

# Analjezik İlaçlarla Zehirlenmeler

Doç Dr İbrahim Türkçüer

PAUTF Acil Tıp AD

Denizli

ERİŞKİN VE ÇOCUK  
**ACİL**  
SERVİSİ



ACİL  
DOKTORLAR GİRİŞİ  
←



LÜTFEN  
ACİL SERVİSİNE  
GİRİŞİMEZ



LÜTFEN  
ACİL SERVİSİNE  
GİRİŞİMEZ

PARK ETMEZ



# İçerik

- Parasetamol,
- Salisilat,
- NSAİ ilaçlarla zehirlenmeler.

# Parasetamol zehirlenmesi

- Parasetamol,
- N-asetil-p-aminofenol (APAP),
- Asetaminofen olarak adlandırılır.

# Parasetamol zehirlenmesi

- Fenasetin'in aktif metaboliti,
- Joseph von Mering ilk deneme (1887),
- 1950.....Triagesic (ilk ilaç-kombinasyon),
- 1970'lerde yaygınlaşmış,
- Şimdi en sık kullanılan analjezik-antipiretik,
- 150'ye yakın ilaçta var.

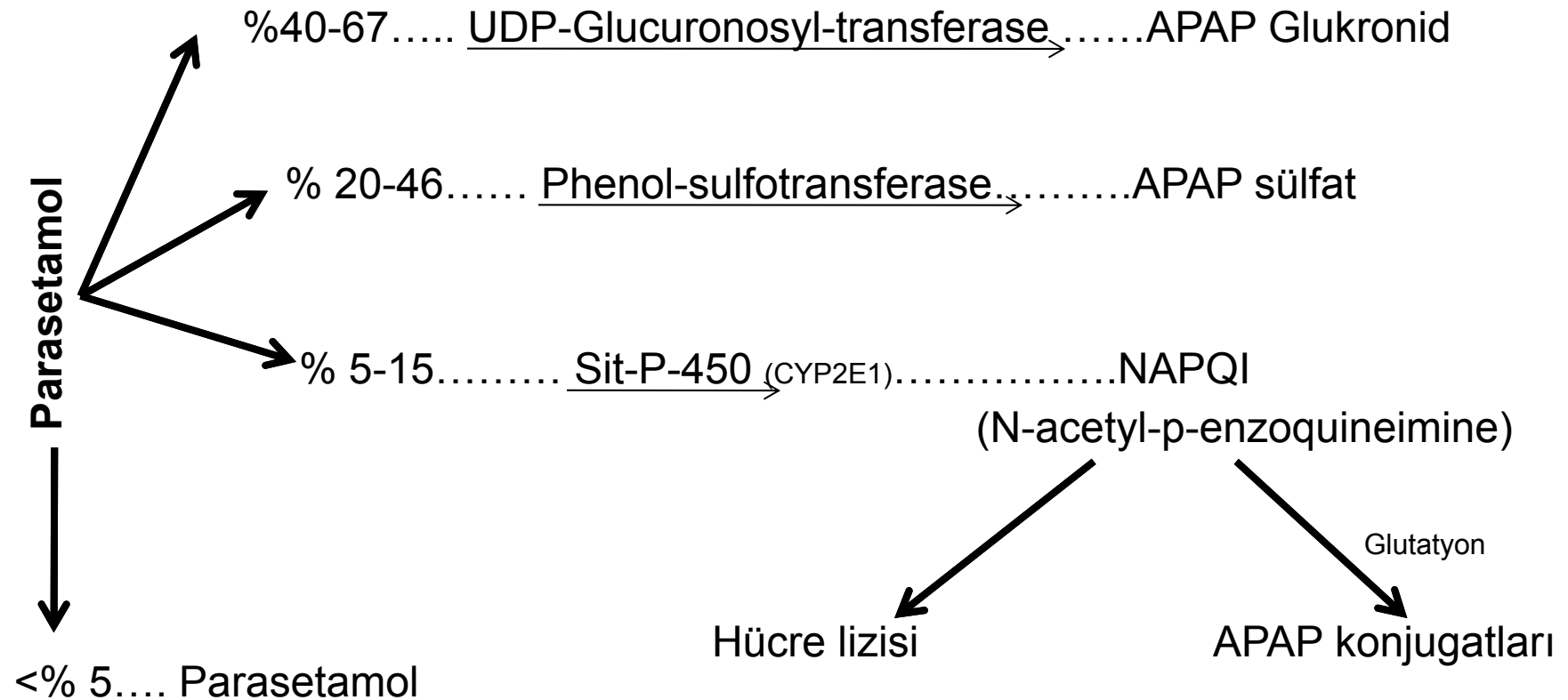
# Parasetamol zehirlenmesi

- Analjezik ve antipiretik etki
  - Santral PG sentez inhibisyonu
- Zayıf antienflamatuar etki
  - Periferik siklooksijenaza etkisi kısıtlı.
- Terapötik düzey: 10-30 µg/mL
- Önerilen doz;
  - Erişkin 650 mg/4-6 saat (4 gr/gün)
  - Çocuk 10-15 mg/kg/4-6 saat

# Parasetamol zehirlenmesi

- Oral alım
  - 30 dk emilim ve 2 saatte pik
- Biyoyararlanım
  - oral % 60-98
  - rektal %40
- Proteine bağlanma % 10-30
- Yarılanma ömrü 2-4 saat
- Plasenta ve anne sütüne geçer.

# Parasetamol zehirlenmesi





# Parasetamol zehirlenmesi

- Yüksek doz alımda;
  - Glukronidasyon ve sülfasyon yolları doyar,
  - Glutasyon ile Sit-P-450 yoluyla metabolize.
- Glutasyon depoları < %30
  - KC toksisitesi ortaya çıkar.
- Reaktif bir metabolit olan NAPQI,
  - sülfür içeren KC protein ve enzimlerine bağlanarak hücre ölümüne neden olur.

# Toksik doz

- **Akut**
  - 150-200 mg/kg
  - >7.5 gram
  - <10 yaşta toksisite riski azdır.
- **Kronik**
  - Erişkinde -uzun süreli- 4-6 gram/gün
  - Çocukta -2-8 gün- 60-150 mg/gün

# Hepatotoksisite riski

- Yaş,
- Beslenme durumu,
- Alkolizm,
- INH, antikonvülzan vb ilaçlar,
- AIDS,
- Gebelik,
- Sigara ile artar.

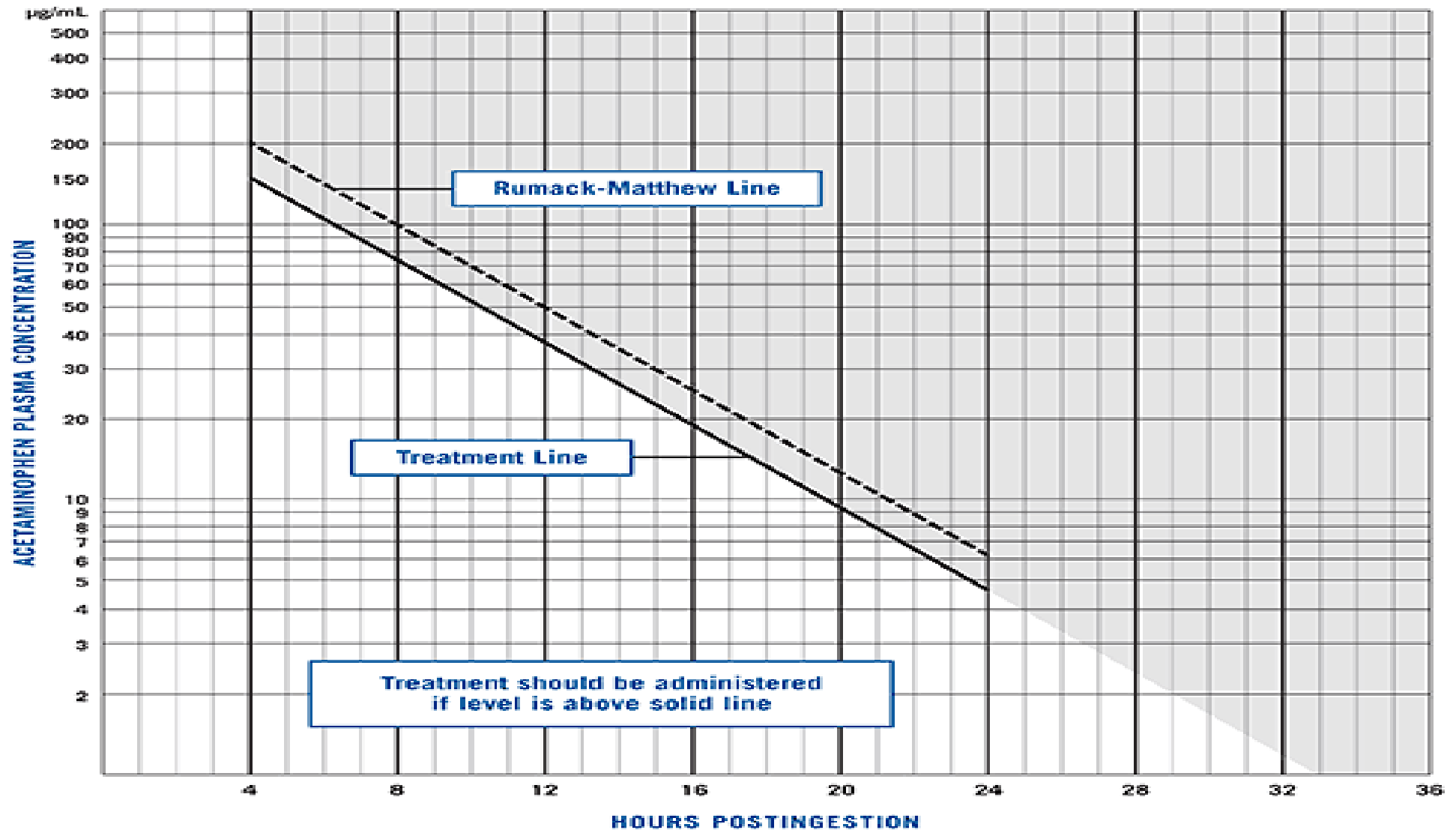
# Klinik

- **Evre 1 (0,5- 24 saat)**
  - Asemptomatik, bulantı, kusma, halsizlik
- **Evre 2 (18-72 saat)**
  - Sağ üst kadranda ağrı, hepatomegali, KCFT-BFT bozukluğu
- **Evre 3 (72-96 saat, ileri KC yetmezliği)**
  - Laktik asidoz, koagülopati, sarılık, ABY, hepatik ensefalopati, koma, MODS...exitus
- **Evre 4 (4 gün-3 hafta-3 ay)**
  - Evre 3 hasarı geri dönerse tam rezolüsyon

# Tanı

- Kombine preparat fazla
  - parasetamol aldığıını bilemeyebilir
- Sadece klinik ile zehirlenmenin derecesi anlaşılamaz.
- Semptom ve bulgular spesifik değildir.
- İlaç alım hikayesi ve düzey ölçümü.
  - Bilinmiyor & şüpheli ise düzey bakılmalı

# Rumack-Matthew Nomogram



# Rumack-Matthew Nomogramı

- 4-24 saat için kullanılabilir,
  - İlk 4 saatte yalancı negatif oranı %6,5\*
- Birden fazla serum ilaç düzeyi anlamsız,
- Uzun süreli veya uzamış alımda;
  - Düzey ölçülemiyorsa risk yok.
  - Ölçülebilir ama tedavi sınırında değilse 4-6 saat sonra tekrar edilmeli.
- Kronik alımda;
  - Toksikite oluşturacak serum düzeyi belirlemek zor

\*Froberg BA, King KJ, Kurera TD, Monte AA, Prosser JM, Walsh SJ, Riffenburgh RH, Rusyniak DE, Tanen DA. Negative predictive value of acetaminophen concentrations within four hours of ingestion. Acad Emerg Med. 2013 Oct;20(10):1072-5.

# Tedavi

- Stabilizasyon
- Gastrik dekontaminasyon
- Aktif kömür
- Antidot (NAC)
- Destek tedavi (K vit, TDP..)
- Eliminasyon (exchange, hemoperfüzyon ..)
- KC transplantasyonu



# Tedavi

- Orogastrik – tüm barsak yıkama,
  - Çoklu ilaç alımı
- İlk 4 saat aktif kömür,
- N asetil sistein (NAC)
  - 150 mg/kg..... 15-60 dakika
  - 50 mg/kg.....4 saat
  - 100 mg/kg.....16 saat
    - %20'lik solusyon %2'ye seyreltilmeli
      - % 5 Dekstroz & % 0,45 NaCL

# Tedavi

- NAC ilk 8 saat önemli,
  - 24 saatten sonra bile etkili
- KCFT normale gelmez ise;
  - NAC infüzyon tedavisine devam
- Oral;
  - ucuz, intolerans, uzun tedavi süresi (14 kez)
- Intravenöz;
  - pahalı, allerji riski (%4-17)

# Tedavi

- Silafibrate\*
- Liver fatty acid binding protein\*\*
- vitamins C and E\*\*\*
- Hipotermi\*\*\*\*
- Glutasyon

\*Nafisi S, Heidari R, Ghaffarzadeh M, Ziaee M, Hamzeiy H, Garjani A, Eghbal MA. Cytoprotective effects of silafibrate, a newly-synthesised siliconated derivative of clofibrate, against acetaminophen-induced toxicity in isolated rat hepatocytes. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2014; 27:1-10.

\*\*Gong Y, Wang G, Gong Y, Yan J, Chen Y, Burczynski FJ. Hepatoprotective role of liver fatty acid binding protein in acetaminophen induced toxicity. *BMC Gastroenterol.* 2014;10;14:44.

\*\*\*Karadas S, Aslan M, Gonullu H, Kati C, Duran L, Olmez S, Kucukoglu M, Demir H. Acetaminophen intoxication is associated with decreased serum paraoxonase and arylesterase activities and increased lipid hydroperoxide levels. *Hum Exp Toxicol.* 2014 Feb 5

\*\*\*\*Rollstin AD, Seifert SA. Acetaminophen/diphenhydramine overdose in profound hypothermia. *Clin Toxicol (Phila).* 2013 Jan;51(1):50-3.

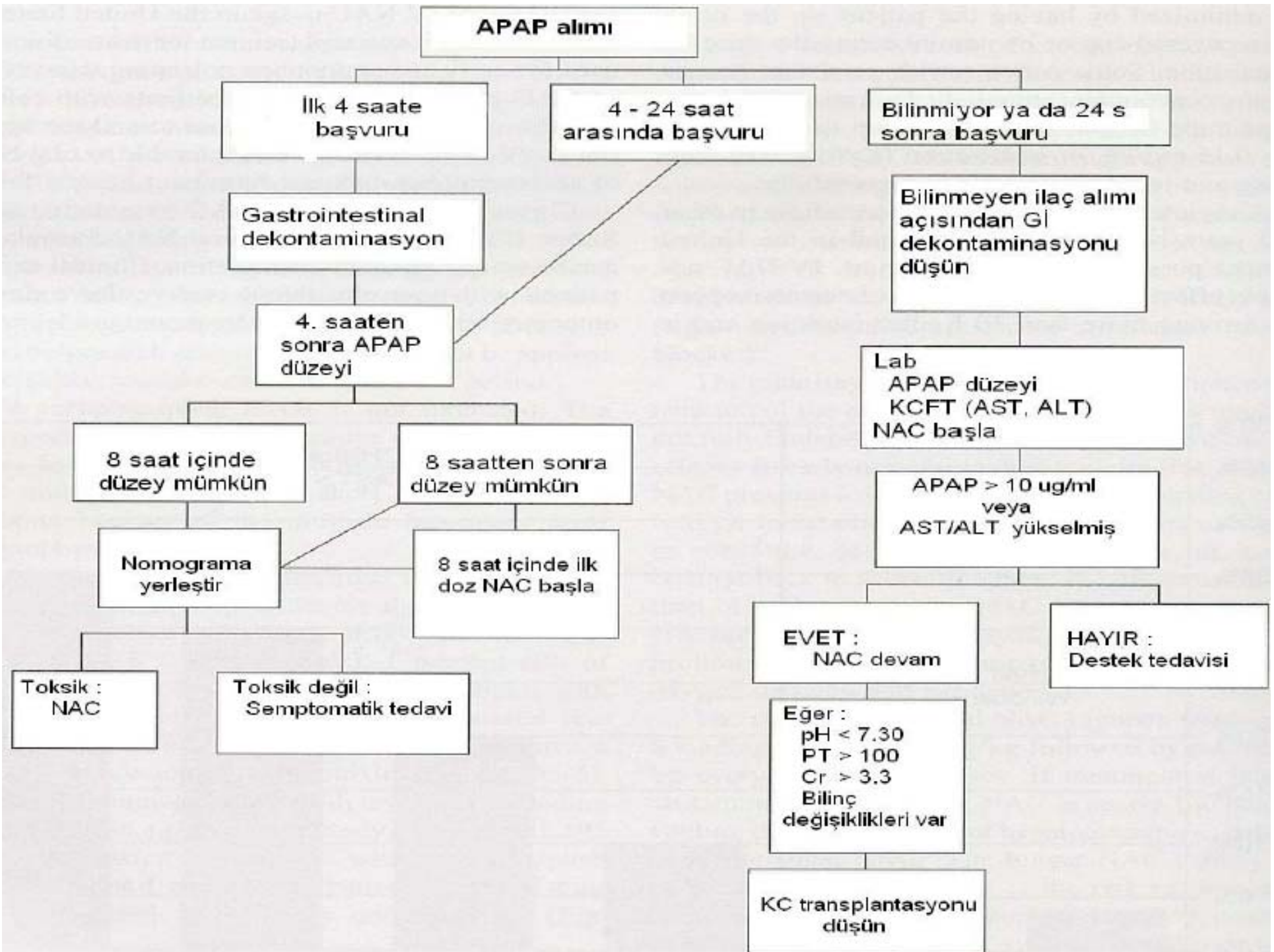
# Tedavi

- Erdosteine\*
- Cysteine
- 4 metilpirazol
- Sit-P-450 inhibisyonu; Simetidine
- Oxalis corniculata L. ethanolic ekstratı\*\*
- Kurtarıcı lipid tedavi\*\*\*
  - KCFT ölçümlerinde lipemiye bağlı yanlış sonuçlar

\*Saritas A, Kandis H, Baltacı D, Yildirim U, Kaya H, Karakus A, Colakoglu S, Memisogullari R, Kara IH. N-Acetyl cysteine and erdosteine treatment in acetaminophen-induced liver damage. *Toxicol Ind Health*. 2012 Oct 15.

\*\*Sreejith G, Jayasree M, Latha PG, Suja SR, Shyamal S, Shine VJ, Anuja GI, Sini S, Shikha P, Krishnakumar NM, Vilash V, Shoumya S, Rajasekharan S. Hepatoprotective activity of Oxalis corniculata L. ethanolic extract against paracetamol induced hepatotoxicity in Wistar rats and its in vitro antioxidant effects. *Indian J Exp Biol*. 2014;52(2):147-52.

\*\*\*Punja M, Neill SG, Wong S. Caution with interpreting laboratory results after lipid rescue therapy. *Am J Emerg Med*. 2013 Oct;31(10):1536.e1-2.





# Salisilat zehirlenmesi

- En sık bilinen ismi .....pirin,
- 1874 yılında sentezlendi.
- 1899'da piyasaya sürüldü.
- Ucuz ve etkili olduğu için;
  - Asetil salisilik asit (ASA)
- Analjezik ve antiinflamatuvar
  - COX-1 ve COX-2 inhibisyonu
- Keratolitik etkili...

# Salisilat zehirlenmesi

- 20 dk emilim başlar, 1-2 saatte pik yapar
  - Enterik kaplı olanlar 6 saatte
- 2-6 saat yarılanma ömrü
  - doz bağımlı
- Antiinflamatuar etki
  - 4-6 gr/gün, kan düzeyi 15-30 mg/dl
- Analjezik etki
  - 0,5 gr /4-6 saatte
- Antitrombotik etki
  - 160-325 mg /gün



# Salisilat zehirlenmesi

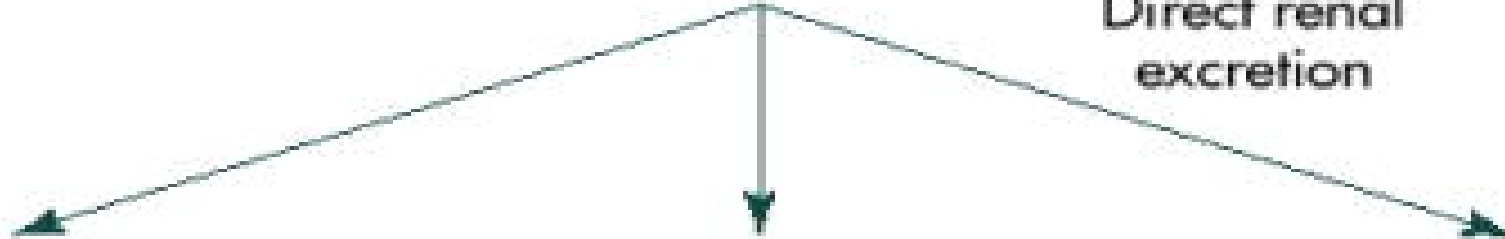
- ASA.....salisilik asit
- Proteine bağlanma %50-80
- Normal pH'da iyonize
- Asidik pH'da
  - non-iyonize
  - proteine bağlanma azalır
- KC....Glisin konjugasyon ....glukronidasyon...
  - salisilürik asit
  - Böbrekle atılır, az kısmı değişmeden atılır
- Yüksek doz
  - Büyük oranda değişmeden idrarla atılır

Acetylsalicylic acid



Salicylic acid

Direct renal excretion



Glycine conjugation

Glucuronyl transferase

Hydrolysis



Salicyluric acid



Salicyl phenol glucuronide

Salicyl acyl glucuronide



Gentisic acid

# Toksik doz

- Akut Hafif <150 mg/kg
  - Bulantı, kusma, GİS irritasyonu, kulak çınlaması
- Akut Orta 150-300 mg/kg
  - Takipne, hiperpireksi, terleme, ataksi, anksiyete
- Akut Ağır >300 mg/kg
  - Bilinç değişikliği, nöbet, aritmi, akut akciğer hasarı
  - Böbrek yetmezliği, şok
- Kronik zehirlenme
  - 100 mg/kg/gün 2 günden uzun süren alımlarda

# Toksisite mekanizmaları

- Lokal mide irritasyonu.
- Kemoreseptör bölge,
- Medüller solunum merkezi,
- İskelet kas metabolizması,
- Oksidatif fosforilasyon ayrımı.
- Lipolizin arttırılması.
- Krebs siklus - glikoneogenez inhibisyonu.
- Damarsal geçirgenlik artışı.
- Glikojen depolarının mobilizasyonu.
- Geri dönüşümlü ototoksisite.

# Tanı

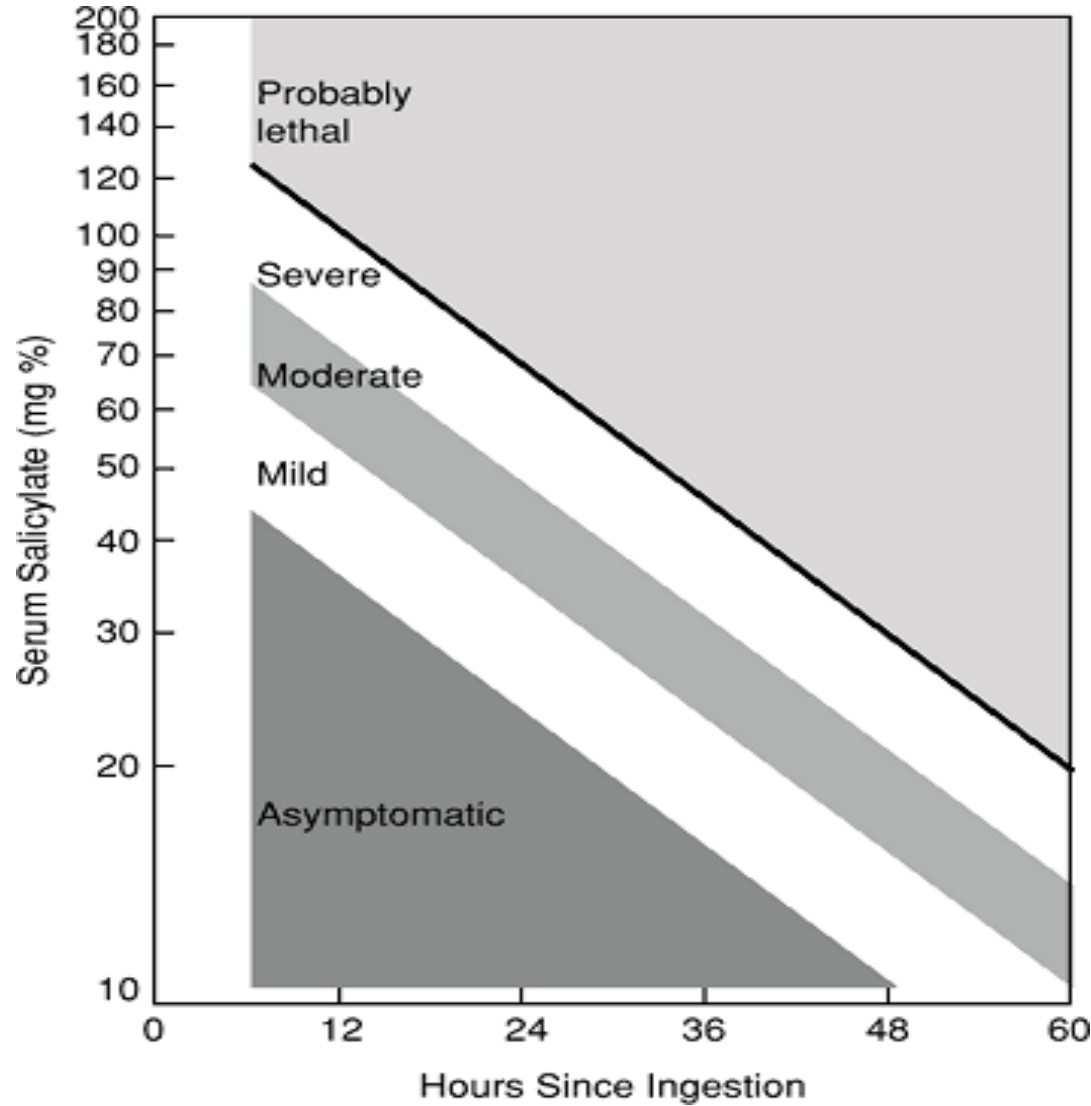
- İlaç alma öyküsü
- Tipik belirti ve bulgular
- Nörolojik belirti ve bulgular
- AKG karma asit baz denge bozukluğu
- Serum salisilat düzeyi ...APAP düzeyi
  - Düzey her zaman gerekli değil\*
- Akut alımda
  - Serum salisilat düzeyinin >90-100 mg/dL
  - Kronik zehirlenmede >60 mg/dL

\* Wood DM, Dargan PI, Jones AL. Measuring plasma salicylate concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: is it necessary? Emerg Med J. 2005 ;22(6):401-3.

# Tanı

- Elektrolitler (Na, K, CL, Ca)
- Arteriyel kan gazı
- Parmak ucu kan şekeri
- KCFT, BFT
- Akciğer grafisi
- İdrar tetkiki ...pH

# Done nomogram



- **Kullanılmıyor.**
- Yerine;
  - Zehirlenme derecesi
  - AKG
  - Klinik
  - Kan salisilat seviyesi
    - 2 saat
    - 6 saat aralıkla

# Tedavi

- Stabilizasyon
- Gastrik dekontaminasyon
- Aktif kömür
- Sıvı- elektrolit replasmanı (NaCl, K)
- İyon tuzağı ( $\text{NaHCO}_3$ )
- Ekstrakorporal eliminasyon
  - Hemodiyaliz
  - Hemofiltrasyon



# Tedavi

- Sıvı replasmanı
  - İdrar çıkışı 1-2 ml/kg/saat
- NaHCO<sub>3</sub>
  - 1-2 mEq/kg yükleme
  - 100-150 mEq +1 L %5 dekstroz
    - 2-3 ml/kg/saat infüzyon
  - İdrar pH >7,5
- Detoksifikasyon için emulsiyon (15 dk %100)\*

\*Zhang W, Stambouli M, Pareau D. **Detoxifying emulsion for overdosed aspirin intoxication.** Int J Pharm. 2013 Jan 30;441(1-2):598-602.



# NSAİ ilaçlarla zehirlenmeler

- En sık kullanılan ve reçete edilen ilaçlardan,
  - Antipiretik, antiinflamatuvar, analjezik etkili
- Terapötik aralıkları geniş
  - Doz aşımı göreceli güvenilir
  - Ciddi komplikasyon nadir (%0,05)
- Etki mekanizması;
  - Siklooksijenaz enzim inhibisyonu
    - PG üretimi azalır
  - Nötrofil inhibisyonu
  - Hipotalamus PG E2 inhibisyonu
    - antipiretik

# NSAİ ilaçlarla zehirlenmeler

- Hızlı emilir, 2 -4 saatte pik yapar.
- Proteine bağlanma yüksek, dağılım düşük,
- Eliminasyon KC'de;
  - Glukuronik asit konjugasyon
  - Sit P450
- İdrarla atılır.
- Yarılanma ömrü 2-50 saat arası

# NSAİ ilaçlarla zehirlenmeler

- Çoklu ilaç alımı
  - Parasetamol ve salisilat düzeyi
- İlaç etkileşim
  - Antikoagülan, antihipertansif, OAD, digitaller
- En sık toksikasyon ibuprofen....
- Tedavi edici dozlarda yan etki/toksikasyon
  - GİS kanama, böbrek yetmezliği ....

# Klinik

- Santral sinir sistemi
  - Baş ağrısı, nistagmus .....koma
- Kardiyovasküler
  - Hipotansiyon, bradikardi....
- Elektrolit bozuklukları
  - Na ve sıvı retansiyonu, metabolik asidoz....
- GI ve hepatik sistem
  - Kanama, bulantı-kusma, pankreatit, KCFT ↑
- Böbrek yetmezliği

# Tedavi

- Anamnez
  - Hangi ilaç, doz?
  - $<100$  mg/kg veya  $>400$  mg/kg mı?
- Semptomatik mi?

# Tedavi

- Stabilizasyon
- Gastrik dekontaminasyon
  - Terapötik dozun 5-10 katı ise
- Aktif kömür
- Hemogram, BFT, Elektrolit, AKG, KCFT
- EKG
- Antidot yok.....
- Metabolik asidoz.....NaHCO<sub>3</sub>



# Tüm zehirlenmeler

- Adli bildirim
- Psikiyatri konsültasyonu
- Zehir Danışma merkezi

# TEŐEKKÜRLER

iturkcuer@pau.edu.tr