

167490

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ İLAÇ VE ZEHİR DANIŞMA  
MERKEZİNE BİLDİRİLEN ANALJEZİK  
İLAÇLARLA ZEHİRLENMELER**

UZMANLIK TEZİ

DR. NİL HOCAOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yeşim Tunçok



*Tüm çalışmalarım da olduğu gibi, tez projemdeki değerli katkılarından dolayı danışmanım sayın Prof. Dr. Yeşim Tunçok'a, beni yalnız bırakmayan ve hep yanımda olan eşim Uzm. Dr. Ersin Aksay'a, araştırmamın sonuçlanmasında desteğini esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Burak Cem Soner'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Nil Hocaoğlu*

## İÇİNDEKİLER

Sayfa no

I- Tablo ve şekil dizini.....	3-4
II- Kısaltmalar.....	5
III- Özet.....	6-7
IV- Summary.....	8-9
V- Giriş ve amaç.....	10-12
VI- Genel bilgiler.....	13-23
Analjezik İlaçların Genel Özellikleri	
Analjezik İlaçların Farmakolojik Özellikleri	
Analjezik İlaçların Toksik Etki Mekanizmaları	
İlaç ve Zehir Danışma Merkezleri Hakkında Bilgiler	
Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi	
VII- Gereç ve Yöntem.....	24-26
Araştırmanın Tipi	
Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri	
Verilerin kaydı	
Zehirlenmelerde Klinik Bulguların Derecelendirilmesi	
İstatistiksel analiz	
VIII- Bulgular.....	27-46
IX- Tartışma.....	47-55
X- Sonuçlar.....	56
XI- Kaynaklar.....	57-63
XII- Ek-1. DEÜTF ZDM Kayıt Formu.....	64
EK 2. DEÜTF ZDM Analjeziklerle Zehirlenme Formu.....	65-67

## **I. A. Tablo Dizini**

**Tablo 1.** Analjeziklerin farmakokinetik özellikleri

**Tablo 2.** Parasetamol zehirlenmesinde klinik belirti ve bulgular

**Tablo 3.** Salisilat zehirlenmesinde klinik belirti ve bulgular

**Tablo 4.** Klinik bulguların derecelendirilmesi

**Tablo 5.** Dokuz Eylül Üniversitesi ZDM'ni arayan yerlerin dağılımı

**Tablo 6.** Zehirlenme nedenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

**Tablo 7.** Zehirlenme nedenlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

**Tablo 8.** Analjezik zehirlenmelerinde ilaç alım yolları

**Tablo 9.** Analjeziklerle zehirlenen olguların klinik belirti ve bulgularının ciddiyetine göre dağılımı

**Tablo 10.** Analjezik ilaç grupları ve dağılımları

**Tablo 11.** DEÜTF ZDM'ne bildirilen analjeziklerle zehirlenmelere başvurudan önce uygulanan ve başvurudan sonra önerilen tedavi yöntemleri

**Tablo 12.** DEÜTF Acil Servise başvuran hastaların demografik özellikleri

**Tablo 13.** Başvuru saatlerinin dağılımı

**Tablo 14.** Zehirlenme nedenlerinin yaş gruplarına ve cinsiyetlere göre dağılımı

**Tablo 15.** Zehirlenmeden başvuruya kadar geçen süre dağılımları

**Tablo 16.** Acil Servise başvuru sırasında, analjezik alımından sonra geçen süre ile klinik belirti ve bulguların ilişkisi

**Tablo 17.** DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik olgularının, aldıkları parasetamol miktarları ve başvuru sürelerine göre klinik belirti ve bulgu gelişme oranları

**Tablo 18.** DEÜTF Acil servise başvuran analjeziklerle zehirlenmelerin aldığı analjezik gruplarının dağılımı

**Tablo 19.** DEÜTF Acil Servise başvuran parasetamol ve salisilat zehirlenmelerinde, alınan ilaç miktarı ile klinik belirti ve bulguların ilişkisi

**Tablo 20.** DEÜTF Acil Servise başvuran parasetamol ile zehirlenmelerde, alınan ilaç miktarı ile serum ilaç düzeyi ilişkisi

**Tablo 21.** DEÜTF Acil Servise başvuran salisilat ile zehirlenmelerde, alınan ilaç miktarı ile serum ilaç düzeyi ilişkisi

**Tablo 22.** Analjeziklerle zehirlenen olguların klinik belirti ve bulgularının ciddiyetine göre dağılımı.

**Tablo 23.** Klinik belirti ve bulguların dağılımı

**Tablo 24.** DEÜTF Acil Servise başvuran analjeziklerle zehirlenmelere, başvurudan önce ve acil serviste uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı

**Tablo 25.** DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik zehirlenmelerinin izlem ve tedavi özellikleri

**Tablo 26.** Hastanede kalış sürelerinin dağılımı

### **I. B. Şekil Dizini**

**Şekil 1.** Parasetamol'ün hepatotoksik etki mekanizması

**Şekil 2.** Rumack-Matthew Nomogramı

**Şekil 3.** Done Nomogramı

**Şekil 4.** Analjeziklerle zehirlenme başvurularının aylara göre dağılımı

**Şekil 5.** Zehirlenmeden başvuruya kadar geçen süre dağılımı

**Şekil 6.** Analjeziklerle zehirlenme başvurularının aylara göre dağılımı

## **II. KISALTMALAR**

DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
ZDM	İlaç ve Zehir Danışma Merkezi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
NSAİİ	Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar
PG	Prostoglandin
COX	Siklooksijenaz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NAPQI	N-Asetil-p-benzokinonimin
NAC	N-Asetil-sistein
PTZ	Protrombin zamanı
FDA	Food and Drug Administration



### **III. ÖZET**

#### **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezine Bildirilen Analjezik İlaçlarla Zehirlenmeler**

Nil Hoccoğlu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

#### **AMAÇ**

Çalışmamızın amacı, 1993-2004 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İlaç ve Zehir Danışma Merkezi'ne (ZDM) bildirilen analjezik ilaçlarla zehirlenmelerin değerlendirilmesidir. İkinci bölümde de bildirilen analjeziklerle zehirlenme olgularından DEÜTF Acil Servise başvuranların analizinin yapılması amaçlanmıştır.

#### **YÖNTEM**

Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikteki araştırmamızda, analjeziklerle zehirlenmelerin yaş, cinsiyet, alınan analjezik tipleri, zehirlenme tipi, zehirlenme nedeni, klinik belirti ve bulgular, önerilen ve uygulanan tedavi yöntemleri ve sonuç verileri değerlendirildi. Tüm veriler çalışma için hazırlanmış standart bilgi formlarına, daha sonra bir veri tabanı programına kaydedildi. Olguların klinik belirti ve bulguları EAPCCT/IPCS Poisoning Severity Score'a göre derecelendirildi. İstatistiksel analizde ki-kare testi kullanıldı.

#### **BULGULAR**

DEÜTF ZDM'ne 1993-2004 arasında 48,654'ünü (%86.9) ilaçlarla zehirlenmelerin oluşturduğu toplam 55,962 zehirlenme bildirildi. Analjeziklerle zehirlenmelerin, tüm ilaç zehirlenmelerinin %16.3'ünü (7,939) oluşturduğu ve bunların 446'sının DEÜTF Acil Servise başvurduğu saptandı. Analjeziklerle zehirlenen olguların yarısından fazlası erişkinlerden (%55.9, 4,440) oluşmakta ve hem erişkin hem de çocukluk yaş grubunda kadınlar çoğunlukta idi (%70.3, 5,578). Yaş ortalaması erişkinlerde ve çocuklarda sırasıyla, 27.7±0.1 ve 10.6±0.1, DEÜTF Acil Servise başvuranlarda da benzerdi. Tüm analjezik zehirlenmelerinde en sık rastlanan analjezikler parasetamol (%47.9), propiyonik asid türevleri (%16.1), salisilatlar (%13.7) ve asetik asid türevleri (%10.3) idi. Soğuk algınlığı ilaçlarının, tüm analjezik zehirlenmelerinin yaklaşık üçte birini (%37.5) oluşturduğu saptandı. Özellikle erişkinlerde 19-29 yaş (p<0.001) ve çocuklarda 13-18 yaş (p<0.0001) olmak üzere, tüm analjezik zehirlenmelerinin çoğunluğunun istemli alım sonucu olduğu bulundu. ZDM'ne danışma sırasında hastaların %84.4'ünün hiçbir klinik belirti ve bulgularının olmadığı, %14.0'ünün hafif, %1.0'inin orta ve %0.5'inin ağır klinik belirtileri saptandı. Tüm analjeziklerle

zehirlenme olgularının büyük bir çoğunluğuna yalnızca gözlem önerilirken, DEÜTF Acil Servise başvuran zehirlenme olgularına, DEÜTF ZDM'ye danışılan olgulara oranla, başvuru öncesinde daha sık olarak dekontaminasyon yöntemlerinin uygulandığı bulundu (sırasıyla %61, %21). Parasetamol ve/veya salisilat alan beş hastanın öldüğü saptandı.

### **SONUÇ**

DEÜTF ZDM'ne bildirilen ve DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik zehirlenmelerinin çoğunda klinik belirti ve bulgu oluşmadığı veya hafif bulgular geliştiği bulundu. ZDM'leri, analjezik zehirlenmelerinde uygun dekontaminasyon yöntemlerinin önerilmesi ve hastanede gözlem süresinin azaltılması açısından önemli bir danışmanlık ve yönlendirme görevine sahiptir.

### **ANAHTAR KELİMELELER**

Analjezik zehirlenmeleri, parasetamol, salisilat, İlaç ve Zehir Danışma Merkezi





#### **IV. SUMMARY**

##### **Analgesic Poisonings Reported to the Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center**

Nil Hocaoglu, Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Pharmacology, Izmir, Turkey.

**Objective:** To analyze poisonings concerning analgesics that were reported to Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center (DPIC), in Izmir between 1993 and 2004. We also evaluated analgesic poisonings reported to DPIC and admitted to Emergency Medicine of Dokuz Eylul University Hospital (EMDEU) in the second part of our study.

**Method:** In this cross-sectional, descriptive study, age and sex of the patient, analgesic type, route and reason for the exposure, clinical effects, treatment attempts and outcome of the poisoned patients were recorded on standard data forms, then entered into a computerized database program. The severity of clinical manifestations were graded and assessed according to the EAPCCT/IPCS Poisoning Severity Score. Statistical analysis was performed by using the chi-square test.

**Results:** The DPIC recorded 55,962 poisoning calls, 48,654 (86.9%) of them related to medicines. Analgesics accounted 16.3 % (7,939 cases) of all medicine-related poisonings. Among them 446 poisoning cases were admitted to EMDEU. More than half of the analgesic poisoning calls and admitted cases involved adults (55.9%, 4,440) and females dominated both in adults and in children (70.3%, 5,578). Mean age of adults and children were 27.7±0.1 and 10.6±0.1 years, respectively. The most involved analgesics were paracetamol (47.9 %), propionic acid derivatives (16.1 %), salicylates (13.7%) and acetic acid derivatives (10.3 %). Combined agents accounted of more than one third of the poisonings (37.5 %). Most of the poisonings were intentional (75.1%), especially in 19-29 age group of adults ( $p < 0.001$ ) and 13-18 age group of children ( $p < 0.0001$ ). At the time of telephone inquiry, 84.4% of the patients had no symptoms of toxicity. Clinical effects were graded as (14.0%) mild, (1.0%) moderate or (0.5%) severe poisoning. Observation alone was recommended in 63.2% of all cases. Gastrointestinal decontamination methods were performed more frequently for admitted poisoning cases before hospital admission than reported poisoning cases (61 % and 21 % respectively). Five patients died (1.6%) from paracetamol and/or salicylate ingestion.

**Conclusion:** Although poisonings concerning analgesic ingestion reported to our DPIC were common, most of them were asymptomatic or mild. DPICs have an important role for the

proper management with short observation periods and referral of these analgesic ingestions without unnecessary gastrointestinal decontamination procedures.

**Keywords:** analgesic poisonings, paracetamol, salicylate, Drug and Poison Information Center.



## V. GİRİŞ ve AMAC

Analjezik ilaçlar günümüzde birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta ve ülkemizde eczanelerden reçetesiz olarak da alınabilmektedir. Bu nedenle analjeziklerin intihar amaçlı yüksek doz alımlarına, yanlış kullanımlarına ve yan etkilerine sık olarak rastlanılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Zehir Danışma Merkezlerinin (ZDM) tümünden elde edilen veriler ışığında, 1983-2003 arasında bildirilen 36,000,000 zehirlenme olgusunun %11.3'ünden analjeziklerin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Analjeziklerle zehirlenmelerin görülme oranının 6 yaşından küçük çocuklarda %7.8, erişkinlerde ise %14.4 olduğu belirtilmektedir. Analjeziklerle zehirlenmelerin %47.1'inin parasetamol (tek başına veya kombine preparatları), %36.1'inin diğer non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), %7.7'sinin salisilatlar (tek başına veya kombine preparatları), %8.4'ünün de opioidler ile oluştuğu, zehirlenmelere bağlı ölümlerden en sık sorumlu olan ilaç grubunun da analjezikler olduğu dikkati çekmektedir.<sup>1</sup> İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 1994-1998 yılları arasında hastaneye yüksek doz ilaç alımı nedeniyle başvuran 233,756 hastanın 1,149'unun yaşamını yitirdiği ve ölümcül yüksek doz alımlarından en sık sorumlu olan ajanların başında analjeziklerin (tek başına parasetamol %24.7, kombine preparatları %34.9) sayılabileceği belirtilmektedir.<sup>2</sup> İran'da yapılan bir araştırmada da, hastaneye başvuran zehirlenme olgularının %61.4'ünün ilaç, bunların da %11.1'inin analjezik ilaç zehirlenmeleri olduğu bildirilmektedir.<sup>3</sup> Borna ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada ise 1991-1995 yılları arasında İsveç'te 18 yaşın altındaki adolesanlarda istemli ilaç alımlarının %61'ini analjeziklerin oluşturduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) ZDM'ne 1993-1995 yılları arasında bildirilen ilaçlarla zehirlenmelerin %23.1'inin analjeziklerle (parasetamol %9.1, salisilatlar %3.5, diğer analjezikler ve NSAİİ'lar % 6.7) oluştuğu belirtilmiştir.<sup>5</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan Özköse ve arkadaşları ise, bir yıllık süre içerisinde hastanelerine başvuran akut zehirlenmelerin %75.9'unun ilaçlara bağlı ve bunların da %29.7'sinden analjeziklerin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.<sup>6</sup> İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Tüfekçi ve arkadaşları ise, bir yıllık süre içinde acil servislerine 284 zehirlenme olgusunun başvurduğunu, tüm olguların %69.37'sinin ilaçlarla zehirlenmeler olduğunu belirtmektedir. Tüm ilaç zehirlenmeleri içinde analjeziklerin %33

oranı ile ikinci sırayı aldığı vurgulanmaktadır.<sup>7</sup> Ülkemizden bildirilen, 1995-2000 yılları arasında çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir araştırmada ise, zehirlenmeye yol açan ilaç alımlarından en sık sorumlu ilaç grubunun analjezikler (%23.7) olduğu belirtilmektedir.<sup>8</sup>

Parasetamol, analjezik ve antipiretik olarak tek başına veya kafein, kodein fosfat, klorfeniramin maleat, fenilpropanolamin hidroklorür gibi ilaçlar ile kombine edilmiş halde soğuk algınlığı, üst solunum yolları enfeksiyonları, nezle, gribal enfeksiyonlar ve orta kulağın viral enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ticari formlarda bulunmaktadır. ABD’nde ZDM’lerine danışılan ilaçlarla zehirlenme olgularının yaklaşık %24.2’sinin, soğuk algınlığı ve benzer hastalıkların tedavisinde kullanılan parasetamolün kombine preparatları ile oluştuğu bildirilmektedir.<sup>1</sup> Parasetamol, Danimarka ve İngiltere’de de intihar amacı ile yüksek doz ilaç alınması sonucu gelişen zehirlenmelerin ve akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni olarak bildirilmektedir.<sup>9</sup> İngiltere’de her yıl yaklaşık 30 milyon paket parasetamol satıldığı, yaklaşık 70,000 kişinin bu ilaç ile zehirlendiği, bu hastaların 150 kadarının yaşamını kaybettiği bildirilmektedir. Yine aynı ülkede zehirlenmeler nedeniyle hastanelere başvuran hastaların %40’ını parasetamol zehirlenmelerinin oluşturduğu ve bunun sonucunda karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği gelişebildiği belirtilmektedir.<sup>10</sup>

ABD’nde ZDM’lerine iki yıllık zaman dilimi içerisinde 50,614 NSAİİ’lara bağlı zehirlenme olgusu bildirildiği ve bunların 131’inin ciddi zehirlenme olduğu ve 10’unda ölüm görüldüğü bildirilmiştir.<sup>11</sup> İntihar amacı ile veya yanlışlıkla yüksek doz NSAİİ alınması sonucunda genellikle %60-80 oranında hafif-orta derecede zehirlenme bulguları oluştuğu bildirilmektedir.<sup>13</sup>

Son yıllarda Reye sendromu ile olan ilişkisi nedeniyle aspirinin yerini parasetamol almış olmasına karşın, asetil salisilik asidin özellikle çocukluk çağında ve daha ileri yaşlarda intihar amaçlı yüksek doz alımlarına sıklıkla rastlanmaktadır. ABD’nden bildirilen bir raporda ZDM’lerine danışılan tüm ilaç zehirlenmelerinin yaklaşık %7.7’sinin salisilat (tek başına ve diğer ilaçlarla kombine olarak) ile oluştuğu belirtilmektedir.<sup>1</sup> İngiltere’de bir merkezde yapılan çalışmada, 1997-2000 yılları arasında ölümle sonuçlanan 94 opioid zehirlenmesi olgusunun bildirildiği, 1998 yılında ilaç kötüye kullanımı sonucu yaklaşık 1000 hastanın yaşamını kaybettiği vurgulanmaktadır.<sup>14</sup> ABD’nde 2003 ZDM’leri yıllık raporunda ise ilaç ile zehirlenme olgularının %8.4’ünün opioidlerle oluştuğu bildirilmektedir.<sup>1</sup>

Çalışmamızda 11 yıllık süre içinde DEÜTF ZDM'ne bildirilen analjeziklerle zehirlenmelerin değerlendirilmesiyle birlikte bildirilen zehirlenmelerden DEÜTF Acil Servise başvuranların analizini yapmayı amaçladık. Sonuçlarımızın, analjeziklerle zehirlenmelerin görülme sıklığı, tanı ve tedavi yönlendirmesi konusunda mevcut durumun ortaya konmasında yol gösterici olmasını ve bu yolla sağlık personeli ile halkımızın eğitimine katkıda bulunmasını umuyoruz.



## **VI. GENEL BİLGİLER**

### **VI. A. Analjezik İlaçların Genel Özellikleri**

Analjezikler, birçok hastalığın tedavisinde kullanılan, analjezik etkinin yanısıra, antipiretik ve/veya antiinflamatuvar etkileri de olan ilaçlardır. Opioid ve opioid olmayan analjezikler olarak iki ana gruba ayrılan analjezik ilaçlar aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar:

#### **I. Opioid olmayan analjezikler**

##### **A- Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar**

###### **1) Salisilatlar**

- a. Aspirin
- b. Sodyum salisilat

###### **2) Para-aminofenol türevleri**

- a. Asetaminofen (parasetamol)
- b. Fenasetin

###### **3) Pirazolon türevleri**

###### **4) Profenler**

###### **5) Fenilasetik asid türevleri**

###### **6) Oksikamlar**

###### **7) COX-2 inhibitörleri**

#### **II. Opioid analjezikler**

##### **A- Morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri (Opiyatlar)**

##### **B- Sentetik agonistler**

##### **C- Agonist-antagonist (Karma etkili) opioidler**

### **VI. B. Analjezik İlaçların Farmakolojik Özellikleri**

#### **VI. B. 1. Farmakokinetik özellikler**

Çalışmamızda incelenen analjeziklerin (parasetamol, salisilatlar, NSAİİ, opioidler) geniş bir grup olması nedeniyle farmakokinetik özellikleri değişkenlik göstermektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Analjeziklerin farmakokinetik özellikleri

Analjezikler	Vd (L/kg)	Plazma proteinlerine bağlanma (%)	Klerens (mL/dk/kg)	Üriner atılım (%)	Yarılanma ömrü (t1/2, saat)	Metabolizma
<b>NSAİİ</b>						
Aspirin	0.15	85-90	9.3	<2	0.25±0.03	Karaciğer H
Salisilat	0.17	80-95	0.14-0.86	2-30	2-19	Karaciğer H
Diflunisal	0.10	99.9	0.11	3-9	13±2	Karaciğer G
Diklofenak	0.12	>99.5	3.7	<1	1.1±0.2	Karaciğer H,K
Flurbiprofen	0.10	>99	0.3	<1	3.8±1.2	Karaciğer
İbuprofen	0.10-0.15	>99	0.6-1.4	<1	2.0±0.5	Karaciğer K
Naproksen	0.10-0.12	>99	0.07-0.14	<1	14±2	Karaciğer G
Etodolak	0.4	>99	0.68	<1	6.5±0.3	Karaciğer G,H
İndometazin	0.3-1.6	>99	1-2	16	4.6±0.7	Karaciğer A
Fenilbutazon	0.17	>99	0.02	1-3	68±25	Karaciğer H
Piroksikam	0.12-0.15	>99	0.04	4-10	57±22	Karaciğer G,H,K
Tenoksikam	0.12-0.15	>98	0.0014	<1	60-75	Karaciğer O,K
Mefenamik asid	0.3	>99	2.6-2.9	<6	3-4	Karaciğer A,H,K
<b>Opioidler</b>	1-6	20-36	25	90	2-9	Karaciğer G,A,K

(G: Glukuronidasyon, S: Sülfasyon, A: Asetilasyon, H: Hidroksilasyon, K: Konjugasyon, O: Oksidasyon)

## VI. B. 2. Farmakodinamik özellikler

Parasetamol, analjezik, antipiretik ve zayıf antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Antitrombotik etkinliği zayıftır, kanama zamanını değiştirmez. Salisilatlar, analjezik, antipiretik, antiagregan ve antiinflamatuvar etkili ilaç grubudur. Diğer NSAİİ ilaçların antiinflamatuvar etkinliği, glukokortikoidlere göre daha düşük, analjezik etkinlikleri ise opioid analjeziklerinkine göre zayıftır. NSAİİ'lar bağımlılığı oluşturmamaları, bilinç bulanıklığı ve uyuşukluk gibi santral etkilerinin bulunmaması nedeniyle ağrılı hastalıkların tedavisinde tercih edilirler. İlaç bağımlılığı yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin bulunması ve terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması NSAİİ'ların terapötik değerini artırır. NSAİİ'ların pek çoğunda bulunan ortak özellik, dokularda arşidonik asidden PG ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibe etmeleridir. Bu şekilde NSAİİ'lar ağrı ve inflamasyondan sorumlu olan mediatörlerin oluşumunu engelleyerek periferik etkinlik göstermektedir. Opioidler, güçlü analjezik etki ile birlikte, merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde yaygın depresif etki yapan, tümünde az ya da çok bağımlılık yapma potansiyeli bulunan ilaç grubudur. Opioid analjeziklerin antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri yoktur.<sup>15,16</sup>

## VI. C. Analjezik İlaçların Toksik Etki Mekanizmaları

### VI. C. 1. Parasetamol (*Asetaminofen, APAP*):

Parasetamol, terapötik dozlarda kullanıldığında oldukça güvenli iken, yüksek dozlarda karaciğer için toksiktir. Parasetamol gastrointestinal sistem tarafından iyi tolere edilebilmekte ve hasar oluşturmamaktadır.<sup>17-19</sup> Diğer taraftan alkolik bireylerde aşırı dozda hepatotoksik etki gelişme riski alkol kullanmayanlara göre daha fazladır.<sup>20-22</sup>

*Tedavi dozu:* Çocuklarda 10-15 mg/kg/gün, erişkinlerde ise 4-6 saat arayla 325-1000 mg/gündür. Maksimum tedavi dozu ise çocuklarda 80 mg/kg/gün, erişkinlerde 4 g/gündür.

*Toksik doz:* Toksik doz bazal glutasyon seviyesi ve diğer faktörlere bağlı olarak kişiler arasında farklı olabilir. Minimum toksik doz, çocuklarda 200 mg/kg tek doz veya erişkinlerde 7.5 gramdır. Olası gastrointestinal sistem yan etkileri, günlük parasetamol dozunun artışı ile doğru orantılı olarak artmaktadır.<sup>23-25</sup> Akut alımda parasetamol dozu 350 mg/kg'i geçtiği durumlarda ağır karaciğer toksitesi geliştiği bildirilmektedir. Tedavi dozlarında parasetamol kullanımında ise hepatotoksisite gelişme riskinin olmadığı vurgulanmaktadır.<sup>20-22</sup>

*Toksik etki mekanizması:* Terapötik dozlardaki parasetamolün %90'ı karaciğerde sülfat ve glukuronid konjugatlarına metabolize edilerek idrarla atılır. Geri kalanın yarısı değişmeden idrarla atılır. Çok az bir bölümü de (%2-5) karaciğerde sitokrom P450 CYP2E1 alt tipi ile metabolize edilir. Karma fonksiyonlu oksidaz yolu olarak da bilinen bu yolla toksik, oldukça reaktif ve elektrofilik ara ürün olan N-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI) oluşur. NAPQI arilize olur ve kovalent bir şekilde hepatosit makromoleküllerine bağlanarak oksidatif hasar ve hepatosellüler nekroza yol açar (Şekil 1).<sup>26,27</sup>

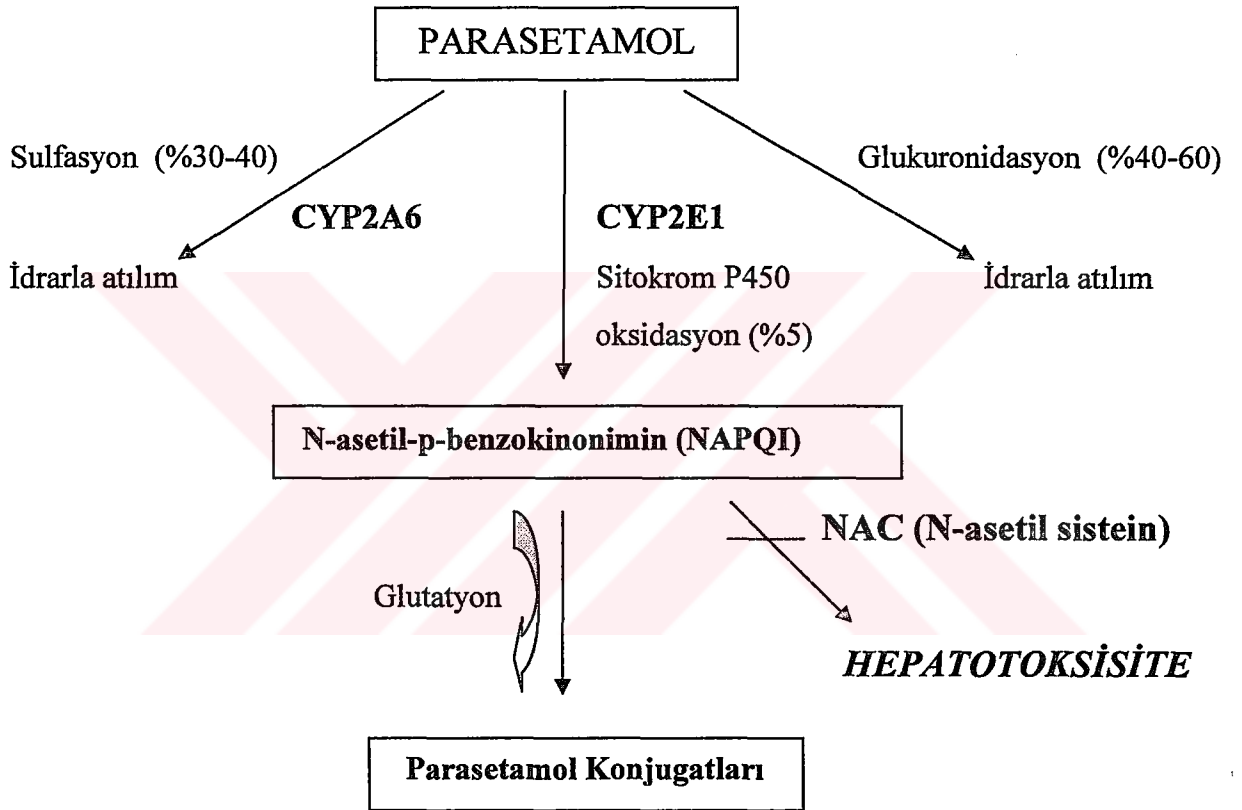
Normal dozlarda NAPQI hızla hepatik glutatyona konjuge olarak toksik olmayan sistein ve merkaptan bileşiklerine dönüşür ve idrarla atılır.<sup>28</sup> Toksik dozlarda ise sülfat ve glukuronid yolu doygunluğa ulaştığından sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile metabolize olan parasetamol fraksiyonunun artmasına neden olur. Karaciğerin glutasyon depoları %70 oranında eksildiğinde NAPQI birikerek karaciğer hasarına yol açar.<sup>26,27</sup>

Yüksek dozda parasetamol alımında yaş, kronik alkol kullanımı, eşlik eden karaciğer hastalıkları ve genetik özellikler gibi faktörler parasetamol hepatoksisitesine olan eğilimi etkileyebilir. Akut alkol alımı hepatotoksite için bir risk faktörü değildir. Kronik alkoliklerde yüksek dozda parasetamol alımı karaciğer yetmezliği gelişme riskini artırır. Kronik alkol kullanımı CYP2E1 indüksiyonu ile parasetamolün daha büyük bir fraksiyonunun CYP2E1



yolağı üzerinden NAPQI oluşumunu artırır.<sup>29</sup> Sitokrom izoenzimlerinde mevcut olan polimorfizmler toksiteye genetik bir predispozisyon yaratır. Yaşlı hastalarda akut aşırı dozlarda hepatotoksikite gelişimi daha fazla iken, beş yaşından daha küçük çocuklarda karaciğerin büyük olması ve sitokrom P450 enzimlerinin tam olarak gelişmemesi nedeniyle toksite eğilimi daha azdır.<sup>30</sup>

Şekil 1. Parasetamol'ün hepatotoksik etki mekanizması



*Klinik bulgular:* Parasetamol zehirlenmesinin başlangıç bulguları sıklıkla hafif ve nonspesifiktir. Klinik belirti ve bulgular dört evrede incelenir (Tablo 2).

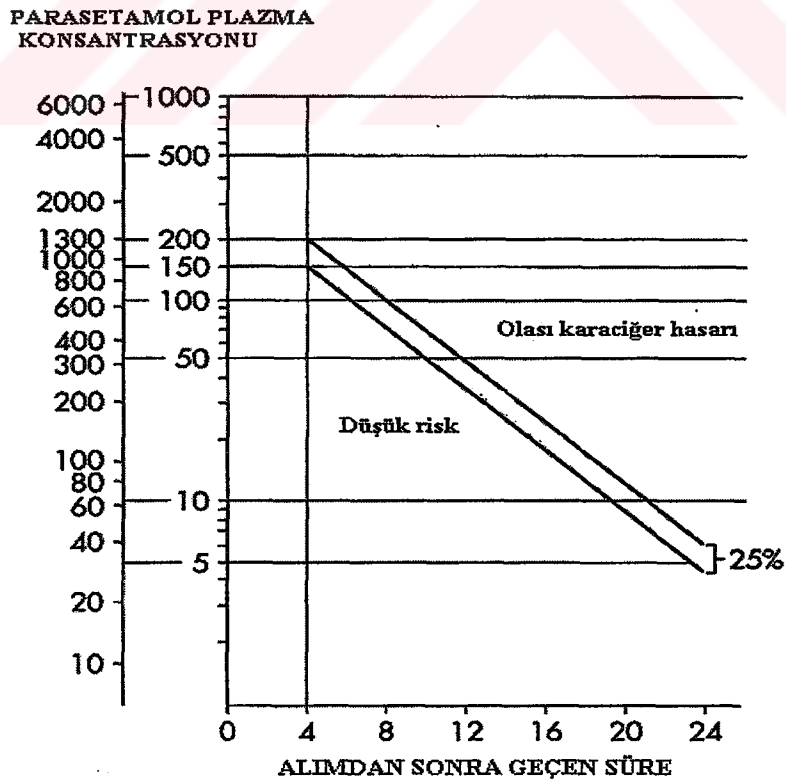
*Tanı:* Parasetamol zehirlenmesinin tanısında öncelikle öyküden yararlanılır. Parasetamol aldığından şüphelenilen tüm hastalarda; alınma zamanı, eşlik eden durumlar, karaciğer hasarı gelişimi için risk faktörleri (alkol kullanımı gibi) sorgulanmalıdır.

**Tablo 2.** Parasetamol zehirlenmesinde klinik belirti ve bulgular

<b>Evre I (0.5–24 s)</b>	Bulantı, kusma ve iştahsızlık dışında önemli bir belirti yoktur. Nadiren çok yüksek doz alımlarda bilinç değişiklikleri ve metabolik asidoz saptanabilir.
<b>Evre II (24–72 s)</b>	Karaciğer hasarına bağlı olarak sağ üst kadranda ağrı, karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubinde yükselme, protrombin zamanında uzama, böbrek fonksiyonlarında bozulma (%10) gözlenir. BUN karaciğerde üre yapımının azalması nedeniyle sıklıkla düşüktür.
<b>Evre III (72–96 s)</b>	Koagülasyon bozukluğu, sarılık ve kalp kasında hasar gözlenir. Hepatik ensefalopati ve karaciğer biyopsisinde sentrilobuler nekroz gözlenir. Bulantı ve kusma tekrar ortaya çıkabilir. Bu dönemde ölüm nedeni karaciğer yetmezliğidir. Transaminaz düzeyleri bu dönemde 10,000’ler düzeyine yükselebilir.
<b>Evre IV (4 gün–2 hafta)</b>	Eğer evre III’de oluşan değişiklikler irreverzibl değilse, karaciğer fonksiyon bozukluğu geriye döner.

Akut zehirlenmelerde, alımı izleyen 4-24 saat arası kan parasetamol düzeyi ölçümü ve Rumack-Matthew Nomogramına (Şekil 2) göre hepatotoksisite riskinin belirlenmesi tanıda önemlidir. Ayrıca, protrombin zamanı (PTZ), transaminazlar (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), amilaz, elektrolitler ve idrar incelemeleri yapılmalıdır.<sup>31,32</sup>

**Şekil 2.** Rumack-Matthew Nomogramı



Antidot tedavisi (N-asetil-sistein) almayan, serum parasetamol düzeyleri 4 saat sonra 200 mg/ml, 16 saat sonra 25 mg/ml'nin üzerinde olan hastalarda (olası hepatik toksite) %60 oranında ağır hepatoksisite (AST>1000) gelişebilir ve bu durumda mortalite oranı %5'tir. Tedavi edilmeyen, serum parasetamol düzeyi 4.saatte 300 mg/dl'nin, 16.saatte 37.5 mg/ml'nin üzerinde olan hastalarda hepatoksisite oranı %90'dır ve mortalite %25'e kadar yükselebilir.

*Tedavi:* Destek tedavi, ilaç emiliminin engellenmesi, spesifik antidot tedavisi ve ilaç eliminasyonunun arttırılması şeklindedir. Parasetamol emiliminin engellenmesi için toksik dozda ilaç alımını izleyen ilk bir saat içinde aktif kömür uygulaması ve/veya mide yıkaması yapılır.

*N-Asetilsistein (NAC):* Bir glutasyon prekürsörü olan NAC, parasetamol alımından sonra erken dönemde (ilk 8 saatte en etkin) uygulandığında NAPQI oluşumunu ve birikimini sınırlayarak karaciğer toksisitesini önler.<sup>33</sup>

NAC tedavisinin FDA tarafından önerilen dozu ve uygulama şekli, peroral yol ile 140 mg/kg yükleme dozunu izleyen 4 saatte bir 70 mg/kg olarak (toplam doz 1330 mg/kg) 72 saat süreyle verilmesidir. İntravenöz yolla 20 ve 48 saat süresince uygulanması önerilen tedavi protokolleri de vardır:<sup>34-36</sup>

#### **20 saatlik i.v. NAC Uygulama Protokolü:**

- 150 mg / kg NAC 200ml % 5'lik dekstroz içinde 15 dakikada,
- 50 mg / kg NAC 500ml % 5'lik dekstroz içinde 4 saatte,
- 100 mg / kg NAC 1000ml % 5'lik dekstroz içinde 16 saatte (Toplam 20 saat; 300 mg/kg) verilir.

#### **48 saatlik i.v. NAC Uygulama Protokolü:**

- 140 mg/kg 1:5 oranında %5 dekstroz ile dilue edilerek 1 saat içinde
- 70 mg/kg 1:5 oranında %5 dekstroz ile dilue edilerek 1 saat içinde (Bu doz 4 saatte bir 12 kez, toplam 48 saat; 980 mg/kg) verilir.

NAC'nin yan etkileri; bulantı, ciltte kızarıklık, ürtiker, bronkospazm, anjioödem, ateş, terleme, hipotansiyon, hemoliz ve seyrek olarak kardiyovasküler kollapsestir. Anafilaktik reaksiyonlar doza bağlıdır ve genellikle NAC alımından sonra bir saat içinde oluşur. Yan etkiler hastaların %5'inde oluşur.<sup>37</sup>

Parasetamole bağı karaciğer yetmezliği gelişen bütün hastaların tedavisinde, destek tedavi, NAC ve kötü prognozlu olanlarda karaciğer transplantasyonu uygulanır.<sup>38</sup>

#### VI. C. 2. Salisilatlar:

Salisilatlar içinde en sık zehirlenmeye neden olan etken aspirindir. Aspirin (asetil salisilik asit) vücutta çok kısa sürede salisilik asit haline dönüşür. Önerilen tedavi dozu, 10 mg/kg veya 40-60 mg/kg/gün'dür.

*Toksik doz:* Akut olarak 150-200 mg/kg' ın üzerinde salisilat alımlarında toksisite gelişebilir. En az iki gün, 100mg/kg üzerindeki alımlar ise kronik zehirlenmeye yol açar.

*Toksik Etki Mekanizmaları:* Salisilatlar, organizmada birçok sistemi etkileyerek toksik etkiler ortaya çıkarırlar. MSS'nde solunum merkezinin stimülasyonu ile takipne ve hiperventilasyona ve bunun sonucunda respiratuvar alkalozla yol açarlar. Sonuç olarak, kompensatuvar yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ve dehidratasyon oluşur. Çocuklarda hiperventilasyon yanıtı erişkinlere göre daha geç geliştiği için respiratuvar alkaloz görülmeyebilir. Ayrıca hücrede oksidatif fosforilasyonu bozarak piruvat ve laktat miktarının artmasına, bu etkileri ile metabolik asidoza ve hipertermi oluşumuna neden olur. Hipoksi, pulmoner arterial hipertansiyona ve lokal olarak vazoaaktif maddelerin salınımına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak kapiller bütünlüğün bozulması sonucu ise akciğer ödemi gelişebilir. Tam olarak mekanizması bilinmemesine karşın akut salisilat zehirlenmesi kalpte fonksiyon bozukluğu ve asistoliye neden olabilir.<sup>39-41</sup>

*Klinik belirti ve bulgular:* Salisilat zehirlenmesinde ortaya çıkabilecek klinik belirti ve bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir.

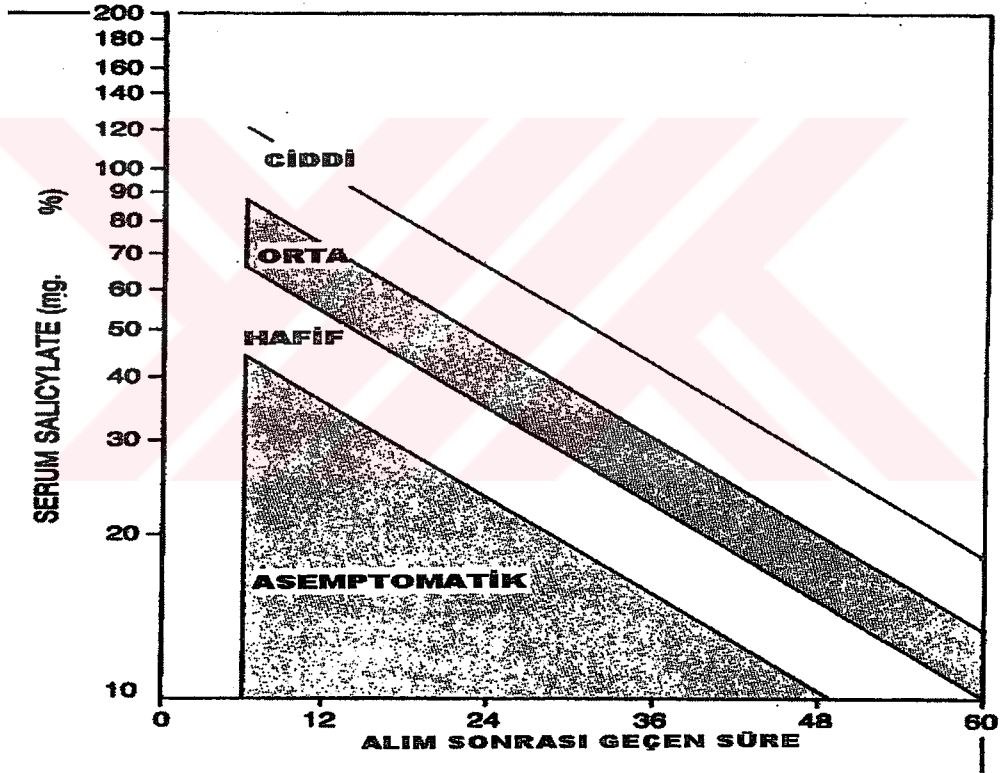
**Tablo 3.** Salisilat zehirlenmesinde klinik belirti ve bulgular

Zehirlenme şiddeti	Serum düzeyi	Klinik bulgular
Hafif – Orta Dereceli Zehirlenmeler	150-300mg/kg arası alım	Bulantı, kusma, diyaferez, hiperventilasyon, tinnitus, vertigo, hemorajik gastrit, ajitasyon, delirium, halüsinasyon, letarji, stupor, konvülsiyon, hipoprotrombinemi ve trombosit fonksiyon bozukluğu, kombine solunumsal alkaloz ve metabolik asidoz, gastrointestinal motilitede azalma ve pilor spazmı.
Ciddi zehirlenmeler (serum salisilat düzeyi 90-100mg/dL'den fazla)	300 mg/kg'dan yüksek alım	Koma, nöbet, akciğer ödemi, beyin ödemi, disritmiler (hipokalemiye bağlı QT uzaması, U dalgaları, ters T dalgaları), hiperglisemi (adrenal medulladan katekolamin salgılanmasını artırarak), hipoglisemi (çocuklarda, alkoliklerde, zayıf hastalar ve diyabetiklerde), hipertermi.

MSS'nde salisilat düzeyinin artmasına bağı olarak duymanın azalması veya sağırılık eşlik edebilir. Kan salisilat düzeyi 20-40mg/dl veya daha üzerinde olduğu zaman işitme kaybı belirginleşebilir.<sup>40</sup> Ölüm, kardiyovasküler kollaps ve MSS yetmezliğine bağı olarak görülür.<sup>42</sup>

*Tanı:* Salisilat alım öyküsü, akut zehirlenmelerde, alımı izleyen 6-24 saat arası kan salisilat düzeyi ölçümü ve Done Nomogramına göre değerlendirme, zehirlenmenin tanısı ve toksik etki riskinin belirlenmesinde önemlidir (Şekil 3). Ayrıca elektrolitler, glukoz, BUN, kreatinin, arteriyel kan gazları, akciğer grafisi de tanıda yardımcı testlerdir.

Şekil 3. Done Nomogramı



*Tedavi:* Destek tedavi, emilimin engellenmesi ve atılımın artırılmasına dayanır. Klinik belirtileri olan hastalar dehidrate oldukları için hipotonik solüsyonlarla sıvı destek tedavisi önemlidir. Rehidratasyon yapılırken akciğer ödemeine neden gelişebileceğinden sıvı yüklemesinde dikkatli olunmalıdır. Varsa metabolik asidoz tedavisi, kusma ve hiperventilasyonun neden olduğu elektrolit dengesizliklerinin giderilmesi, hipertermi için soğuk uygulama, hipoglisemi, nöbet tedavisi gibi belirti ve bulgulara yönelik tedavi önerilir.

Emilimin engellenmesi ve dekontaminasyon için mide yıkaması ve aktif kömür uygulanabilir.<sup>39</sup> Salisilatların spesifik antidotu yoktur. Atılımın artırılmasında idrarın alkalinizasyonu, hemodiyaliz ve hemoperfüzyon uygulanabilir.<sup>39,42,43</sup>

### VI. C. 3. Diğer non-steroidal antiinflamatuvar analjezikler:

*Toksik Etki Mekanizmaları:* Diğer NSAİİ'ler akut yüksek doz alımlarının yanı sıra kronik kullanımları sonucunda da toksisite oluşturabilmektedir. Farmakolojik ve toksik etkilerini siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enziminin inhibisyonu ve prostaglandin yapımının azaltılması yolu ile oluşturmaktadırlar. Mide mukozasında sitoprotektif etki oluşturan PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> oluşumunu inhibe ederek kanama ve perforasyona kadar gidebilen toksik etkiler oluşturlar.

*Klinik belirti ve bulgular:* NSAİİ kullanıcılarının yaklaşık %20'sinde karaciğer fonksiyonları bozulmaktadır. Başağrısı, delirium, halüsinasyonlar, kongitif bozukluklar, serumda laktik asid ve anyon açığına yükselme ve bikarbonatta düşmenin eşlik ettiği metabolik asidoz, böbrek fonksiyonlarında bozulma (interstisiyel nefrit ve nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği), hipersensitivite ve hematolojik etkiler (kanama zamanında uzama, trombositopeni, nötropeni, aplastik anemi vb) diğer toksik etkileridir.<sup>44</sup>

Akut yüksek doz NSAİİ alımında ise, gastrointestinal sistem etkileri (bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, kanama), merkezi sinir sistemi etkileri (baş ağrısı, sersemlik, vertigo, depresyon, nöbet), kardiyovasküler sistem etkileri (ödem, dispne, çarpıntı hissi), böbrek fonksiyon bozukluğu (glomerüler nefrit, interstisiyel nefrit, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği), eozinofilik pnömoni, hematolojik bozukluklar (agranülozitoz, lökopeni, trombositopeni) oluşabilir.<sup>45,46</sup>

*Tanı:* NSAİİ zehirlenmelerinde belirti ve bulgular hafif-orta dereceli ve nonspesifik olduğu için tanı, öyküye dayanılarak konulur.

*Tedavi:* Belirti ve bulgulara yönelik destek tedavi, gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri (mide yıkaması, aktif kömür) ve mide koruyucu tedavi (antasid) uygulanması önerilmektedir. Spesifik antidotu yoktur. Protrombin zamanının uzadığı durumlarda K vitamini uygulaması önerilmektedir. Proteinlere bağlanma oranı yüksek olduğu için hemodiyaliz ve hemoperfüzyon gibi eliminasyonu artırıcı yöntemlerin tedavide yeri yoktur.<sup>47,48</sup>

#### VI. C. 4. Opioid analjezikler:

*Toksik etki mekanizması ve klinik belirti-bulgular:* Opioid analjezikler, SSS'nde spesifik opioid reseptörlerini uyararak sedasyon ve solunum depresyonu oluştururlar. Miyozis, letarji, hipotansiyon, bradikardi, kas güçsüzlüğü ve nöbet oluşabilir. Ölüm, apne ve/veya mide içeriğinin aspire edilmesi veya direkt etkisine bağlı gelişen solunum depresyonu sonucudur. Ayrıca bazı hastalarda non-kardiyojenik akciğer ödemi geliştiği bildirilmektedir.

*Toksik doz:* Erişkinlerde kodeinin 7-14 mg/kg dozda alımı ile ölüm oluşabilmektedir. Morfin için bildirilen toksik dozlar, alınış yolu, kronik kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Tek dozda ağız yoluyla 80 mg alındığında ölüm oluşabilmektedir.<sup>50</sup>

*Tanı:* Opioid zehirlenmesinin tanısında öncelikle öyküden yararlanılır. Opioid aldığından şüphelenilen tüm hastalarda, kalitatif olarak idrarda tarama yapılabilir.

*Tedavi:* Genel destek tedavi yanı sıra solunum yolunun açık olması ve kardiyak monitörizasyonun sağlanmasından sonra opiyat antagonistlerinin verilmesiyle yapılır. Nalokson hızlı etki eden opioid antagonistidir. 0.4-0.8 mg nalokson intravenöz, intramuskulaer, subkutan veya endotrakeal tüp yoluyla verilebilir. Etkisi çabuk başlar ve 1-2 saat sürer. Başlıca yan etkileri aritmiler, akciğer ödemi, ajitasyon ve nöbetlerdir.<sup>51</sup>

#### VI. D. İlaç ve Zehir Danışma Merkezleri Hakkında Bilgiler

İlaç ve Zehir Danışma Merkezleri, zehirlenmeleri önlemek ve zehirlenme olaylarında morbidite, mortalite ve tedavi maliyetini azaltmak üzere acil soruları cevaplayan, danışmanlık hizmeti veren, bilgi / veri toplayan, sağlık personeline ve halka yönelik eğitim programları düzenleyen modern sağlık hizmeti birimleridir. Bu kuruluşlar zehirlenme tedavisi yanı sıra ilaçların klinik etkinliği ve yan etkileri ile ilgili güncel bilgi iletimini hızlı bir şekilde sağlayarak akılcı ilaç kullanımı ve hasta tedavisine katkıda bulunmaktadır.<sup>52-55</sup>

Klinik Toksikolojinin gelişimi ve ZDM'lerinin kuruluşu İkinci Dünya Savaşı sonrasında rastlamaktadır. İkinci Dünya Savaşı çok sayıda yeni ilaç ve kimyasal maddenin piyasaya girmesine neden olmuş intihar girişimi önemli ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir. Avrupa'da 1940'ların sonlarında Kopenhag ve Budapeşte'de özel toksikoloji kokuşları açılmış ve Hollanda'da Zehir Danışma Merkezi hizmet vermeye başlamıştır. Amerika Pediatri Derneğinin 1952'de çocukluk çağı kazalarının % 50'sinin zehirlenmeye bağlı olduğunu açıklamasından sonra ABD'nde Chicago'da 1953'te ilk ZDM açılmıştır. Geçen yıllar içinde ZDM'lerinin sayısı artmış ve ABD'de 1958'de kurulan AAPCC

(American Academy of Poison Control Centers), 1968'de kurulan AACT (American Academy of Clinical Toxicology) ve Avrupa'da EAPCCT 1964'te kurulan (European Association of Poison Control Centres) ZDM'lerine standartlar getirmişlerdir. Ayrıca CD-ROM teknolojisi ile hazırlanmış bilgi kaynakları kullanıma girmiştir.<sup>56</sup>

Ülkemizde de hizmet veren İlaç ve ZDM'leri arasında 24 saat hizmet vermeyi sürdüren üç merkez Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü İlaç ve Zehir Danışma Merkezi, Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi ve Uludağ Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezidir.

#### **VI. E. Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi**

DEÜTF ZDM, Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı bünyesinde 1993 yılı Ocak ayında hizmet vermeye başlamıştır. Merkezimiz Klinik Toksikoloji alanında eğitimli ve deneyimli tıp doktoru farmakoloji uzmanı kadrosuyla zehirlenmeler ve ilaçların istenmeyen yan etkileri konusunda sağlık çalışanlarına ve halkımıza telefonla haftanın 7 günü, 24 saat aralıksız hizmet vermektedir.

İlaç ve Zehir Danışma hizmetini birlikte sunan merkezimizin temel amaçları, toksisite ve tedavi ile ilgili doğru, güncel, kapsamlı ve hızlı bilgilendirme hizmeti vererek; etkin ve güvenli ilaç kullanımını sağlamak, zehirlenmelerin önlenmesi, morbidite, mortalite ve tedavi maliyetinin azaltılmasını sağlamaktır. Telefonla bildirilen ilaç ve zehir danışma başvurularının yanıtlanması, ilaç, etkinlik, toksisite ve tedavi bilgisi istemlerinin yazılı olarak karşılanması, ilaç kullanımı ve zehirlenme profiline yönelik epidemiyolojik çalışmalar yapılması işlevleri arasındadır.



## **VII. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **VII. A. Araştırmanın Tipi: Kesitsel –tanımlayıcı çalışma**

### **VII. B. Çalışmaya Alma ve Dışlama Kriterleri:**

Araştırmamıza Ocak 1993-Aralık 2004 yılları arasında DEÜTF ZDM'ne analjezik ilaçlarla zehirlenme nedeniyle telefon ile bildirilen tüm olgular alındı. Tek başına analjezik ilaç alımları ile birlikte, analjeziklerle beraber diğer ilaç veya toksik etken alımları da çalışmaya dahil edildi. Analjezik ilaçlar dışında diğer zehirlenme nedeniyle bildirilen olgular çalışmaya dışı bırakıldı. Çalışmamızın ikinci bölümünde ise DEÜTF Acil Servise analjezik ilaç zehirlenmeleri nedeniyle başvuran ve DEÜTF ZDM'ne danışılan hastaların dosyaları arşivden alınarak ayrıca incelendi. Dosyasına veya zehirlenme bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alından çıkarıldı.

**VII. C. Verilerin Kaydı:** DEÜTF ZDM'ne danışılan tüm analjezik zehirlenmeleri için eş zamanlı olarak birer adet zehirlenme formu dolduruldu (Ek.1). Ayrıca, DEÜTF Acil Servise başvuran hastaların herbiri için çalışma için hazırlanan “DEÜTF ZDM Analjeziklerle Zehirlenme Formu” dolduruldu (Ek.2). Daha sonra formlardaki veriler Microsoft Access 2000 (9.0.2812, written by Sedat Capar, 2001) bilgisayar programına kaydedildi. DEÜTF ZDM'ye danışılan tüm analjezik olgularının; başvuru tarihi (gün, ay, yıl), demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı), zehirlenme bilgileri (zehirlenme tipi, zehirlenmeden sonra geçen zaman, zehirlenme nedeni, alınan analjezik ilaç grupları, ilaç alım yolları, arayan kişi, arayan kişinin yeri, zehirlenme yeri), klinik belirti ve bulgular, kan ilaç düzeyleri, tedavi bilgileri (önerilen ve uygulanan tedavi yöntemleri) ve sonuç gibi verileri değerlendirildi. DEÜTF Acil Servise başvuran hastalar için yukarıdaki verilere ek olarak; alışkanlıklar (sigara, alkol, diğer), klinik belirti ve bulgular (genel, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, nöroloji, metabolik bulgular), ZDM'ne danışılma saati, uygulanan ve önerilen tedavi saatleri, biyokimyasal testler, izlem boyunca komplikasyon gelişimi, hastanede kalış süreleri de değerlendirildi.

Yaş gruplarına göre olgular; 0-18 yaş arasındakiler çocuk, 19 yaş ve üzerinde olanlar erişkin olarak değerlendirildi.

## VII. D. Zehirlenmelerde Klinik Bulguların Derecelendirilmesi

DEÜTF ZDM'ne telefonla, analjezik zehirlenmesi nedeniyle bildirilen tüm olguların, başvuru sırasındaki klinik bulguları, asemptomatik (0), hafif (1), orta (2) ve ağır (3) olarak derecelendirildi (Tablo 4).<sup>57</sup>

**Tablo 4.** Klinik bulguların derecelendirilmesi

ORGAN	HAFİF	ORTA	AĞIR
	1	2	3
	İlımlı, geçici ve kendiliğinden düzelen bulgular	Belirgin veya sürekli bulgular	Ağır veya yaşamı tehdit edici bulgular
Gastrointestinal sistem	Kusma, ishal, ağrı Ağızda minimal ülserasyon 1.derece yanık, irritasyon, Endoskopi: Eritem, ödem	Sürekli kusma, ishal, ağrı, ileus Kritik lokalizasyonda birinci veya kısıtlı bölgede 2. veya 3. derecede yanık Disfaji, Endoskopi: Ülseratif transmukozal lezyonlar	Masif hemoraji, perforasyon Çok yaygın 2. ve 3. derece yanıklar, Ağır disfaji, Endoskopi: Ülseratif transmukozal lezyonlar, perforasyon, dairesel lezyonlar
Solunum sistemi	İrritasyon, öksürük, ılımlı dispne ve bronkospazm PAAG: Normal veya minör anomali	Uzamış öksürük, bronkospazm, dispne, stridor, oksijen verilmesini gerektiren hipoksi PAAG: Anormal ve orta derecenin klinik bulguları ile birlikte	Belirgin solunum yetmezliği (ağır bronkospazm, hava yolu obstrüksiyonu, epiglottik ödem, akciğer ödemi, ARDS, pnömoni, pnömotoraks) PAAG: Anormal ve ağır derecenin klinik bulguları ile birlikte
Sinir sistemi	Sersemlik, vertigo, tinnitus, ataksi, ılımlı ekstrapiramidal bulgular, ılımlı kolinerjik/antikolinerjik bulgular, parestezi, ılımlı görme ve işitme bozuklukları	Ağrıya yanıt veren bilinç kaybı, bradipne, kısa süreli apne, konfüzyon, ajitasyon, hallüsinasyon, deliryum, sık olmayan jeneralize veya lokal nöbet, belirgin ekstrapiramidal bulgular, belirgin görme ve işitme bozuklukları	Derin koma, solunum yetmezliğine yol açan solunum depresyonu, aşırı ajitasyon, sık jeneralize nöbetler, status epileptikus, opistotonus, jeneralize paralizi veya vital fonksiyonları bozan paraliziler, görme ve işitmenin tamamen kaybı
Kardiyovasküler	İzole ekstrasistoller, ılımlı ve geçici hipo/hipertansiyon	Sinüs bradikardisi (Erişkin:40-50/dk, Çocuk:60-80/dk, Yenidoğan:80-90/dk) Sinüs taşikardisi (Erişkin:140-180/dk, Çocuk:160-190/dk, Yenidoğan:160-200/dk), sık ekstrasistoller, atriyal	Ağır sinüs bradikardisi (Erişkin:<40/dk, Çocuk:<60/dk, Yenidoğan:< 80/dk) Sinüs taşikardisi (Erişkin:>180/dk, Çocuk:>190/dk, Yenidoğan: >200/dk), hayatı tehdit edici Ventriküler

		fibrilasyon/ flutter, A-V blok I-II, uzamış QRS ve QT süresi, miyokardiyal iskemi, çok belirgin hipo/hipertansiyon	ritim bozuklukları, A-V blok III, asistoli, miyokard infarktüsü, şok, hipertansif kriz
Metabolik denge	İlımlı asid-baz ve sıvı-elektrolit dengesizliği, ılımlı hipoglisemi, kısa süreli hipertermi	Çok belirgin asid-baz bozukluğu, çok belirgin sıvı-elektrolit bozukluğu, çok belirgin hipoglisemi, uzun süren hipertermi	Ağır asid-baz ve sıvı-elektrolit dengesizliği, ağır hipoglisemi, tehlikeli hipo/hipertermi
Karaciğer	Karaciğer enzimlerinde minimal yükselme (AST, ALT normalin 2-5 katı)	Karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme var ancak (AST, ALT normalin 5-50 katı) karaciğer disfonksiyonunu destekleyen klinik veya biyokimyasal kanıt (amonyak, pıhtılaşma faktörleri gibi) yok	Karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme var veya (AST, ALT normalin >50 katı) karaciğer yetmezliğini destekleyen klinik veya biyokimyasal kanıt (amonyak, pıhtılaşma faktörleri gibi) mevcut
Böbrek	Minimal proteinüri / hematüri	Masif proteinüri / hematüri, renal disfonksiyon (oligüri, poliüri, serum kreatinin 200-500 µmol/L)	Renal yetmezlik (anüri, serum kreatinin >500 µmol/L)
Kan	İlımlı hemoliz, ılımlı methemoglobinüri (metHb: %10-30)	Hemoliz, çok belirgin methemoglobinüri (metHb:%30-50), kanama oluşturmayan koagülasyon bozukluğu, anemi, lökopeni, trombositopeni	Masif hemoliz, ağır methemoglobinemi (metHb: >%50), kanamayla birlikte koagülasyon bozukluğu, ağır anemi, lökopeni, trombositopeni
Kas iskelet sistemi	İlımlı ağrı, hassasiyet, CPK: 250-1500 IU/L	Ağrı, rijidite, kramp ve fasikülasyonlar, rabdomiyoliz, CPK:1500-10000 IU/L	Şiddetli ağrı, aşırı rijidite, kramp ve fasikülasyonlar, komplikasyonlu rabdomiyoliz, CPK: >10000 IU/L, kompartman sendromu
Deride lokal etkiler	İrritasyon, 1.derece yanık (kızarıklık) veya vücut yüzeyinin %10'unu aşmayan 2.derece yanıklar	Vücut yüzeyinin %10-50'sinin (çocuklarda %10-30) 2.derecede yanması veya vücut yüzeyinin %2'sini aşmayan 3.derece yanıklar	Vücut yüzeyinin >%50'sinin (çocuklarda >%30) 2.derece yanması veya vücut yüzeyinin %2'sini aşan 3.derece yanıklar

## VII. E. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler “Statistical Package for Social Sciences for Windows 11.0” adlı standart programa kaydedildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında t-testi, sayımla belirlenen değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Elde edilen verilerin  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## VIII. BULGULAR

DEÜTF ZDM'ne 1993-2004 arasında toplam 55,962 zehirlenme olgusu danışıldı. Bunların büyük bir çoğunluğu ilaçlarla zehirlenmelerdi (48,654, %86.9). Analjeziklerle zehirlenmelerin tüm ilaçlarla zehirlenmelerin %16.3'ünü (7939 olgu) oluşturduğu saptandı. Analjeziklerle zehirlenme olgularının 3,499'ü (%44.1) çocuk, 4,440'ı (%55.9) erişkin olup kadın/erkek oranı ise 2.5 olarak bulundu (5,578 kadın, 2,232 erkek). Zehirlenen olguların genel yaş ortalaması  $20.2 \pm 11.8$  olarak saptandı (çocuklarda  $10.6 \pm 0.1$ , erişkinlerde  $27.7 \pm 0.1$ ).

DEÜTF ZDM'ne telefonla bildirilen analjezik ilaç zehirlenmelerinin 524'ünün (%6.6) DEÜTF Acil Servise başvurduğu saptandı. Bu hastaların 446'sının (%85.1) hastane dosyalarına ve zehirlenme bilgilerine ulaşılabildi. DEÜTF Acil Servise başvuran hastaların bulguları, ZDM'ne başvuran olguların bulgularını izleyen ikinci bölümde değerlendirildi.

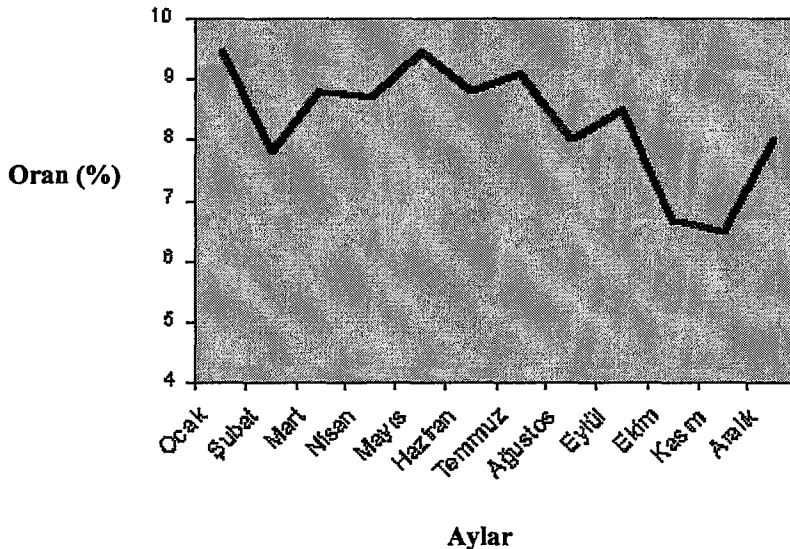
### **VIII. A. Başvuru Özellikleri:**

**VIII. A. 1. Arama yeri:** Analjeziklerle zehirlenmeler nedeniyle DEÜTF ZDM'ne yapılan başvuruların %94.9'unun hastaneler ve diğer sağlık merkezlerinden olduğu bunların da büyük bir çoğunluğunu (%83.7) İzmir ili sınırları içerisindeki hastane ve sağlık merkezlerinden yapılan başvuruların oluşturduğu saptandı (Tablo 5).

Arama bilgileri iller açısından incelendiğinde en sık arama yapılan üç ilin sırasıyla İzmir (7,132, %92.0), Manisa (133, %1.7) ve Balıkesir (97, %1.3) olduğu görüldü.

**VIII. A. 2. Başvuru zamanı:** Başvuruların en sık bahar mevsiminde (%27) ve Ocak ve Mayıs aylarında (%9.5'ar) olduğu saptandı (Şekil 3).

**Şekli 4.** Analjeziklerle zehirlenmelerin aylara göre dağılımı.

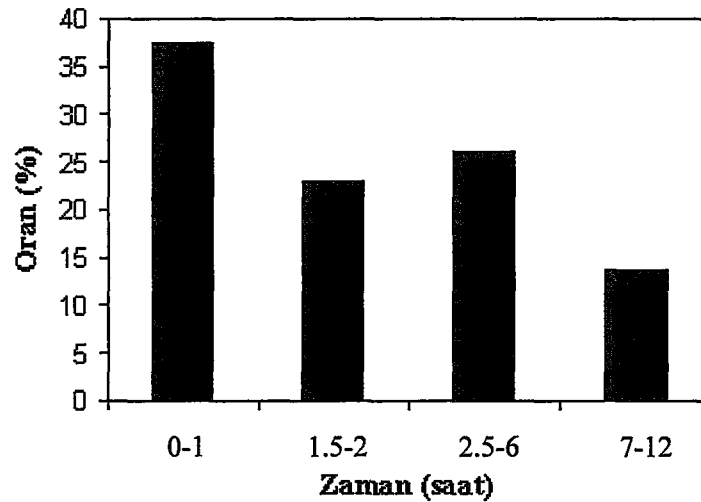


**Tablo 5.** Dokuz Eylül Üniversitesi ZDM'ni arayan yerlerin dağılımı

Arama yerleri	Sayı (n)	Oran (%)
<i>Sağlık merkezleri</i>	7,534	94.9
İzmir Atatürk Devlet Hastanesi	2,052	25.8
İzmir içi diğer sağlık merkezleri	1,480	18.6
İzmir Tepecik SSK Hastanesi	709	8.9
İzmir Karşıyaka Devlet Hastanesi	636	8.0
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	524	6.6
İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi	514	6.5
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	321	4.0
İzmir Alsancak Devlet Hastanesi	116	1.5
İzmir Bozyaka SSK Hastanesi	103	1.3
İzmir Buca SSK Hastanesi	99	1.2
İzmir Bornova Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi	94	1.2
İzmir dışı sağlık merkezleri	886	11.2
<i>Ev</i>	299	3.8
<i>İşyeri</i>	6	0.1
<i>Diğer (okul vb)</i>	3	0.1
<i>Bilinmeyen</i>	97	1.2
<b>Toplam</b>	<b>7,939</b>	<b>100.00</b>

**VIII. A. 3. Başvuru süresi:** Analjeziklerle zehirlenmeden sonra DEÜTF ZDM'ne telefonla başvuru zamanına kadar geçen sürenin ortalama  $3.9 \pm 1.9$  saat olduğu ve aramaların %37.5'inin ilk bir saat içinde gerçekleştiği saptandı (Şekil 4).

**Şekil 5.** Zehirlenmeden başvuruya kadar geçen süre dağılımı



## VIII. B. Demografik Özellikler

**VIII. B. 1. Yaş ve cinsiyet:** Analjezik ilaçlarla zehirlenen tüm olgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde %44.1'i (3,499 olgu) çocuk, %55.9'ü (4,440 olgu) erişkindi. Çocuk olguların yaşları 1 ay-18 yaş arasında, erişkinlerde ise 19-78 yaş arasındaydı. Yaş ortalaması çocuklarda  $10.6 \pm 0.1$ , erişkinlerde  $27.7 \pm 0.1$ , genel yaş ortalaması ise  $20.2 \pm 11.8$  olarak bulundu.

Analjeziklerle zehirlenen olguların çoğunluğunu kadınlar oluşturdu (sırasıyla 5,578 kadın, %70.3; 2,232 erkek, %28.1 ve kadın/erkek oranı 2.5). Çocukluk yaş grubunun %67.8'i (2,374) kız, %30.0'u (1,051) erkek, %2.1'i bilinmeyen olarak saptandı. Erişkinlerde ise kadınlar %72.2 (3,204), erkekler %26.6 (1,181) ve cinsiyeti bilinmeyenler %1.2 (55) oranındaydı.

## VIII. C. Zehirlenme Özellikleri:

**VIII. C. 1. Zehirlenme tipi:** Tüm analjezik ilaç zehirlenmelerinin %93.9'u akut (7,461), %0.3'ü kronik (25) zehirlenme olarak değerlendirirken, %5.7'sinde (453) zehirlenme tipi bilinmiyordu.

**VIII. C. 2. Zehirlenme nedeni:** Tüm analjezik zehirlenmelerinin %75'i istemli (intihar girişimi, kötü kullanım), %24.3'ü istem dışı (kaza, yanlış kullanım), %0.7'sinin ise bilinmeyen nedenlerle olduğu saptandı (Tablo 6).

Çocukluk döneminde, 0-6 yaş arasındaki olguların istem dışı analjezik alımlarının, 7-18 yaş arasındaki olgulara göre anlamlı ölçüde yüksek oranda olduğu saptandı ( $\chi^2 = 1471.0$ ,  $p = 0.0001$ ). Erişkin olgularda ise, istemli analjezik alımlarının 19-29 yaş grubunda 30-69 yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek oranda görüldüğü saptandı ( $\chi^2 = 10.085$ ,  $p = 0.0015$ ). Analjeziklerle zehirlenen çocuklarla erişkinlerin zehirlenme nedenleri karşılaştırıldığında, erişkinlerde istemli analjezik alımlarının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek oranda olduğu görüldü ( $\chi^2 = 1535.3$ ,  $p < 0.0001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Zehirlenme nedenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları (yıl)	İstemli alım		İstem dışı alım		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<b>Çocuk</b>						
0-6	47	(3.4)	1344	(96.6)	1,391	(100.0)
7-12	80	(50.9)	77	(49.1)	157	(100.0)
13-18	1,747	(91.3)	166	(8.7)	1,913	(100.0)
<b>Toplam</b>	<b>1,874</b>		<b>1,587</b>		<b>3,461</b>	
<b>Erişkin</b>						
19-29	2,750	(93.3)	198	(6.7)	2,948	(100.0)
30-39	924	(91.3)	88	(8.7)	1,012	(100.0)
40-69	386	(89.7)	49	(10.3)	435	(100.0)
>69	19	(95.0)	1	(5.0)	20	(100.0)
<b>Toplam</b>	<b>4,079</b>		<b>336</b>		<b>4,415</b>	
<b>Genel</b>	<b>5,953</b>		<b>1,923</b>		<b>7,876</b>	
<b>Toplam</b>						

Zehirlenme nedeni ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde kadın olguların %80.6'sının, erkek hastaların ise %63.2'sinin istemli olarak analjezik ilaç aldıkları saptandı. Kadın olgularda istemli analjezik alımlarının erkek olgulara göre, çocukluk yaş grubunda anlamlı olarak yüksek oranda iken ( $\chi^2= 228.54$ ,  $p<0.0001$ ), erişkinlerde anlamlı olarak yüksek oranda olmadığı görüldü ( $\chi^2= 0.9511$ ,  $p= 0.3294$ ). Tüm yaş gruplarının birlikte değerlendirilmesinde ise, kadın olgularda istemli analjezik alımları, erkek olgulara göre anlamlı olarak yüksek oranda idi ( $\chi^2= 258.43$ ,  $p<0.0001$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Zehirlenme nedenlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

	Erkek		Kadın		Toplam	
	Çocuk Sayı (%)	Erişkin Sayı (%)	Çocuk Sayı (%)	Erişkin Sayı (%)	Çocuk Sayı (%)	Erişkin Sayı (%)
<b>İstemli alım</b>	<b>260(30.9)</b>	<b>836(90.2)</b>	<b>1190(62.3)</b>	<b>2296(91.3)</b>	<b>1450</b>	<b>3132</b>
<b>İstem dışı alım</b>	<b>579(69.1)</b>	<b>91(9.8)</b>	<b>719(37.7)</b>	<b>218(8.7)</b>	<b>1298</b>	<b>309</b>
<b>Toplam</b>	<b>839(100.0)</b>	<b>927(100.0)</b>	<b>1909(100.0)</b>	<b>2514(100.0)</b>	<b>2748</b>	<b>3441</b>

### VIII. C. 3. İlaç alım yolları

Analjeziklerle zehirlenmelerde ilaçların en sık ağız yoluyla (per oral, PO) (%93.6) alındığı belirlendi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Analjezik zehirlenmelerinde ilaç alım yolları

İlaç alım yolları	Sayı (n)	Oran (%)
Ağız yolu	7,432	93.6
İntravenöz	10	0.1
İntramuskuler	4	0.1
Diğer	40	0.4
Bilinmeyen	453	5.7
<b>Total</b>	<b>7,939</b>	<b>100.0</b>

### VIII. C. 4. Zehirlenmelerde klinik derecelendirme

DEÜTF ZDM'ne telefon başvurusu yapıldığı sırada zehirlenen bireylerin %84.4'ünde klinik belirti ve bulgu olmadığı, %14.0'ünün hafif, %1'inin orta, %0.5'inin ise ağır belirti ve bulguları olduğu saptandı (Tablo 9). Yüzelli sekiz olgunun ise klinik belirti ve bulguları bilinmiyordu. Çocukluk çağında klinik belirti ve bulgu oluşmama oranı %82.3, erişkinlerde ise %85.6 idi.

**Tablo 9.** Analjeziklerle zehirlenen olguların klinik belirti ve bulgularının ciddiyetine göre dağılımı

Klinik belirti ve bulgular	Çocuk Sayı (%)	Erişkin Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Yok	2,281 (82.3)	4,289 (85.6)	6,570 (84.4)
Hafif	427 (15.4)	663 (13.2)	1,090 (14.0)
Orta	38 (1.4)	43 (0.9)	81 (1.0)
Ağır	24 (0.9)	16 (0.3)	40 (0.5)
<b>Toplam</b>	<b>2,770 (100.0)</b>	<b>5,011 (100.0)</b>	<b>7,781 (100.0)</b>



Erişkinlerle çocuk olgular arasında analjezik zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgu varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ( $\chi^2=3.8$ ,  $p=0.0513$ ) (Tablo 9).

#### **VIII. C. 5. Zehirlenme etkeni analjeziklerin sınıflandırılması:**

Analjezik ilaçlarla zehirlenmelerden en sık parasetamol (% 47.9), diğer NSAİİ'lar (%34.2), ve salisilatların (%13.7) sorumlu olduğu saptandı. Zehirlenme etkeni olarak diğer NSAİİ'ların alt gruplarının görülme sıklığı incelendiğinde propiyonik asid türevleri (% 16.1), asetik asid türevleri (%10.3'ü) ve oksikamlar (%2.1'i) ilk üç sırayı oluşturdu (Tablo 10). Parasetamolün, diğer etken maddeler ile kombine halde bulunduğu soğuk algınlığı ilaçları ile zehirlenmelerin, DEÜTF ZDM'ne bildirilen parasetamol zehirlenmelerinin %37.5'ini (1426) oluşturduğu saptandı.

#### **VIII. C. 6. İlaç düzeyi ölçümleri**

DEÜTF ZDM'e danışılan analjeziklerle zehirlenme olguları için yalnızca kan salisilat ve parasetamol düzeyi ölçümü gereklidir. ZDM'ye bildirilen parasetamol ve salisilat zehirlenmelerinin %7.8'inde düzey ölçümü yapılabildi. Ölçümlerin sonucunda parasetamol ve salisilat alımlarının 293'ünün (%77.1) non-toksik, 4'ünün (%1.0) terapötik ve 83'ünün toksik (%21.8) düzey aralığında olduğu saptandı.

#### **VIII. D. 1. Tedavi özellikleri:**

1993-2004 yılları arasında DEÜTF ZDM'e başvuru analjeziklerle zehirlenme olgularına, başvurudan önce uygulanan tedaviler ve başvuru sonrası önerilen tedaviler incelendi.

Başvurudan önce uygulanan tedaviler; destek tedavi ile birlikte gözlem, gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri (kusturma, aktif kömür, mide yıkaması), spesifik antidot tedavisi, eliminasyonu artırıcı tedavi yöntemleri (hemodiyaliz) ve diğer tedavi yöntemleri olarak sınıflandırıldı. Hastaların %64.3'üne destek tedavi birlikte gözlem, gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri olarak %1.7'sine kusturma, %8.8'ine yalnız mide yıkaması, %2.2'sine yalnız aktif kömür, %9.9'una mide yıkaması ile birlikte aktif kömür, %0.3'üne spesifik antidot tedavisi, %0.04'sine hemodiyaliz, %12.6'sına ise diğer tedavi yöntemlerinin uygulandığı saptandı (Tablo 11).

**Tablo 10. Analjezik ilaç grupları ve dağılımları**

<b>Analjezik Tipi</b>	<b>Analjezik ilaç alt grupları</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
Anilidler	Parasetamol	<b>3,802</b>	<b>47.9</b>
Propiyonik asid türevleri	İbuprofen	227	2.9
	Naproksen	861	10.8
	Ketoprofen	20	0.3
	Fenbufen	1	0.01
	Flurbiprofen	103	1.3
	Tiaprofenik asid	67	0.8
	<b>Toplam</b>	<b>1,279</b>	<b>16.1</b>
	Salisilik asid türevleri	Asetilsalisilik asid	1074
Sodyum salisilat		3	0.03
Diflunisal		13	0.2
<b>Toplam</b>		<b>1,090</b>	<b>13.7</b>
Asetik asid türevleri	İndometazin	43	0.5
	Tolmetin	6	0.06
	Diklofenak	624	7.9
	Etodolak	68	0.9
	Asetmetazin	73	0.9
	Ketorolak	3	0.03
	<b>Toplam</b>	<b>817</b>	<b>10.3</b>
	Sınıflandırılmayan NSAİİ	Nabumeton	1
Benzidamin		144	1.8
Nimesulid		258	3.2
<b>Toplam</b>		<b>403</b>	<b>5.0</b>
Oksikamlar	Piroksikam	64	0.8
	Tenoksikam	51	0.6
	Meloksikam	55	0.7
	<b>Toplam</b>	<b>170</b>	<b>2.1</b>
Santral etkili analjezikler	Baklofen	11	0.1
	Tizanidin	97	1.2
	Tiyokolşikosid	25	0.3
	Feniramidol	22	0.3
	<b>Toplam</b>	<b>155</b>	<b>1.9</b>
Pirazolonlar	Propifenazon	46	0.6
Fenamatlar	Mefenamik asid	31	0.4
	Flufenamik asid	1	0.01
	<b>Toplam</b>	<b>32</b>	<b>0.4</b>
Opioidler	Morfin	11	0.1
	Dihidrokodein	1	0.01
	Tramadol	7	0.07
	<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>0.2</b>
Koksibler	Selekoksib	4	0.04
	Rofekoksib	8	0.08
	<b>Toplam</b>	<b>12</b>	<b>0.1</b>
Butilpirazolidinler	Fenilbutazon	3	0.03
	Oksifenbutazon	1	0.01
	<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>0.04</b>
Diğer analjezikler		110	1.4
<b>TOPLAM</b>		<b>7,939</b>	<b>100.0</b>

DEÜTF ZDM'e danışılan analjeziklerle zehirlenme olgularına önerilen tedavi şekilleri: destek tedavi ile birlikte gözlem, gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri (kusturma, mide yıkaması, aktif kömür), antidot tedavisi, eliminasyonu artırıcı tedavi yöntemleri (hemodiyaliz) ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. Zehirlenme olgularının %63.2'sine destek tedavi ile birlikte gözlem, gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri olarak %0.2'sine kusturma, %0.9'una yalnız mide yıkaması, %15.6'sına yalnız aktif kömür, %11.5'ine mide yıkaması ile birlikte aktif kömür, %2.7'sine spesifik antidot tedavisi, %0.1'ine hemodiyaliz, % 6.8'ine ise diğer tedavi yöntemlerinin önerildiği saptandı.

**Tablo 11.** DEÜTF ZDM'ne bildirilen analjeziklerle zehirlenmelere başvurudan önce uygulanan ve başvurudan sonra önerilen tedavi yöntemleri

<b>Tedavi yöntemleri</b>	<b>Uygulanan (%)</b>	<b>Önerilen (%)</b>
Gözlem ve destek tedavi	64.3	63.2
Kusturma	1.7	0.2
Mide yıkaması	8.8	0.9
Aktif kömür	2.2	15.6
Mide yıkaması ve Aktif kömür	9.9	11.5
Spesifik antidot	0.3	2.7
Hemodiyaliz, Hemoperfüzyon	0.04	0.1
Diğer	12.6	6.8
<b>Toplam</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

#### **VIII. D. 2. Tedavi sonuçları:**

DEÜTF ZDM'ne telefon aracılığı ile danışılan analjezik ilaç zehirlenmelerinin %96.1'inin tedavi sonuçlarına ulaşamadı. Sonuçlarına ulaşılabilen analjezik zehirlenmelerinin (309, %3.9) %98.4'ünün iyileştiği, %1.6 (5)'sının ise öldüğü öğrenilmiştir. Ölümle sonuçlanan beş zehirlenme olgusunun 2'sinin parasetamol, 2'sinin salisilat ve 1'inin de parasetamol ile birlikte salisilat alımı sonucu zehirlendiği saptandı.

## IX. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na Başvuran Analjeziklerle Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi

Ocak 1993-Aralık 2004 arasında DEÜTF Acil Servise analjeziklerle zehirlenme nedeniyle toplam 524 hasta başvurdu. Dosyalarına ve zehirlenme kayıtlarına ulaşılabilen 446 (%85.1) hasta çalışmaya alındı.

### IX. A. Demografik özellikler:

DEÜTF Acil Servise analjeziklerle zehirlenme nedeniyle başvuran olguların, %38.1'i çocuk, %61.9'u erişkin idi. Çocukların 1-18 yaş, erişkinlerin 19-78 yaş arasında olduğu saptandı. Yaş ortalaması çocuk ve erişkinlerde sırasıyla  $10.6 \pm 0.1$  ve  $27.7 \pm 0.1$ , genel yaş ortalaması ise  $21.9 \pm 9.8$  olarak bulundu. Çocukların %77.6'sı kız, %22.4'ü erkek, erişkinlerin ise %69.6'u kadın, %30.4'ü erkek idi (Tablo 12).

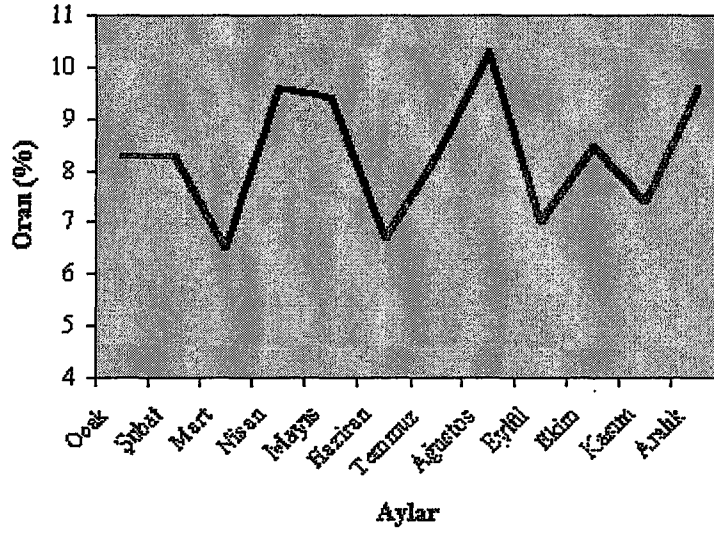
Tablo 12. DEÜTF Acil Servise başvuran hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Çocuk Sayı (%)	Erişkin Sayı (%)
Yaş ortalaması	$10.6 \pm 0.1$	$27.7 \pm 0.1$
Cinsiyet		
<i>Kadın</i>	132 (77.6)	192 (69.6)
<i>Erkek</i>	38 (22.4)	84 (30.4)
Alışkanlıklar		
<i>Sigara</i>	4	39
<i>Alkol</i>	0	6
<i>Sigara ve alkol</i>	0	9
<i>Diğer</i>	1	2

### IX. B. Başvuru özellikleri:

**IX. B. 1. Başvuru zamanı:** Analjeziklerle zehirlenmelerin en sık Ağustos ayında (%10.3, 46 olgu), ikinci sıklıkla Nisan ve Aralık aylarında (%9.6, 43'er olgu) başvurduğu bulundu (Şekil 6).

Şekil 6. Analjeziklerle zehirlenme başvurularının aylara göre dağılımı



Analjeziklerle zehirlenme olgularının, DEÜTF Acil servise başvurularının en sık saat 20:00-23:00 arasında (çocuklarda %33.5, erişkinlerde %36.6) olduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Başvuru saatlerinin dağılımı

Başvuru saatleri	Çocuk		Erişkin	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
24:00-03:00	28	(16.5)	49	(17.8)
04:00-07:00	8	(4.7)	31	(11.2)
08:00-11:00	20	(11.8)	24	(8.7)
12:00-15:00	32	(18.8)	27	(9.8)
16:00-19:00	25	(14.7)	44	(15.9)
20:00-23:00	57	(33.5)	101	(36.6)
<b>Toplam</b>	<b>170</b>		<b>276</b>	

Erişkinlerde analjeziklerle zehirlenme başvurularının akşam ve gece saatlerinde (20:00-07:00) çocuklara göre daha fazla oranda olduğu saptandı ( $\chi^2=26.901$ ,  $p<0.0001$ ).

#### IX. D. Zehirlenme bilgileri:

**IX. D. 1. Zehirlenme tipi:** Olguların %99.6'sunun (444) akut zehirlenme nedeni ile başvurduğu öğrenildi.

**IX. D. 2. Zehirlenme nedeni:** DEÜTF Acil Servise başvuran analjeziklerle zehirlenme olgularının %90.6'sının (404) istemli (intihar girişimi), %5.2'sinin (23) istem dışı (kaza,

yanlış kullanım), %0.4'ünün (2 olgu) diğer nedenlerle analjezik ilaçlara maruz kaldıkları öğrenildi. On yedi (%3.8) hastanın ise zehirlenme nedeni bilinmiyordu.

Hastaların cinsiyetlerine göre zehirlenme nedeni incelendiğinde; kadınların %92.8'inin (311 olgu), erkeklerin %83.8'inin (93 olgu) istemli olarak analjezik ilaç aldıkları saptandı. İstem dışı alımlarda ise bu oranlar sırasıyla, %4.2 ve %9.2 idi (Tablo 14). Zehirlenme nedeni ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde istemli analjezik alımlarının (404), %76.9'unu kadın, %23.1'ini erkek olguların oluşturduğu saptandı. İstemli analjezik alımlarında çocuk olguların oranı %33.9 iken, erişkinlerin oranı %66.1 idi.

Zehirlenme nedeninin yaşlara göre dağılımına bakıldığında; çocukluk çağında 0-6 yaş grubunda istem dışı analjezik alımlarının %87.5 oranında olduğu ve istemli alımın olmadığı gözlemlendi. 13-18 yaş grubu çocukların ise %96.4'ünün istemli analjezik alımı sonucu zehirlendiği, %3.6'sının ise zehirlenme nedeninin bilinmediği, istem dışı alımın ise olmadığı saptandı. Çocukluk döneminde, 0-6 yaş arasındaki olguların istem dışı (kaza, yanlış kullanım) analjezik alımlarının, 7-18 yaş arasındaki olgulara göre anlamlı bir şekilde fazla olduğu saptandı ( $\chi^2= 8.120$ ,  $p=0.0044$ ).

Erişkin olgu grubunda, 19-29 yaş grubu analjezik zehirlenmelerinin %96.5'inin istemli, %1.0'inin istem dışı, %0.5'inin diğer nedenlerle olduğu, %2.0'inin ise zehirlenme nedeninin bilinmediği görüldü. İstemli analjezik alımlarının oranları sırasıyla 30-39 yaş grubunda %98.1, 40-49 yaş grubunda %100.0, 50-59 yaş arasında %100.0, 60-69 yaş arasında %66.7 ve 69 yaş üstünde %100.0 olduğu belirlendi. İstemli analjezik alımlarının çocukluk çağında en sık 13-18 yaş, erişkinlerde ise 19-29 yaş arasında olduğu saptandı. Çocukluk çağında 13-18 yaş grubunda kızların istemli analjezik alımlarının, 19-49 yaş grubundaki erişkin kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğu bulundu ( $\chi^2= 6.100$ ,  $p=0.0135$ ) (Tablo 14). Kadın olgularda istemli analjezik alımlarının erkek olgulara göre, çocukluk yaş grubunda anlamlı olarak yüksek oranda iken ( $\chi^2= 4.871$ ,  $p=0.0273$ ), erişkinlerde anlamlı olarak yüksek oranda olmadığı görüldü ( $\chi^2= 0.4869$ ,  $p= 0.4853$ ). Tüm yaş gruplarının birlikte değerlendirilmesinde ise, kadın olgularda istemli analjezik alımları, erkek olgulara göre anlamlı olarak yüksek oranda bulunmadı ( $\chi^2= 2.284$ ,  $p=0.1307$ ) (Tablo 14).

**IX. D. 3. Zehirlenmeden başvuruya kadar geçen süre:** Acil Servise başvuruların en sık olarak analjezik alımını izleyen 1-2 saat (%37.2) arasında gerçekleştiği saptandı. İlk 2 saat arasındaki başvuruların ise olguların büyük bir kısmını (%52.2) oluşturduğu belirlendi.

**Tablo 14. Zehirlenme nedenlerinin yaş gruplarına ve cinsiyetlere göre dağılımı**

Yaş (yıl)	Zehirlenme nedeni								Toplam	
	İstemli		İstem dışı		Diğer		Bilinmeyen			
	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Sayı	(%)
<b>Çocuk</b>	116 (68.2)	21 (12.4)	13 (7.6)	8 (4.7)	-	-	5 (2.9)	6 (3.5)	170	100.0
1-6	1 (3.6)	-	13 (46.4)	8 (28.6)	-	-	2 (7.1)	4 (14.3)	28	100.0
7-12	2 (66.7)	1 (33.3)	-	-	-	-	-	-	3	100.0
13-18	113 (81.9)	20 (14.5)	-	-	-	-	3 (2.2)	2 (1.4)	138	100.0
<b>Erişkin</b>	195 (70.7)	72 (26.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	4 (1.4)	2 (0.7)	276	100.0
19-29	142 (71.4)	50 (25.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	2 (1.0)	2 (1.0)	199	100.0
30-39	37 (68.5)	16 (29.6)	-	-	-	-	1 (1.9)	-	54	100.0
40-49	14 (77.8)	4 (22.2)	-	-	-	-	-	-	18	100.0
50-59	1 (100.0)	-	-	-	-	-	-	-	1	100.0
60-69	1 (33.3)	1 (33.3)	-	-	-	-	1 (33.3)	-	3	100.0
< 69	-	1 (100.0)	-	-	-	-	-	-	1	100.0
<b>Toplam</b>	311	93	14	9	1	-	9	8	446	100.0

**Tablo 15. Zehirlenmeden başvuruya kadar geçen süre dağılımları**

Geçen süre (saat)	Çocuk Sayı (%)	Erişkin Sayı (%)
<1	31 (18.2)	37 (13.4)
1-2	61 (35.9)	105 (38.0)
2.5-6	46 (27.1)	73 (26.4)
6.5-12	8 (4.7)	18 (6.5)
>12	4 (2.4)	5 (1.8)
Bilinmeyen	20 (11.7)	38 (13.9)
<b>Toplam</b>	<b>170 (100.0)</b>	<b>276 (100.0)</b>

Analjezik zehirlenmelerinin DEÜTF Acil Servise bir saatten daha kısa sürede ve bir saatten daha uzun sürede başvuruları, çocuk ve erişkin olgular için karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $\chi^2= 1.334, p=0.2482$ ) (Tablo 15).

**Tablo 16.** Acil Servise başvuru sırasında, analjezik alımından sonra geçen süre ile klinik belirti ve bulguların ilişkisi

Geçen süre	Klinik belirti ve bulgular		
	Bulgu yok	Bulgu var	Toplam
<1	41(60.3)	27 (39.7)	68 (100.0)
1-2	94 (56.6)	72 (43.4)	166 (100.0)
2.5-6	65 (54.6)	54 (45.4)	119 (100.0)
6.5-12	8 (30.8)	18 (69.2)	26 (100.0)
>12	3 (33.3)	6 (66.7)	9 (100.0)
Bilinmeyen	33 (56.9)	25 (43.1)	58 (100.0)
Toplam	244	189	446

DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik zehirlenmelerinin, ilaç alımından sonra geçen zaman ile klinik belirti ve bulguları incelendiğinde; bulgu gelişme oranının, zehirlenmeden sonra <1 saat geçen olgularda %39.7, 1-2 saat arasında %43.4, 6.5-12 saat arasında %69.2 olduğu saptandı. DEÜTF Acil Servise analjeziklerle zehirlenme nedeniyle bir saatten daha kısa zamanda başvuran olgularda, 6.5-12 saat arasında başvuranlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde klinik belirti ve bulgu gelişmeme oranı yüksekti ( $\chi^2= 5.440$ ,  $p=0.0197$ ) (Tablo 16). Ayrıca toksik miktarda (çocuklarda 200 mg/kg, erişkinlerde 7.5 g üzeri) parasetamol alımlarında klinik bulgu varlığı nontoksik miktarda alımlara göre anlamlı olarak farklı değildi ( $\chi^2=0.6416$ ,  $p=0.4231$ ) (Tablo 17).

**IX. D. 4. Analjezik ilaç ile birlikte madde alımı:** Zehirlenen olgularda analjezik ilaç ile birlikte madde (alkol, keyif verici madde vb.) alımı olup olmadığı araştırıldığında; %7.2'sinde beraberinde madde alımı olduğu, %57.2'sinde olmadığı, %35.7'sinin bilinmediği saptandı.

#### **IX. E. İlaç bilgileri:**

**IX. E. 1. İlaç tipi:** Analjezik ilaç zehirlenmesi nedeniyle DEÜTF Acil servise başvuran olguların aldıkları analjezik ilaçlar tiplerine göre; parasetamol, salisilat, diğer NSAİİ, opioidler ve sınıflandırılmayan analjezikler olarak sınıflandırıldı. Belirtilen analjeziklerin birlikte alındıkları durumlar da ayrıca Tablo 18'de belirtildi.

Analjezik ilaç gruplarının dağılımı incelendiğinde tek başına parasetamol alımının %39.0, tek başına diğer NSAİİ alımının %22.0, tek başına salisilat alımının %10.8, tek başına



opioid alımının %0.4 ve tek başına sınıflandırılmayan analjezik alımının %4.3 oranında olduğu saptandı (Tablo 18). Ayrıca birlikte alınan analjezik ilaçlara bakıldığında, en sık parasetamol ve NSAİİ (%9.0) ilaçların, ikinci sıklıkla parasetamol ve salisilatların (%4.5) birlikte alındığı görüldü.

**Tablo 17.** DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik olgularının, aldıkları parasetamol miktarları ve başvuru sürelerine göre klinik belirti ve bulgu gelişme oranları

Parasetamol	Miktar					
	Toksik		Non-toksik		Bilinmeyen	
Geçen süre	Bulgu yok	Bulgu var	Bulgu yok	Bulgu var	Bulgu yok	Bulgu var
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
<1	14(16.3)	9 (10.2)	7 (17.1)	6 (15.4)	4(25.0)	-
1-2	34 (39.5)	27 (30.7)	12 (29.3)	9 (23.1)	4 (25.0)	2 (28.6)
2.5-6	22 (25.6)	36 (40.9)	15 (36.6)	13 (33.3)	6 (37.5)	1(14.3)
6.5-12	4 (4.7)	7 (7.9)	1 (2.4)	3 (7.7)	-	2 (28.6)
>12	2 (2.3)	-	1 (2.4)	2 (5.1)	-	-
<b>Bilinmeyen</b>	10 (11.6)	9 (10.2)	5 (12.2)	6 (15.4)	2 (12.5)	2 (28.6)
<b>Toplam</b>	86 (100.0)	88 (100.0)	41 (100.0)	39 (100.0)	16 (100.0)	7 (100.0)

Olguların aldıkları analjezik tipleri ile klinik durumlarının dağılımı incelendiğinde; orta derecede zehirlenme bulguları olan 12 hastanın 4'ünün parasetamol, 1'inin salisilat, 1'inin NSAİİ, 1'inin parasetamol ile birlikte diğer analjezik grubundan bir ilaç, 1'inin NSAİİ ile birlikte diğer analjezik grubundan bir ilaç, 3'ünün ise sadece diğer analjezik grubu ilaç aldığı saptandı. Ağır bulgular gösteren bir hastanın ise analjezik grubundan diğer NSAİİ'lardan aldığı saptandı.

**IX. E. 2. İlaç miktarı:** Çalışmamıza dahil edilen analjezik zehirlenmesi olguları, aldıkları analjezik ilaç miktarına göre toksik, non-toksik ve bilinmeyen miktarda şeklinde sınıflandırıldı.

**Tablo 18.** DEÜTF Acil servise başvuran analjeziklerle zehirlenmelerin aldığı analjezik gruplarının dağılımı

<b>Alınan analjezik türü</b>	<b>Çocuk</b>	<b>Erişkin</b>	<b>Toplam(%)</b>
Parasetamol	77	97	174 (39.0)
Salisilat	20	28	48 (10.8)
Diğer NSAİİ	29	69	98 (22.0)
Opioid	1	1	2 (0.4)
Diğer(dipyrone)	9	10	19 (4.3)
Parasetamol ile birlikte diğer analjezikler	27	63	90 (20.2)
Salisilat ile birlikte diğer analjezikler	3	10	13 (2.9)
Opioid ile birlikte diğer analjezikler	1	1	2 (0.4)
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>279</b>	<b>446 (100.0)</b>

Parasetamol (tek başına veya başka analjeziklerle birlikte) alan 261 (tüm analjezik zehirlenmesi olgularının %58.5'i) olgunun, %32.2'sinin toksik, %59'unun non-toksik miktarda parasetamol aldığı, %8.8'inin ise miktarının bilinmediği saptandı. Acil Servise başvuran parasetamol ve salisilat zehirlenmelerinde, alınan ilaç miktarı ile klinik belirti ve bulguların ilişkisi Tablo 19'da gösterilmiştir.

Salisilatların toksik dozda alımları sonucu gelişen zehirlenmelerde erişkinlerde çocuklara göre klinik bulgu gelişme oranı daha yüksek bulundu ( $\chi^2 = 20.471$ ,  $p < 0.0001$ ). Salisilatların nontoksik dozda alımları sonucu ise çocuklarda klinik bulgu gelişmeme oranı erişkinlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu ( $\chi^2 = 7.018$ ,  $p = 0.0081$ ) (Tablo19).

### **IX. E. 3. İlaç düzeyi ölçümleri:**

DEÜTF Acil servise danışılan analjeziklerle zehirlenme olguları arasında, parasetamol ve salisilat zehirlenmelerinde %30.7'sinde (137) düzey ölçümü yapılabilirdi. Ölçümlerin sonucunda parasetamol alımlarının 101'inin (%96.2) non-toksik, 4'ünün (%3.8) toksik düzey aralığında olduğu saptandı (Tablo 19). Salisilat alımlarında ise bu oranlar sırasıyla %96.4 (27) ve %3.6 (1) idi.

Salisilatların toksik dozda alımları sonucu gelişen zehirlenmelerde erişkinlerde çocuklara göre klinik bulgu gelişme oranı daha yüksek bulundu ( $\chi^2 = 20.471$ ,  $p < 0.0001$ ). Salisilatların nontoksik dozda alımları sonucu ise çocuklarda klinik bulgu gelişmeme oranı erişkinlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu ( $\chi^2 = 7.018$ ,  $p = 0.0081$ ) (Tablo19).

**Tablo 19.** DEÜTF Acil Servise başvuran parasetamol ve salisilat zehirlenmelerinde, alınan ilaç miktarı ile klinik belirti ve bulguların ilişkisi

	<b>MİKTAR</b>								
	<b>Toksik</b>			<b>Non-toksik</b>			<b>Bilinmeyen</b>		
	Bulgu yok	Bulgu var	Toplam	Bulgu yok	Bulgu var	Toplam	Bulgu yok	Bulgu var	Toplam
	Sayı(%)	Sayı(%)		Sayı(%)	Sayı(%)		Sayı(%)	Sayı(%)	
<b>Parasetamol</b>	<b>41</b>	<b>43</b>	<b>84</b>	<b>90</b>	<b>64</b>	<b>154</b>	<b>16</b>	<b>7</b>	<b>23</b>
	<b>(48.8)</b>	<b>(51.2)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(58.4)</b>	<b>(41.6)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(69.6)</b>	<b>(30.4)</b>	<b>(100.0)</b>
<b>Çocuk</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>33</b>	<b>26</b>	<b>59</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
	<b>(50.0)</b>	<b>(50.0)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(55.9)</b>	<b>(44.1)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(50.0)</b>	<b>(50.0)</b>	<b>(100.0)</b>
<b>Erişkin</b>	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>44</b>	<b>57</b>	<b>38</b>	<b>95</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>17</b>
	<b>(47.7)</b>	<b>(52.3)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(60.0)</b>	<b>(40.0)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(76.5)</b>	<b>(23.5)</b>	<b>(100.0)</b>
<b>Salisilat</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>26</b>	<b>64</b>	<b>12</b>	<b>76</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>14</b>
	<b>(34.6)</b>	<b>(65.4)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(84.2)</b>	<b>(15.8)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(57.1)</b>	<b>(42.9)</b>	<b>(100.0)</b>
<b>Çocuk</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>28</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>8</b>
	<b>(55.6)</b>	<b>(44.4)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(92.9)</b>	<b>(7.1)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(50.0)</b>	<b>(50.0)</b>	<b>(100.0)</b>
<b>Erişkin</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	<b>17</b>	<b>38</b>	<b>10</b>	<b>48</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
	<b>(23.5)</b>	<b>(76.5)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(79.2)</b>	<b>(20.8)</b>	<b>(100.0)</b>	<b>(66.7)</b>	<b>(33.3)</b>	<b>(100.0)</b>

**Tablo 20.** DEÜTF Acil Servise başvuran parasetamol ile zehirlenmelerde, alınan ilaç miktarı ile serum ilaç düzeyi ilişkisi

	<b>Parasetamol Düzeyi</b>					
	<b>Non-toksik Sayı (%)</b>		<b>Toksik Sayı (%)</b>		<b>Toplam Sayı (%)</b>	
	<b>Çocuk</b>	<b>Erişkin</b>	<b>Çocuk</b>	<b>Erişkin</b>	<b>Çocuk</b>	<b>Erişkin</b>
<b>Miktar</b>						
<b>Toksik</b>	23 (100)	19 (90.5)	-	2 (9.5)	23 (100.0)	21 (100.0)
<b>Non-toksik</b>	20 (95.2)	27 (100)	1 (4.8)	-	21 (100.0)	27 (100.0)
<b>Bilinmiyor</b>	4 (66.7)	8 (47.1)	-	1 (5.8)	4 (100.0)	9 (100.0)
<b>Toplam</b>	<b>57</b>	<b>54</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>48</b>	<b>57</b>

Parasetamol alan 261 hastanın %32.2'sinin (84) toksik, %59'unun (154) non-toksik, %8.8'inin (23) bilinmeyen miktarda parasetamol aldığı bulundu (Tablo 20).

Salisilat alan 81 hastanın %32.1'inin (27) toksik, %50.6'sının (41) non-toksik, %17.3'ünün (14) bilinmeyen miktarda salisilat aldığı bulundu (Tablo 21).

**Tablo 21.** DEÜTF Acil Servise başvuran salisilat ile zehirlenmelerde, alınan ilaç miktarı ile serum ilaç düzeyi ilişkisi

	Salisilat Düzeyi					
	Non-toksik Sayı (%)		Toksik Sayı (%)		Toplam Sayı (%)	
Miktar	Çocuk	Erişkin	Çocuk	Erişkin	Çocuk	Erişkin
Toksik	6 (85.7)	2 (100.0)	1 (14.3)	-	7 (100.0)	2 (100.0)
Non-toksik	4 (100.0)	9 (100.0)	-	-	4 (100.0)	9 (100.0)
Bilinmiyor	5 (100.0)	1 (100.0)	-	-	5 (100.0)	1 (100.0)
<b>Toplam</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>16</b>	<b>12</b>

#### IX. F. Zehirlenmelerde klinik derecelendirme

DEÜTF ZDM'ne telefon başvurusu yapıldığı sırada zehirlenen bireylerin %54.7'sinde klinik belirti ve bulgu olmadığı, %42.4'sinin hafif, %2.7'sinin orta, %0.2'sinin ise ağır belirti ve bulguları olduğu saptandı (Tablo 22).

**Tablo 22.** Analjeziklerle zehirlenen olguların klinik belirti ve bulgularının ciddiyetine göre dağılımı

Klinik belirti ve bulgular	Sayı (%)	
	Çocuk	Erişkin
Yok	96 (55.5)	148 (54.2)
Hafif	69 (39.9)	120 (43.9)
Orta	8 (4.6)	4 (1.5)
Ağır	-	1 (0.4)
<b>Toplam</b>	<b>173 (100.0)</b>	<b>273 (100.0)</b>

DEÜTF Acil servise analjeziklerle zehirlenme nedeniyle başvuran hastaların yakınmaları arasında bulantı (%8.7), taşikardi (%5.4) ve baş ağrısı (%4.7) ilk sırada idi (Tablo 23).

**Tablo 23.** Klinik belirti ve bulguların dağılımı

<b>Klinik belirti ve bulgular</b>	<b>Çocuk Sayı (%)</b>	<b>Erişkin Sayı (%)</b>	<b>Toplam Sayı (%)</b>
Bulantı	12 (30.8)	27 (69.2)	39 (100.0)
Taşikardi	10 (41.7)	14 (58.3)	24 (100.0)
Baş ağrısı	7 (33.3)	14 (66.7)	21 (100.0)
Baş dönmesi	8 (42.1)	11 (57.9)	19 (100.0)
Karın ağrısı	8 (44.4)	10 (55.6)	18 (100.0)
Kusma	4 (30.8)	9 (69.2)	13 (100.0)
Tinnitus	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (100.0)
Bilinç bozukluğu	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (100.0)
Hipertansiyon	1 (20.0)	4 (80.0)	5 (100.0)
Takipne	-	2 (100.0)	2 (100.0)

#### **IX. F. Tedavi özellikleri:**

**IX. F. 1. ZDM tarafından önerilen gözlem süresi:** DEÜTF Acil Servise başvuran olgulara en sık 6-8 saat (%42.7) gözlem önerildiği, bunu <6 saat (%30.7) ve >12 saat (%14.0) gözlemin izlediği saptandı. Tüm olguların %66.4'ünün dosyasında bu bilgiye ulaşılamadı.

**IX. F. 2. Uygulanan ve önerilen tedavi özellikleri:** 1993-2004 yılları arasında DEÜTF Acil Servise başvuran analjeziklerle zehirlenme olgularına, başvurudan önce uygulanan tedaviler ve başvuru sonrası önerilen tedaviler incelendi.

Başvurudan önce uygulanan tedaviler; destek tedavi ile birlikte gözlem, gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri (kusturma, aktif kömür, mide yıkaması), spesifik antidot tedavisi ve diğer tedavi yöntemleri olarak sınıflandırıldı. Hastaların %28.2'sine (126) destek tedavi ile birlikte gözlem, gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri olarak %0.7'sine (3) kusturma, %5.6'sına (25) yalnız mide yıkaması, %21.1'ine (94) yalnız aktif kömür, %33.2'sine (148) mide yıkaması ile birlikte aktif kömür, %2.5'ine (11) spesifik antidot tedavisi ve %6.7'sine (30) diğer tedavi yöntemlerinin uygulandığı saptandı (Tablo 24).

DEÜTF Acil servise başvuran ve ZDM'e danışılan analjeziklerle zehirlenme olgularına önerilen tedavi şekilleri: destek tedavi ile birlikte gözlem, gastrointestinal dekontaminasyon

yöntemleri (kusturma, mide yıkaması, aktif kömür), antidot tedavisi, eliminasyonu artırıcı tedavi yöntemleri (hemodiyaliz, hemoperfüzyon) ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. Zehirlenme olgularının %37.0'ına (165) destek tedavi ile birlikte gözlem, gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri olarak %0.7'sine (3) kusturma, %2.2'sine (10) yalnız mide yıkaması, %17.3'üne (77) yalnız aktif kömür, %17.9'una (79) mide yıkaması ile birlikte aktif kömür, %2.0'ına spesifik antidot tedavisi (9), %0.4'üne hemodiyaliz ve hemoperfüzyon (2), % 11.5'ine (51) ise diğer tedavi yöntemlerinin önerildiği saptandı.

**Tablo 24.** DEÜTF Acil Servise başvuran analjeziklerle zehirlenmelere, başvurudan önce ve acil serviste uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı

	DEÜTF Acil Servise başvurudan önce uygulanan tedavi yöntemleri			DEÜTF Acil Serviste uygulanan tedavi yöntemleri			Toplam	
	Çocuk	Erişkin	Toplam	Çocuk	Erişkin	Toplam	Çocuk	Erişkin
Gözlem ve destek tedavi	51 (30.2)	75 (27.9)	126	61 (38.9)	104 (43.5)	165	112	179
Kusturma	2 (1.2)	1 (0.4)	3	1 (0.6)	2 (0.8)	3	3	3
Mide yıkaması	9 (5.3)	16 (5.9)	25	2 (1.3)	8 (3.3)	10	11	24
Aktif kömür	34 (20.1)	60 (22.4)	94	32 (20.4)	45 (18.8)	77	66	105
Mide yıkaması ve aktif kömür	59 (34.9)	89 (33.2)	148	33 (21.0)	46 (19.2)	79	92	135
Spesifik antidot	5 (2.9)	6 (2.2)	11	2 (1.3)	7 (2.9)	9	7	13
Hemodiyaliz hemoperfüzyon	-	-	-	2 (1.3)	-	2	2	-
Diğer	9 (5.3)	21 (7.8)	30	24 (15.3)	27 (11.3)	51	33	48
<b>Toplam</b>	<b>169</b> (100.0)	<b>268</b> (100.0)	<b>437</b> (100.0)	<b>157</b> (100.0)	<b>239</b> (100.0)	<b>396</b> (100.0)	<b>315</b> (100.0)	<b>507</b> (100.0)

#### IX. G. İzlem ve tedavi özellikleri:

DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik zehirlenmelerinin %93.5'inin acil serviste gözlemlendiği, %5.4'ünün servise yatırıldığı, %0.2'sinin diğer bir sağlık merkezine sevk edildiği ve % 0.9'unun yoğun bakımda izlendiği saptandı (Tablo 25).

Analjeziklerle zehirlenen olguların yaş gruplarına göre izlem ve tedavileri karşılaştırıldığında, çocuklarda servise yatırılma sıklığının erişkinlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı ( $\chi^2= 4.273$ ,  $p=0.0387$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25.** DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik zehirlenmelerinin izlem ve tedavi özellikleri

İzlem ve tedavi	Çocuk Sayı (%)	Erişkin Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Gözlem	154 (%89.0)	263 (96.3)	417 (93.5)
Servise yatış	18 (%10.4)	6 (%2.2)	24 (5.4)
Sevk	-	1 (0.4)	1 (0.2)
Yoğun bakım	1 (0.6)	3 (1.1)	4 (0.9)
Toplam	173 (100.0)	273 (100.0)	446 (100.0)

#### IX. H. İzlem ve tedavi sonuçları:

DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik zehirlenmesi olgularının izlem ve tedavileri sonucunda, %87.0'ının (388) iyileşerek taburcu olduğu, %1.3'ünün (6) sevk edildiği, %7.2'sinin (32) tedaviyi kabul etmemiş, %0.2'sinin (1) acil servisi izinsiz terketmiş olduğu saptandı. Yüksek doz salisilat alan 3 yaşında bir erkek olgunun (%0.2) öldüğü öğrenildi.

**IX. H. 1. Hastanede kalış süresi:** Tüm DEÜTF hastalarının hastanede kalış süreleri incelendiğinde ortalama 8.2 saat olduğu bulundu. Olguların hastanede kalış süreleri en sık 2-3.9 saat (%18.8) ve 4 -5.9 saattir (%12.8) (Tablo 26).

**Tablo 26.** Hastanede kalış sürelerinin dağılımı

Zaman (saat)	Olgu (sayı)	Oran (%)
< 2	44	9.9
2 - 6	141	31.6
7 - 12	84	15.8
13 - 24	111	30.6
Bilinmeyen	41	9.2
<b>Toplam</b>	<b>446</b>	<b>100.00</b>

## X. TARTIŞMA

Analjezikler, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan, özellikle parasetamol, salisilatlar ve diğer NSAİİ başta olmak üzere reçetesiz satın alınabilen ilaçlardır.<sup>32</sup> Bu nedenle yan etkilerine, yanlış kullanım ve yüksek doz alımlarına sık rastlanmaktadır. Analjezikler, yüksek dozda alındıklarında merkezi sinir sistemi (MSS), gastrointestinal sistem, solunum sistemi, karaciğer, böbrekler ve asid-baz dengesi üzerine toksik etkiler oluşturabilir. Çalışmamızda 1993-2004 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezine (DEÜTF ZDM) bildirilen analjezik zehirlenme olguları ile bildirilenler arasından hastanemiz acil servisine başvuran olguların analizini yaptık.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Zehir Danışma Merkezlerine (ZDM) bildirilen tüm ilaç zehirlenmelerinin %11'inden analjeziklerin sorumlu olduğu, analjeziklerle zehirlenmelerin görülme oranının ise 6 yaşından küçük çocuklarda %8, erişkinlerde %14 olduğu vurgulanmaktadır.<sup>1</sup> İngiltere'de de zehirlenmeye yol açan ilaçlar arasında en sık rastlanan ilaçların parasetamol (%43) ve opioidler (% 15) olduğu belirtilmektedir.<sup>58</sup> İran'da yapılan bir araştırmada ise tüm ilaç zehirlenmelerinin %11'ini analjeziklerin oluşturduğu bildirilmektedir.<sup>3</sup> Ülkemizde Ankara'da yapılan bir araştırmada analjeziklerle zehirlenmelerin tüm ilaç zehirlenmelerinin %30'unu oluşturduğu belirtilmektedir.<sup>6</sup> Gaziantep'ten bildirilen bir araştırmada ilaçlarla zehirlenmelerin %42'sinden analjeziklerin sorumlu olduğu vurgulanmaktadır.<sup>59</sup> Ülkemizden bildirilen diğer bir çalışmada ise, 1995-2000 yılları arasında 17 yaşın altındaki çocuklarda ilaçlarla zehirlenmelerin %24'ünün analjezikler tarafından oluşturulduğu belirtilmektedir.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızda ise analjeziklerle zehirlenme oranının ABD ve İran'a göre daha yüksek oranda (% 16, 7939 olgu), tersine Türkiye'den bildirilen analjeziklerle zehirlenme olgularına göre daha düşük oranda olduğu saptandı. Ancak Türkiye'den bildirilen olgular genellikle üniversite hastanelerinden ve sınırlı sayıda analjezik zehirlenme olgularını içermektedir.

Analjezik zehirlenmeleri ile ilgili araştırmaların birçoğunda, parasetamolün en sık zehirlenmeye yol açan analjezik olduğu belirtilmekle birlikte değişik görüşler bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır. İspanya'da yapılan bir araştırmada 14 yaşın altındaki çocuklarda parasetamolün en sık zehirlenmeye neden olan analjezik olduğu vurgulanmaktadır.<sup>60</sup> ABD'de 6 yaşın altındaki analjezik zehirlenmelerinde en sık parasetamol ve ibuprofenin alındığı belirtilmektedir.<sup>32</sup> Boe ve arkadaşları araştırmalarında, Norveç'te 1990-2001 yılları arasında ZDM'lerine bildirilen tüm analjezik zehirlenmelerinden en sık



sorumlu ilacın parasetamol (%52) olduğunu bildirmişlerdir.<sup>61</sup> İngiltere’de yapılan bir araştırmada da, parasetamolün (%40-43) istemli yüksek doz ilaç alımlarında en sık zehirlenmeye yol açan analjezik olduğu belirtilmektedir.<sup>58, 62, 63</sup> Hawton ve arkadaşları da İngiltere’de 1976 ve 1992 yılları karşılaştırıldığında, intihar girişimi sonucu parasetamol zehirlenmelerinin (%14, %43) artış gösterdiğini vurgulamaktadır.<sup>64</sup> Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise, en sık zehirlenmeye neden olan ilaçlar arasında parasetamolün (%23), benzodiazepinlerden sonra ikinci sırada yer aldığı belirtilmektedir.<sup>65</sup> Göksu ve arkadaşları da analjezik zehirlenmelerine en sık neden olan ilacın parasetamol (%32) olduğu, 2. sırayı ise aspirinin aldığını bildirmişlerdir.<sup>59</sup> Bizim araştırmamızda da, hem DEÜTF ZDM’ne bildirilen (%48) hem de DEÜTF Acil Servise başvuran (%39) analjezik zehirlenmelerine en sık neden olan ilacın parasetamol olduğu bulunmuştur.

ABD’de ZDM’lere bildirilen analjezik zehirlenmelerinde 2. sırayı NSAİİ’ların aldığı bildirilmiştir. İbuprofen ve indometazin en sık bildirilen NSAİİ’dir.<sup>32</sup> Finlandiya’da yapılan bir araştırmada ise NSAİİ’ların en sık zehirlenmeye yol açan analjezikler olduğu belirtilmektedir.<sup>66</sup> Ülkemizden Özköse ve arkadaşları, tüm analjezik zehirlenmelerinin yarısından fazlasını (%54) NSAİİ’ların oluşturduğunu, bunu parasetamolün izlediğini belirtmişlerdir.<sup>6</sup> Bizim çalışmamızda ise NSAİİ’lar, ABD verileri ile uyumlu olarak 2. sırayı (%34) almaktadırlar. Ancak bizim çalışmamızda NSAİİ içerisinde ilk sırayı naproksen (%11) almakta, bunu diklofenak (%8), nimesulid (%3) ve ibuprofen (%3) izlemektedir. ABD ve diğer batılı ülkelerde ibuprofenin bizim ülkemize göre daha fazla zehirlenmeye yol açmasının olası nedeni, bu ülkelerde ibuprofenin tezgâh üstü ilaç olarak reçetesiz satılması olabilir. Bizim verilerimize göre analjeziklerle zehirlenmeler içinde parasetamol zehirlenmesinin ilk sırada olması da, parasetamolün bizim ülkemizde soğuk algınlığı ilaçları içinde en sık yer alan ilaç olması ve parasetamol zehirlenmelerinin yaklaşık üçte birinde (%37.5) soğuk algınlığı ilaçları içinde bulunan parasetamolün alımının sözkonusu olması ile açıklanabilir.

ABD’nde ZDM’lerine bildirilen analjeziklerle zehirlenmelerde salisilatların 3. sırayı (%13) aldığı bildirilmiştir. Ankara Gazi Üniversitesi’nde yapılan akut zehirlenmelerin değerlendirildiği bir çalışmada, salisilat zehirlenmelerinin tüm analjezik zehirlenmelerinin %15’ünü oluşturduğu bulunmuştur.<sup>6</sup> Bizim çalışmamızda da salisilatların tüm analjezik zehirlenmelerinin, DEÜTF ZDM’ne bildirilen olguların %14’ünden, DEÜTF Acil Servise başvuran olguların ise %10.8’inden sorumlu olduğu bulunmuştur. Salisilat da parasetamol gibi sık kullanılan ve reçetesiz olarak satın alınabilen ilaç grubudur. Ancak salisilatlarla bağlı

Reye sendromu gelişebilme olasılığı, son yıllarda analjezik ve antipiretik amaçlı ilaç kullanımlarında parasetamolün tercih edilmesine yol açmıştır. Bu nedenle, düşük dozlarda bile zehirlenme bulguları oluşturabilen bu ilaçlarla zehirlenmelere, parasetamole göre daha az rastlanıyor olabilir.

Opioid zehirlenmelerinin görülme sıklığı hakkında değişik görüşler bildiren çalışmalara rastlanmaktadır. ABD’nde ZDM’lerine bildirilen analjezik zehirlenmelerinin %8’ini opioid analjeziklerin oluşturduğu bildirilmektedir.<sup>1</sup> İran’da yapılan bir araştırmada, tüm ilaç zehirlenmelerinin yaklaşık %7’sinden, analjezik zehirlenmelerinin ise yaklaşık %64’ünden opioidlerin sorumlu olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada opioidlerin, en sık zehirlenmeye yol açan analjezikler olduğu vurgulanmaktadır.<sup>3</sup> Avustralya’dan bildirilen bir çalışmada ise 1992-1996 arasında 953 olgunun opioid zehirlenmesi nedeniyle öldüğü bildirilmektedir.<sup>67</sup> Aynı ülkede yapılan diğer bir çalışmada, beş yıllık süre boyunca hastanelerine bildirilen kodein zehirlenmelerinin yaklaşık %6’sının öldüğü belirtilmektedir.<sup>68</sup> Bizim çalışmamızda ise DEÜTF ZDM’ne bildirilen analjezik olgularının %0.2’sinden, DEÜTF Acil Servise başvuranların ise %0.4’ünden opioidlerin sorumlu olduğu saptandı. Opioid zehirlenmelerinin, diğer analjezik zehirlenmelerine göre nadir olmasının olası nedeni, kırmızı reçete ile alınabilmeleri ve kötüye kullanım potansiyelleri olması nedeniyle, olguların sağlık merkezlerine başvurmaması olabilir.

İntihar girişimlerinin birçok ülkede belli ay ve mevsimlerde artış gösterdikleri bildirilmektedir. Her ne kadar Verstraete ve arkadaşlarının araştırmasında akut zehirlenmelerde mevsimsel farklılığın bulunmadığı bildirilse de<sup>69</sup>, değişik kaynaklarda zehirlenmelerin daha çok Haziran ve Temmuz ayları başta olmak üzere yaz mevsiminde olduğu bildirilmektedir.<sup>5,70-72</sup> İran’dan bildirilen bir araştırmada zehirlenmelerin en sık bahar ve yaz mevsimlerinde (%63) olduğu belirtilmektedir.<sup>3</sup> Ölüm ile sonuçlanan intihar girişimlerinin araştırıldığı bir çalışmada, intihar girişimlerinin Haziran ve Temmuz aylarında daha sık görüldüğü belirtilmektedir.<sup>73</sup> Ülkemizden bildirilen bir çalışmada, çocukluk çağı akut zehirlenmelerinin ilkbaharda (%33) diğer mevsimlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğu belirtilmektedir.<sup>8</sup> Tüfekçi ve arkadaşları da çalışmalarında, zehirlenmelerin en sık yaz aylarında (%32) görüldüğünü bildirmektedir.<sup>74</sup> Araştırmamızda, DEÜTF ZDM’ne başvuran analjeziklerle zehirlenmelerinin en sık bahar mevsiminde (%27), Mayıs ayında (%10), DEÜTF Acil Servise başvuran hastaların ise en sık Ağustos ayında

(%10) olduğu bulunmuştur. Bulgularımız, bu aylarda erişkinlerde depresyon olgularının artması ile açıklanabilir.<sup>75</sup>

Ankara Hacettepe Üniversitesi Hastanesine ağız yolu ile ilaç alımı nedeniyle başvuran erişkin 1098 zehirlenme olgusunun incelendiği bir çalışmada başvuru saatlerinin en sık 18:00 ve 24:00 arası (%38) olduğu ve hastaların %52'sinin ilk iki saat içerisinde başvurduğu vurgulanmaktadır.<sup>65</sup> Ülkemizden bildirilen diğer bir çalışmada, çocukluk çağındaki zehirlenme olgularının %51'inin zehirlenmeden sonra ilk iki saat içinde, %82'sinin ise ilk altı saat içinde acil servise başvurduğu belirtilmektedir.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızda da DEÜTF Acil Servis'e başvuruların en sık 20:00 ile 23:00 saatleri arasında (çocuklar için %34, erişkinler için %37) olduğu, ancak erişkin analjezik zehirlenme olgularının çocuklara göre daha yüksek oranda gece saatlerinde acil servislere başvurdukları saptandı. Yine erişkinlerin %51'inin, çocukların ise %54'ünün ilk iki saat içerisinde DEÜTF Acil Servise başvurdukları görüldü.

Analjezik zehirlenmeleri de dahil olmak üzere aşırı doz ilaç alımı nedeniyle merkezimize bildirilen zehirlenmelerde genç erişkin yaş grubunun çoğunluğu oluşturduğu dikkati çekmektedir. DEÜTF ZDM kayıtlarında, zehirlenen erişkin olguların %61'inin 19-29 yaş aralığında yoğunlaştığı görülmektedir.<sup>5</sup> Özköse ve arkadaşlarının akut zehirlenmeler ile ilgili yaptığı bir çalışmada, zehirlenen hastaların %64'ünün 25 yaşın altında olduğu, kadınların yaş ortalamasının 25, erkeklerin yaş ortalamasının ise 27 olduğu bildirilmiştir.<sup>6</sup> Uludağ Üniversitesi ZDM verilerine göre de, zehirlenmelerin en çok 14-25 yaş arasında (%42) görüldüğü belirtilmektedir.<sup>76</sup> Afshari ve arkadaşlarının, 1993-2000 yılları arasındaki zehirlenmeleri inceleyen araştırmalarında; çocukluk çağındaki zehirlenmelerin en sık 6-17 yaş grubunda (%23), erişkinlerde ise 18-29 yaş grubunda (%40) görüldüğü ve genel yaş ortalamasının  $22.3 \pm 14.4$  olduğu vurgulanmaktadır.<sup>3</sup> Çocukluk çağı zehirlenmelerinin araştırıldığı bir çalışmada, olguların yaş aralığının 0-17 ve yaş ortalamasının  $5.9 \pm 4.9$  olduğu belirtilmektedir.<sup>8</sup> Çalışmamızda ise, DEÜTF ZDM'ne bildirilen analjezik zehirlenmeleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde diğer araştırmalardakine benzer olarak yaklaşık yarısının çocuk (% 44), diğer yarıdan fazla bölümünün ise erişkin olduğu saptanmıştır. Analjeziklerle zehirlenen olguların yaş ortalaması da çocuklarda 11, erişkinlerde 28, genel yaş ortalaması ise 20'dir. DEÜTF Acil Servise analjeziklerle zehirlenme nedeniyle başvuran olguların ise, %38'inin çocuk, %62'sinin erişkin olduğu saptanmıştır. Yaş ortalaması Dokuz Eylül ZDM'nin ortalamalarına benzerdir.

Analjezik zehirlenmeleri olguları cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde, birçok araştırmada kadınların, erkeklere göre daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Altı yaşından küçük çocuklarda erkekler çoğunlukta iken diğer yaş gruplarında kadın olgular daha fazla orandadır (%53).<sup>3</sup> Çocukluk çağı zehirlenmelerinin araştırıldığı bir çalışmada olguların cinsiyet dağılımları incelendiğinde, 10 yaşından küçüklerde erkeklerin (%52), 10 yaşından büyüklerde ise kızların (%79) fazla olduğu belirtilmektedir.<sup>8</sup> DEÜTF ZDM'ne telefonla bildirilen analjeziklerle zehirlenme olgularında, kadın olguların %80'inin, erkek olguların ise %63'ünün istemli olarak analjezik ilaç aldıkları saptandı. DEÜTF Acil Servise başvurularında ise istemli alım oranı, kadınlarda %93, erkeklerde ise %84'e çıkmaktadır. DEÜTF Acil Servise, genel dağılıma oranla daha fazla analjeziklerle istemli alım olgularının başvurduğu söylenebilir.

Çeşitli araştırmalarda zehirlenme nedeni incelendiğinde erişkinlerde sıklıkla istemli (intihar girişimi, kötüye kullanım) alımların görüldüğü, çocukluk çağında ise yaş gruplarına göre değişiklikler olabileceği gözlenmektedir. İran'da zehirlenmelerin incelendiği bir araştırmada; istemli alımlar zehirlenmelerin yarıdan biraz daha fazlasında (%54) görülmektedir.<sup>3</sup> Andıran ve arkadaşları, çocukluk çağı (0-17 yaş) zehirlenmelerini değerlendirdikleri araştırmalarında, tüm yaş gruplarında istem dışı (kaza ile) alımların (%78) sık olduğunu belirtmektedir. Ayrıca aynı çalışmada, 1-5 yaş arasında istem dışı alım oranı %99 iken, 10 yaşından büyük çocuklarda istemli alım (intihar girişimi, kötüye kullanım) oranlarının (%64) fazla olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu vurgulanmaktadır.<sup>8</sup> Gyamlani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, parasetamol zehirlenmesi ile başvuran olguların %86'sının intihar amaçlı ilaç aldığı belirtilmiştir.<sup>77</sup> Bizim çalışmamızda da DEÜTF ZDM'ne bildirilen analjezik zehirlenmelerinin %75'i intihar amaçlı ilaç alımı sonucu gerçekleştiği bulundu. DEÜTF ZDM'ne danışılan analjezik zehirlenmelerinde çocukluk dönemi, 0-6 yaş arasındaki olguların istem dışı analjezik alımlarının, 7-18 yaş arasındaki olgulara göre anlamlı ölçüde yüksek oranda olduğu saptandı. Bu sonuç, 6 yaşından küçük çocuklarda intihar amaçlı yüksek doz ilaç alımının beklenmemesi ile açıklanabilmektedir. Bu yaş grubunda, istem dışı (kaza yolu, yanlış kullanım) analjezik alımlarının fazla olması doğal bir sonuçtur. Ayrıca çocuklarda 13-18 yaş grubunda istemli analjezik alımının kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunması bu yaş gruplarındaki genç kızların ilaç alarak intihar girişimi eğiliminin genç erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Erişkin olgularda ise, istemli analjezik alımlarının 19-29 yaş

grubunda 30-69 yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek oranda görüldüğü saptandı. Bu fark, özellikle genç erişkinlerde istemli, intihar amaçlı ilaç alımlarının diğer yaş grubundaki erişkinlere göre daha fazla olması ile açıklanabilir. Ayrıca, analjeziklerle zehirlenen çocuklarla erişkinlerin zehirlenme nedenleri karşılaştırıldığında, literatür bilgileri ile uyumlu olarak, erişkinlerde istemli analjezik alımlarının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek oranda olduğu görülmüştür. DEÜTF Acil Servise başvuran analjeziklerle zehirlenme olgularında da benzer bulgular elde edilmiştir.

Andıran ve arkadaşları çocukluk çağı zehirlenmelerinde, zehirlenme etkenlerinin en sık ağız yolu (%89) ile alındığını belirtmektedir.<sup>8</sup> İran'da 1993-2000 arasındaki zehirlenmelerde de benzer şekilde, zehirlenme etkenlerinin en sık ağız yolu (%80) ile alındığı bildirilmektedir.<sup>3</sup> Bizim araştırmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak, ağız yolu ile alımların hem DEÜTF ZDM'ne bildirilen (%94), hem de DEÜTF Acil Servise başvuran (%98) analjezik zehirlenmelerinde en sık ilaç alınış yolu olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda DEÜTF acil servisinden bildirilen analjeziklerle zehirlenme olgularının %7'sinin ilaçlarla birlikte alkol ya da diğer keyif verici madde aldığı saptandı. Akkaş ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer olarak tüm zehirlenmelerin %11'inin eş zamanlı alkol alımıyla birlikte olduğu bildirilmektedir.<sup>65</sup>

Analjezik zehirlenmelerinde gelişen klinik belirti ve bulgular incelendiğinde, Routledge ve arkadaşları parasetamol zehirlenmelerinde ilk 12 saat içinde bulantı, kusma gibi birkaç belirti ve bulgunun gelişebildiğini belirtmektedir.<sup>78</sup> Bizim çalışmamızda da, DEÜTF ZDM'ye bildirilen analjezik zehirlenmelerinde, klinik durum skorlaması<sup>57</sup> yapıldığında, olguların büyük bir çoğunluğunda (%84) herhangi bir klinik belirti ve bulgu gelişmediği, yalnızca %0.6'sında ağır bulgular geliştiği bulunmuştur. Bu da analjezik alımlarının ya toksik dozlarda alınmadığını ve/veya analjezik alımını izleyen tedavide dekontaminasyon yöntemlerinin etkin olduğunu göstermektedir. DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgu gelişme oranının, zehirlenmeden sonra geçen sürenin artışı ile paralel olarak arttığı bulundu (<1 saat %39.7, 1-2 saat %43.4, 6.5-12 saat %69.2). Toksik miktarda parasetamol alımlarında klinik bulgu varlığı değerlendirildiğinde ise, nontoksik miktarda alımlara göre anlamlı olarak fark olmadığı saptandı. Bu sonuçlar, parasetamol zehirlenmelerinde, klinik belirti ve bulguların geç dönemde ortaya çıkması ile uyumludur.

Parasetamol zehirlenmelerinde ortaya çıkabilen ciddi toksik etkilerden biri hepatotoksisitedir. İlaçlarla zehirlenmeler incelendiğinde, en sık akut karaciğer yetmezliğine neden olan ilacın parasetamol olduğu belirtilmektedir.<sup>79-81</sup> Danimarka'da 1994-2003 arasında parasetamol zehirlenmesi nedeniyle hastanelerine başvuran olguların %1'ine karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli yapıldığı, %17'sinin ise öldüğü bildirilmektedir.<sup>38</sup> İngiltere'de parasetamol alımların %0.6'sında akut karaciğer yetmezliği geliştiği bildirilmiştir.<sup>82</sup> Bizim çalışmamızda ise DEÜTF Acil Servise başvuran parasetamol zehirlenmesi olgularının hiçbirinde akut karaciğer yetmezliği gelişmediği saptanmıştır. Bunun olası nedeni, olguların yarısından fazlasının (%59) toksik olmayan dozda parasetamol almaları, toksik dozda parasetamol alanların da acil servise zehirlenmeden kısa süre sonra başvurmaları ile tedavide dekontaminasyon yöntemleri ve NAC uygulamasının erken dönemde yapılması olabilir.

DEÜTF Acil servisinden danışılan analjeziklerle zehirlenme olguları arasında, parasetamol ve salisilat zehirlenmelerinin ancak %31'inin düzey ölçümü yapılabilmesinin olası nedeni çalışmamızın 10 yıllık bir zaman dilimini kapsamına karşın, farmakoloji laboratuvarında serum parasetamol ve salisilat düzey ölçümünün 1999 yılından sonra yapılmaya başlanmasıdır. İngiltere'den bildirilen bir araştırmada, acil servise parasetamol zehirlenmesi nedeniyle başvuran olguların %90'nından fazlasının serum parasetamol düzeylerinin non-toksik düzeyde bulunduğu ve bu olguların tedavisinde spesifik antidot uygulamasına gerek duyulmadığı belirtilmektedir.<sup>83</sup> Bizim araştırmamızda da ölçülen parasetamol ve salisilat serum düzeylerinin yalnızca yaklaşık %4'ünün toksik olduğu bulunmuştur. Caravati'nin yaptığı bir çalışmada ise, non toksik miktarda parasetamol alan çocukların yaklaşık %0.7'sinde kan parasetamol düzeylerinin toksik düzeyin üzerinde olduğu belirtilmektedir.<sup>84</sup> Bizim çalışmamızda ise parasetamol düzeyi ölçülebilen hastalar içerisinde, toksik olmayan dozda parasetamol alan 48 hastanın 1'inde (%2.1), toksik dozda parasetamol alanların yalnızca 2'sinde (%2.4) serum parasetamol düzeyi Rumack-Matthew Nomogramı'na göre hepatotoksik etki sınırları içinde bulunmuştur.

Zehirlenme olgularına uygulanan tedavi yöntemleri incelendiğinde literatürde kısıtlı bilgilere rastlanmaktadır. Caravati'nin yaptığı bir çalışmada dekontaminasyon yöntemi olarak %58 oranında ipeka şurubu ile kusturma, %9'unda yalnızca aktif kömür, %7'sinde mide yıkaması ve aktif kömür, %3'ünde ise ipeka şurubu ve aktif kömür kullanıldığı belirtilmektedir.<sup>84</sup> Bizim çalışmamızda DEÜTF Acil Servise başvuran analjeziklerle

zehirlenme olgularında ise gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleri olarak %1'ine kusturma, %6'sına yalnızca mide yıkaması, %21'ine yalnızca aktif kömür, %33'üne mide yıkaması ile birlikte aktif kömür uygulanmıştır. Çalışmamızda incelenen DEÜTF Acil Servise başvuran olgulara uygulanan dekontaminasyon yöntemlerinin Caravati'nin çalışmasından farklı olmasının nedeni, ipeka şurubu ile kusturma önermememiz olabilir. Andıran ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada, zehirlenme olgularının %20'sinin mekanik olarak kusturulduğu, %9'una yoğurt veya süt verildiği belirtilmektedir. Tüm zehirlenmelerin %31'ine acil serviste tedavi uygulandığı, %47'sinin yoğun bakımda gözlendiği, %6'sının sevk edildiği vurgulanmaktadır. Hastaların birçoğuna spesifik olmayan destek tedavi ve yüksek oranda genel dekontaminasyon yöntemleri uygulandığı, (Mide yıkaması: %48, aktif kömür: %55, tekrarlayan dozda aktif kömür: %30), sadece sekiz hastaya (%1.6) hemodiyaliz gibi eliminasyonu artırıcı yöntemler uygulandığı belirtilmektedir.<sup>8</sup> Çalışmamızda, DEÜTF ZDM'ne telefonla bildirilen olguların %2'sine bildirim öncesinde aktif kömür, %10'una aktif kömür ve mide yıkaması, %8'ine ise yalnızca mide yıkaması uygulaması, DEÜTF Acil Servise başvuran zehirlenme olgularına ise %6'sına mide yıkaması, %21'ine aktif kömür, %33'üne ise mide yıkaması ve aktif kömür uygulaması yapıldığı saptanmıştır. DEÜTF Acil Servise başvuran zehirlenme olgularına, DEÜTF ZDM'ye danışılan olgulara oranla, başvuru öncesinde daha sık olarak dekontaminasyon yöntemlerinin uygulandığı ortaya çıkmaktadır (sırasıyla %61, %21). Bunun olası nedeni, DEÜTF Acil Servisinin referans hastane olarak görülüp, olgulara öncelikle dış merkezlerde dekontaminasyonun yapılması, sonrasında DEÜTF Acil Servise sevk edilmeleri olabilir. Çalışmamızda hem DEÜTF ZDM hem de DEÜTF Acil Servise başvuran olgulara gastrointestinal dekontaminasyon uygulama oranlarının yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Olguların yaklaşık üçte birinin ilk bir saatte acil servise başvurdukları gözönüne alındığında hepsine mide yıkaması ve aktif kömür uygulaması yapıldığı ortaya çıkmaktadır. Bu da Amerika ve Avrupa Zehir Danışma Merkezleri Birliklerinin yayınladıkları zehirlenmelerde mide yıkaması ve aktif kömür uygulama kılavuzlarında, gastrointestinal dekontaminasyon uygulama önerilerine uymamaktadır.<sup>85,86</sup>

DEÜTF ZDM'ne telefon aracılığı ile danışılan bir merkez olması ve hastaların gözlem, tedavi sonuçları hakkında arayan merkezlerden geri bildirim alınamaması nedeniyle, analjezik ilaç zehirlenmelerinin %96'sının bu bilgilerine ulaşamamıştır. Sonuçlarına ulaşılabilen analjezik zehirlenmelerinin ise %98'inin iyileştiği öğrenilmiştir. DEÜTF Acil

Servise başvuran analjeziklerle zehirlenmelerin, %60'ının 12 saatten daha az süre, %31'inin ise 12-24 saat kadar gözleendiği saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, zehirlenme olgularının %15'inin 1-12 saat, %47'sinin 13-24 saat, %38'inin ise 48 saatten fazla gözlenerek taburcu edildiği belirtilmektedir.<sup>74</sup> Bu sonuç, DEÜTF ZDM'ye danışılan ve DEÜTF Acil Servis'e başvuran analjeziklerle zehirlenme olgularının daha kısa süre izlendiğini, gereksiz izlem ve hastaneye yatışın engellendiğini göstermektedir. Ancak, hastaneye yatırılma oranları değerlendirildiğinde, çocuk olguların erişkinlere göre daha yüksek oranda hastaneye yatırıldığı saptanmıştır (sırasıyla %10.4, %2.2).

Boe ve ark tarafından 1990-2001 yılları arasında analjezik zehirlenmeleri sonucunda 59 ölüm olgusu (13 parasetamol, 26 opioid, 2 asetil salisilik asid, 18'inin hangi analjezik olduğu bilinmiyor) bildirilmiştir.<sup>61</sup> ABD'nden bildirilen bir çalışmada ZDM'lerine yılda 100,000'den fazla parasetamol zehirlenmesi danışıldığı, bunların 458'nin öldüğü bildirilmektedir.<sup>87</sup> Yine aynı ülkeden bir başka çalışmada ise analjeziklerle zehirlenmelerde ölüm oranının %0.2 olduğu belirtilmektedir.<sup>1</sup> Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise çocukluk çağındaki zehirlenmelerde ölüm oranının %0.4 olduğu belirtilmektedir.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızda ise bu oran ZDM'e bildirilen tüm analjeziklerle zehirlenmeler dikkate alındığında %0.06, yalnızca DEÜTF acil servise başvuranlar dikkate alındığında %0.2'dir. ZDM'ye bildirilen analjeziklerle zehirlenme olgularında ölüm oranının daha düşük olmasının nedeni telefonla bildirilen olguların çoğunun sonuçlarına ulaşamamız olabilir.



## XI. SONUÇLAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen analjeziklerle zehirlenmeler tüm ilaç zehirlenmelerinin yaklaşık % 16'sını oluşturmakta ve bu ilaçlar içinde ilk sıraları parasetamol ve diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla zehirlenmeler almaktadır. Bu sonuçlar, Türkiye'den üniversite hastanelerinden bildirilen sınırlı sayıdaki olgular ile Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen analjezik zehirlenmelerinkine benzerdir. Tüm analjeziklerle zehirlenme olgularında kadınların erkeklere göre ergenlik ve genç erişkin yaşta iki kat fazla olması dikkat çekicidir. Yüksek doz analjezik ilaç alım nedeninin sıklıkla istemli (intihar amaçlı, kötüye kullanım) olduğu ve olguların çoğunda hiçbir klinik belirti ve bulgu gelişmediği görülmektedir. Bununla birlikte, özellikle DEÜTF Acil Servise başvuran ve izlenen analjeziklerle zehirlenme olgularında gastrointestinal dekontaminasyon yöntemlerinin toksik dozda olmayan alımlarda bile çok yüksek oranlarda uygulandığı göze çarpmaktadır. Özellikle parasetamol alımlarında, toksik dozda alımlarda bile olguların çok azında hepatotoksik etki riskinin saptanması ve hiçbirinde hepatotoksik etki gelişmemesi, kullanılan dekontaminasyon yöntemleri ile erken antidot uygulamasının etkin olduğunu da düşündürmektedir. Bunun kesin olarak kanıtlanabilmesi için gastrointestinal dekontaminasyon yöntemlerinin etkinliği ve gerekliliği konusunda kontrollü klinik araştırmaların yapılmasına gereksinim vardır. Ayrıca DEÜTF Acil Servise başvuran analjezik zehirlenme olgularının çoğunda izlem süresinin Zehir Danışma Merkezimizin yönlendirmesiyle 12 saatten kısa olması da hem hastane maliyetlerinin yükselmesini hem de acil servisin gereksiz işgalini engellemiştir.

## XII. KAYNAKLAR

- 1- Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, Youniss J, Reid N, Rouse WG, Rembert RS, Borys D. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004; 22(5):335-404.
- 2- Gunnell D, Ho D, Murray V. Medical management of deliberate drug overdose: a neglected area for suicide prevention? *Emerg Med J* 2004;21(1):35-8.
- 3- Afshari R, Majdzadeh R, Balali-Mood M. Pattern of acute poisonings in Mashhad, Iran 1993-2000 *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(7):965-75.
- 4- Borna P, Ekedahl A, Alsen M, Traskman-Bendz L. Self-poisonings with drugs by adolescents in the Lund catchment area. *Nord J Psychiatry* 2001;55(5):325-8.
- 5- Kalkan S, Tuncok Y, Güven H. İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen olgular. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1998;12(3): 275-83.
- 6- Ozkose Z, Ayoglu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 1999;18(10):614-8.
- 7- Tufekci IB, Curgunlu A, Sirin F. Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Hum Exp Toxicol* 2004;23(7):347-51.
- 8- Andıran N, Sarıkayalar F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *Turk J Pediatr* 2004;46(2):147-52.
- 9- Schmidt LE, Dalhoff K. The effect of regular medication on the outcome of paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(8):1539-45.
- 10- Hughes B, Durran A, Langford NJ, Mutimer D. Paracetamol poisoning--impact of pack size restrictions. *J Clin Pharm Ther* 2003;28(4):307-10.
- 11- Routledge P, Vale JA, Bateman DN. Paracetamol (Acetaminophen) poisoning. *BMJ* 1998;317:1609-10
- 12- Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, Spoerke DG, McBride PV. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. *Drug Saf* 1990;4:252-74.
- 13- Volans G, McCrea S, Monaghan J. Non-opioid analgesic poisoning. *Clin Med* 2003;3:119-23.

- 14- Oliver P, Keen J. Concomitant drugs of misuse and drug using behaviours associated with fatal opiate-related poisonings in Sheffield, UK, 1997–2000. *Addiction* 2003; 98:191-97.
- 15- Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10.basım. Ankara Hacettepe –Taş Kitapçılık, 2002; 960-94.
- 16- Bizovi KE, Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 7th edition, USA, The McGraw-Hill Companies, p:480-506, 2002.
- 17- Blot WJ, McLaughlin JK. Over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. *J Epidemiol Biostat* 2000;5:137–42.
- 18- Miwa LJ, Jones JK, Pathiyal A, et al. Value of epidemiologic studies in determining the true incidence of adverse events. The nonsteroidal anti-inflammatory drug story. *Arch Intern Med* 1997;157:2129–36.
- 19- Singh G. Gastrointestinal complications of prescription drugs and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Am J Ther* 2000;7:115–21
- 20- Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000;84:1275–311.
- 21- Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:291–301.
- 22- Jones AL, Prescott LF. Unusual complications of paracetamol poisoning. *QJM* 1997;90:161–68.
- 23- Garcia-Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154:311–16.
- 24- Rabinovitz M, Van Thiel DH. Hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1696–1704.
- 25- Purdum PP, Shelden SL, Boyd JW, et al. Oxaprozin-induced fulminant hepatitis. *Ann Pharmacother* 1994;28:1159–161.
- 26- Makin A, Williams R. The current management of paracetamol overdosage. *Br J Clin Pract* 1994;48:144–9.
- 27- Speeg KV. OTC analgesic use in people who consume alcohol. *Post Grad Med* 1996;53–58.

- 28- Roberts LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:687-731.
- 29- Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:275-82.
- 30- Miles FK, Kamath R, Dorney SF, et al. Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. *Med J Aust* 1999;171:472-75.
- 31- Olson KR. Specific poisons and drugs: Diagnosis and treatment, Acetaminophen. In: *Poisoning & Drug Overdose*. Fourth Ed. New York: McGraw-Hill, 2004:67-9.
- 32- Jones A. Over-the-counter Analgesics. A Toxicologic Perspective. *Am J Ther* 2002;9:245-57.
- 33- Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003328.
- 34- Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *N Engl J Med* 1988;319:1557-62.
- 35- Anker AL, Smilkstein MJ. Acetaminophen concepts and controversies. *Emerg Med Clin North Am* 1994;12:335-49.
- 36- Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous n-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991;20:1058-63.
- 37- Dawson AH, Henry DA, McEwen J. Adverse reactions to N-acetylcysteine during treatment of paracetamol poisoning. *Med J Austr* 1989;150:1329-31.
- 38- Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut* 2005;54(5):686-90.
- 39- Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J* 2002;19(3):206-9.
- 40- Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol* 2000;62(6):583-631.
- 41- Meredith TJ, Vale JA. Non-narcotic analgesics. Problems of overdosage. *Drugs* 1986;32 Suppl 4:177-205.
- 42- Chapman BJ, Proudfoot AT. Adult salicylate poisoning: deaths and outcome in patients with high plasma salicylate concentrations. *QJM* 1989;72(268):699-707.

- 43- Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA, et al. Diuresis or urinary alkalinisation for salicylate poisoning? *BMJ* 1982;285:1383-86.
- 44- Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, Spoerke DG, McBride PV. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. *Drug Saf* 1990;5(4):252-74.
- 45- Downie A, Ali A, Bell D. Severe metabolic acidosis complicating massive ibuprofen overdose. *Postgrad Med J* 1993;69(813):575-7.
- 46- Zuckerman GB, Uy CC. Shock, metabolic acidosis, and coma following ibuprofen overdose in a child. *Ann Pharmacother* 1995;29(9):869-71.
- 47- Seifert SA, Bronstein AC, McGuire T. Massive ibuprofen ingestion with survival. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(1):55-7.
- 48- Hall AH, Smolinske SC, Stover B, Conrad FL, Rumack BH. Ibuprofen overdose in adults. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30(1):23-37.
- 49- White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 1999; 94(7):961-72.
- 50- POISINDEX® System: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 6/2004).
- 51- Buajordet I, Naess AC, Jacobsen D, Brors O. Adverse events after naloxone treatment of episodes of suspected acute opioid overdose. *Eur J Emerg Med.* 2004;11(1):19-23.
- 52- Krenzelok EP. Poison information centers save lives... and money! *Przegl Lek* 2001;58: 175-6.
- 53- Vale JA, Merdith TJ. Clinical toxicology in the 1990s: the development of clinical toxicology centers- a personal view. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:223-7.
- 54- Krenzelok EP, McElwee NE. International Poison Information Center data collection capabilities. *Vet Hum Toxicol* 1995; 37: 246-8.
- 55- Krenzelok EP. The use of poison prevention and education strategies to enhance the awareness of the poison information center and to prevent accidental pediatric poisonings. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:663-7.
- 56- Wax. PM. Historical principles and perspectives. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 7th edition, USA, The McGraw-Hill Companies, 2002:1-17.

- 57- Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, et al. Poisoning severity score; Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:205-13.
- 58- Thomas SH et al. Presentation of poisoned patients to accident and emergency departments in the north of England. *Hum Exp Toxicol* 1996;15(6):466-70.
- 59- Goksu S, Yildirim C, Kocoglu H, Tutak A, Oner U. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(7):833-7.
- 60- Conejo Menor JL, Lallana Dupla MT. Antipyretic poisoning. *An Esp Pediatr* 2002;56(4):318-23.
- 61- Boe GH, Haga C, Andrew E, Berg KJ. Paracetamol poisonings in Norway 1990-2001. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004;17;124(12):1624-8.
- 62- Makin AJ, Wendon j, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology* 1995;109:1907-16.
- 63- Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(1):87-91.
- 64- Hawton K, Fagg J, Simkin S, Mills J. The epidemiology of attempted suicide in the Oxford area, England (1989-1992). *Crisis* 1994;15:123-35.
- 65- Akkas M, Coskun F, Ulu N, Sivri B. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2004;46(4):213-5.
- 66- Lapatto-Reiniluoto O et al. A prospective study of acute poisonings in Finish hospital patients. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:307-11.
- 67- Darke S, Ross J, Zador D, Sunjic S. Heroin-related deaths in New South Wales, Australia, 1992-1996. *Drug Alcohol Depend* 2000;60(2):141-50.
- 68- Gerostamoulos J, Burke MP, Drummer OH. Involvement of codeine in drug-related deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 1996;17(4):327-35.
- 69- Verstraete AG, Buylaert WA. Survey of patients with acute poisoning seen in the Emergency Department of the University Hospital of Gent between 1983 and 1990. *Eur J Emerg Med*. 1995;2(4):217-23.
- 70- Çeliker H, Tezcan AE, Günal Aİ, Çelebi H, Dönder E. Elazığ bölgesinde intihar amaçlı zehirlenmelerin demografik özellikleri. *FÜ Sağlık Bilimleri Dergisi* 1996;10(1):33-7.

- 71-Tunç MA, İlaç ve ilaç olmayan katı, sıvı, gaz ajanlarla intihar girişiminde bulunan hastaların demografik ve psikiatrik özellikleri. Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, uzmanlık tezi, 2002.
- 72-Bateman DN, Bain M, Gorman D, Murphy D. Changes in paracetamol, antidepressants and opioid poisoning in Scotland during the 1990s. *QJM* 2003;96(2): 125-32.
- 73-Trela F, Kolodziej J, Kunz J, Bolechala F. Fatal suicidal poisoning using chemicals and drugs in the Jagiellonian University Institute of Forensic Medicine, in the years 1991-2000. *Arch Med Sadowej Kryminol* 2002;52(1):21-30.
- 74-Tufekci IB, Curgunlu A, Sirin F. Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Hum Exp Toxicol* 2004;23(7):347-51.
- 75-Rohan KJ, Sigmon ST, Dorhofer DM. Cognitive-behavioral factors in seasonal affective disorder. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(1):22-30.
- 76-Ozyurt G, Tokyay N, Kucer N, Mutlu L, Onder I, Yilmaz D, Senay O. Statistical report from Uludag Poison Information Center-34-month experience. *Folia Med (Plovdiv)* 1999;41(1):101-3.
- 77-Gyاملani GG, Parikh CR. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. *Crit Care* 2002;6(2):155-9.
- 78-Routledge P, Vale JA, Bateman DN, Johnston GD, Jones A, Judd A, Thomas S, Volans G, Prescott LF, Proudfoot A. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. *BMJ* 1998; 317(7173):1609-10.
- 79-Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW. Paracetamol overdose in a liver transplantation centre: an 8-year experience. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(8):817-21.
- 80-Larsen OM, Ostapowicz G, Fontana RJ, et al. Outcome of acetaminophen-induced liver failure in the USA in suicidal vsd accidental overdose: preliminary results of a prospective multicenter trial. *Hepatology* 2000; 32:396A.
- 81-Newsome PN, Bathgate AJ, Henderson NC, et al. Referral patterns and social deprivation in paracetamol-induced liver injury in Scotland. *Lancet* 2001;358(9293):1612-3.
- 82-Dargan PI, Jones AL. Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Crit Care* 2002;6(2):108-10.

- 83- Thomas SHL, Horner JE, Chew K, Connolly J, Dorani B, Bevan L, et al. Paracetamol poisoning in the North East of England: presentation, early management and outcome. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:495-500.
- 84- Caravati EM. Unintentional acetaminophen ingestion in children and the potential for hepatotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(3):291-6.
- 85- AACT and EAPCCT. Position paper: Single dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 2005;43:61-87.
- 86- AACT and EAPCCT. Position paper: Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(7):933-943.
- 87- Lee WM. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology* 2004;40(1):6-9.





### XIII. EK 1. DEÜTF ZDM KAYIT FORMU

#### DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ VE ZEHİR DANIŞMA MERKEZİ KAYIT FORMU

Tarih: / /

Saat: .....

DEÜTF dosya no:.....

Kayıt no:.....

Nöbetçi doktor:.....

Arama nedeni:  Zehirlenme  Danışma

Aranan yer:  Ev  Sağlık Merkez  Okul

İşyeri  Diğer  Bilinmiyor

Arayan kişi:  Doktor  Kendi  Aile  Diğer

Arayanın Adı/soyadı:.....

Kurumu:.....

Tel.no:..... Dahili no:.....

#### HASTA BİLGİLERİ:

Adı / soyadı:.....

Yaş:..... Cinsiyet:  Erkek  Kadın

Vücut ağırlığı:..... (kg)

Gebelik:  Var (.....hafta / ay)  Yok

#### ZEHİRLENME İLE İLGİLİ BİLGİLER:

Zehirlenme tipi:  Akut  Kronik  Bilinmiyor

Kronik zeminde akut

Zehirlenme yolu:  Ağız  İnhalasyon / Burun

Deri  İntramuskuler  İntravenöz  Göz

Rektal  Diğer  Bilinmiyor

Zehirlenme nedeni:  Genel kaza  Mesleki kaza

İntihar girişimi  Yanlış kullanma  Kötü kullanma

İlaç istenmeyen etki  Diğer  Bilinmiyor

Geçen Süre:..... (saat)  Bilinmiyor

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR:.....

.....

.....

.....

KLİNİK CİDDİYET DEĞERLENDİRMESİ:  Bulgu yok

Hafif  Orta  Ağır ( bkz. Poisoning severity score )

#### LABORATUVAR BİLGİLERİ:

Kan düzeyi:.....

Ölçülemedi  Ölçülmesi gerekmeyen

İdrar incelemesi:.....

.....

#### TEDAVİ BİLGİLERİ:

Uygulanan tedavi:  Mide yıkaması  Kusturma

Aktif kömür  Antidot:.....

Diğer:.....

Önerilen tedavi:  Mide yıkaması  Kusturma

Aktif kömür  Antidot:.....

Diğer:.....

GÖZLEM BİLGİLERİ:  Gözlem önerilmedi

6-8 saat  8-12 saat  12-24 saat  Sevk

Servise yatış  Yoğun bakım  Taburcu

SONUC:  İyileşti  Sekel  Öldü  Bilinmiyor

#### ETKEN / LER:

#### İÇERİK

#### MİKTAR

- |         |   |
|---------|---|
| 1)..... | <input type="checkbox"/> Toksik <input type="checkbox"/> Non-toksik <input type="checkbox"/> Bilinmiyor |
| 2)..... | <input type="checkbox"/> Toksik <input type="checkbox"/> Non-toksik <input type="checkbox"/> Bilinmiyor |
| 3)..... | <input type="checkbox"/> Toksik <input type="checkbox"/> Non-toksik <input type="checkbox"/> Bilinmiyor |
| 4)..... | <input type="checkbox"/> Toksik <input type="checkbox"/> Non-toksik <input type="checkbox"/> Bilinmiyor |
| 5)..... | <input type="checkbox"/> Toksik <input type="checkbox"/> Non-toksik <input type="checkbox"/> Bilinmiyor |

### XIII. EK 2. DEÜTF ZDM ANALJEZİKLERLE ZEHİRLENME FORMU

#### DEÜTF ZDM ANALJEZİKLERLE ZEHİRLENME FORMU

Dosya no: .....

DEÜTF Dosya no:.....

Tarih:.....

Saat:.....

Yaş:.....

Cinsiyet:  Kadın  Erkek  Bilinmiyor

Arama nedeni:  Zehirlenme  Danışma  Diğer

Zehirlenme tipi:  Akut  Kronik  Bilinmiyor

Geçen zaman:..... (saat)

Zehirlenme nedeni:  Genel kaza  Mesleki kaza  Yanlış kullanma kaza  
 İntihar girişimi  Kötü kullanma kaza  İlaç istenmeyen etki  
 Diğer  Bilinmiyor

Aldığı ilaç/ilaçlar:.....

Aldığı ilaç miktarı:  Toksik  Non-toksik  Bilinmeyen

Alınış yolu:  Ağız yolu ile  İnhalasyon yolu ile  Deri yolu ile  
 İntramuskuler  İntravenöz  Göz yolu ile  
 Rektal  Diğer  Bilinmiyor

Arayan kişi:  Kendi  Aileden birisi  Doktor  
 Diğer sağlık personeli  Diğer  Bilinmeyen

Arayan kişinin yeri:  Ev  İşyeri  Sağlık merkezi  
 Diğer  Bilinmiyor

Aranan il kodu:.....

Zehirlenme yeri:  Ev  İşyeri  Sağlık merkezi  
 Okul  Diğer  Bilinmiyor

Klinik durum:  Bulgu yok  Hafif  Orta  Ağır

Yakınmaları:  Yakınma yok (saati:...)  Bulantı  Kusma  Baş ağrısı  
 İshal  Karın ağrısı  Halsizlik  
 Diğer.....

**Semptom / Bulgular:**

- Bilinç kapalı (GKS:.....)       Miyozis       Midriazis  
 Barsak seslerinde artış       Sarılık       Sağ üst kadranda ağrılı hassasiyet  
 Nörolojik muayene normal  
 Varsa nörolojik muayene bulguları .....

Diğer bulgular:.....  
.....

- Kan düzeyi:**     Terapötik       Toksik       Non-toksik  
                   Ölçülemedi     Diğer

- Önerilen tedavi:**     Kusturma                       Lavaj                       Aktif kömür  
                           Antidot                       Destek tedavi             Hemodiyaliz  
                           Lavaj + Aktif kömür                       Hemoperfüzyon  
                           Lavaj + Aktif kömür + Antidot                       Yıkama  
                           Lavaj + Aktif kömür + Destek tedavi                       Gözlem  
                           Taburcu                       Diğer

**Önerilen antitod:**.....

- Uygulanan tedavi:**     Kusturma                       Lavaj                       Aktif kömür  
                           Antidot                       Destek tedavi             Hemodiyaliz  
                           Lavaj + Aktif kömür                       Hemoperfüzyon  
                           Lavaj + Aktif kömür + Antidot                       Yıkama  
                           Lavaj + Aktif kömür + Destek tedavi                       Gözlem  
                           Bilinmiyor                       Diğer

**Uygulanan antitod:**.....

- İzlem:**             Gözlem       Servise yatış       Sevk       Yoğun bakım

- Sonuç:**             İyileşti       Öldü             Sekel       Bilinmiyor

- İdrarda toksikolojik tarama:**     Opioid negatif       Opioid pozitif

**Plazma parasetamol düzeyi:**

Geliş saati	4.saat	....saat	....saat	....saat	....saat

**Plazma salisilat düzeyi:**

Geliş saati	6.saat	....saat	....saat	....saat	....saat

**Biyokimyasal testler:**

	Geliş saati	24.saat	72.saat
Protrombin zamanı			
SGOT			
SGPT			
Alkalin fosfataz			
Total bilirubin			
Kan gazları			
Diğer			

**Diğer laboratuvar incelemeler:**

.....

.....

.....

.....

.....

.....