M., Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*, 2007. 11(3): p. 525-48, vi.
86. Hodgman, M.J. and A.R. Garrard, A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin*, 2012. 28(4): p. 499-516.
87. Moore, J.K., et al., Persistently elevated troponin I in paracetamol hepatotoxicity: association with liver injury, organ failure, and outcome. *Clin Toxicol (Phila)*, 2013. 51(7): p. 532-9.
88. Iwase, R., et al., Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone due to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors After Pancreaticoduodenectomy for Carcinoma of the Ampulla of Vater: Case Report. *Int Surg*, 2013. 98(4): p. 289-91.
89. Fenoglio, I., et al., [Drug induced hyponatremia. About a series of 54 cases notified to the regional center of pharmacovigilance of Saint-Etienne]. *Therapie*, 2011. 66(2): p. 139-48.
90. Tsai, P.H., et al., Recurrent escitalopram-induced hyponatremia in an elderly woman with dementia with Lewy bodies. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012. 34(1): p. 101 e5-7.
91. Mannesse, C.K., et al., Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: A cross-sectional study. *Maturitas*, 2013. 76(4): p. 357-63.
92. Smith, J.M., Clinical implications of treating depressed older adults with SSRIs: possible risk of hyponatremia. *J Gerontol Nurs*, 2010. 36(4): p. 22-7; quiz 28-9.
93. Shubrata, K.S., et al., Sertraline-induced hyponatremia and seizures in old age. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012. 24(1): p. E47.
94. Azaz-Livshits, T., A. Hershko, and E. Ben-Chetrit, Paroxetine associated hepatotoxicity: a report of 3 cases and a review of the literature. *Pharmacopsychiatry*, 2002. 35(3): p. 112-5.
95. Persky, S. and J.F. Reinus, Sertraline hepatotoxicity: a case report and review of the literature on selective serotonin reuptake inhibitor hepatotoxicity. *Dig Dis Sci*, 2003. 48(5): p. 939-44.
96. Colakoglu, O., et al., Toxic hepatitis associated with paroxetine. *Int J Clin Pract*, 2005. 59(7): p. 861-2.
97. Kelly, C.A., et al., Adult respiratory distress syndrome and renal failure associated with citalopram overdose. *Hum Exp Toxicol*, 2003. 22(2): p. 103-5.
98. Unverir, P., et al., A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience. *Hum Exp Toxicol*, 2006. 25(10): p. 605-12.

99. Woolf, A.D., et al., Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol*, 2007. 45(3): p. 203-33.
100. Olgun, H., et al., Clinical, electrocardiographic, and laboratory findings in children with amitriptyline intoxication. *Pediatr Emerg Care*, 2009. 25(3): p. 170-3.
101. Caksen, H., et al., Acute amitriptyline intoxication: an analysis of 44 children. *Hum Exp Toxicol*, 2006. 25(3): p. 107-10.
102. Gheshlaghi, F., et al., 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): p. 2277-9175.
103. Larrey, D., et al., Cross hepatotoxicity between tricyclic antidepressants. *Gut*, 1986. 27(6): p. 726-7.
104. DeSanty, K.P. and C.M. Amabile, Antidepressant-induced liver injury. *Ann Pharmacother*, 2007. 41(7): p. 1201-11.
105. Lazaros, G.A., et al., Amineptine induced liver injury. Report of two cases and brief review of the literature. *Hepatogastroenterology*, 1996. 43(10): p. 1015-9.
106. Voican, C.S., et al., Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians. *Am J Psychiatry*, 2013. 20(10): p. 13050709.
107. Kiyani, S., et al., Acute myocardial infarction associated with amitriptyline overdose. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006. 98(5): p. 462-6.