

# Salisilat İntoksikasyonu ve Psödo-Normal Anyon Açıklı Metabolik Asidoz\*

SALICYLATE INTOXICATION AND PSEUDO-NORMAL ANION GAP METABOLIC ACIDOSIS

Uğur KOCA, G.Çimen OLGUNER, Ayben ATAY, Sait BAYAR, Ali GÜNERLİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

## ÖZET

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Salisilat intoksikasyonu nonenfeksiyöz SIRS nedenlerinden biridir. Salisilat intoksikasyonunda tipik olarak metabolik asidoz ve respiratuar alkaloz gelişir. Kan bikarbonat düzeyi düşük olan her olgunun değerlendirilmesinde, primer hiperventilasyonu dışlamak için arteriyel kan gazları analizi ve metabolik asidozun olası tipini belirlemek için anyon açığının hesaplanması ile başlanmalıdır.

Biz burada intraabdominal sepsis ve çoklu organ yetmezliği kliniği veren 62 yaşındaki erkek bir salisilat intoksikasyonu olgusunu sunduk. Salisilat intoksikasyonu tamsını hypoalbuminemye göre düzeltilmiş anyon açığı hesaplaması sonucunda sapmadığımız yüksek anyon açığı nedeniyle serum salisilat düzeyinin araştırılması ile koyduk.

Anestezistler salisilat intoksikasyonunun akut karın ve sepsis kliniği gösterebileceği konusunda uyanık olmalıdırlar. Metabolik asidozun değerlendirilmesinde, anyon açığının hesaplanmasının gerektiği unutulmamalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Salisilat, anyon açığı, hypoalbuminemi

## SUMMARY

The causes of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) may be infectious or noninfectious cases. Salicylate intoxication is a noninfectious cause of SIRS. Acute intoxication typically results from intentional overdose by a young adult in a suicide attempt or through accidental poisoning by a child. Chronic salicylate intoxication typically occurs in a older adults who a taken salicylate for chronic inflammatory condition.

Salicylate intoxication is associated with metabolic acidosis and respiratory alkalosis. Evaluation of a patient with low  $[HCO_3^-]$  should begin with arterial blood gases to exclude primary hyperventilation and with calculation of serum unmeasured anions, the "anion gap".

In this case we reported the salicylate intoxication presenting as intraabdominal sepsis. An 62 years old man with salicylate intoxication presented with features of sepsis and multipl organ failure. We diagnosed this intoxication by calculation the anion gap corrected for hypoalbuminemia. Because of high anion gap metabolic acidosis we suspected from salicylate poisoning. We conclude that anesthesiologists should be aware of salicylate poisoning and consider it as a cause of medical abdomen or sepsis.

**Key words:** Salicylate, anion gap, hypoalbuminemia

Uğur KOCA

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

35340 Inciraltı, İZMİR

Tele: 02322595959-2845

e-mail: cimen.olguner@deu.edu.tr

Yaşlı popülasyondaki salisilat intoksikasyonu yanlış tanı alabilmektedir. İntoksikasyon genelde kasıtsız-

dır ve öykü yoktur. Salisilat intoksikasyonu, miyokart infarktüsü, ansefalopati, diyabetik veya alkolik ketoa-

\* XXXIII. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

sidoz gibi kardiyak, pulmoner, metabolik ve nörolojik hastalıkları taklit etmektedir (1). Progresyon gösteren kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik ve metabolik sorunlar sonucunda intraabdominal sepsis tanısı almış olan salisilat intoksikasyonu vakasını sunduk.

## OLGU

62 yaşında, 65 kg erkek hasta, hastanemize kabülünden 3 gün önce üşüme, titreme, halsizlik şikayetleri ile başka bir hastaneye başvurmuş. Üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konarak nimesulid ve ampicilinsulbaktam tedavisi uygulanmıştır. Ateşinin düşmemesi nedeniyle tekrar başvurduğu hastanede karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) yüksek saptanması üzerine akut hepatit ön tanısı ile hastanemize acil servisine sevk edilmiştir.

Olgunun ilk yakınmaları; üşüme, titreme, ateş, halsizlik, baş ağrısı, disfaşi, öksürük, çarpıntı, nefes darlığı idi. Özgeçmişinde özellik saptanmadı. İlk fizik baki bulgularında; bilinç açık, koopere, dezoryente, pupiller normoizokorik, ışık reaksiyonu bilateral pozitif, patolojik nörolojik bulgu yoktu. Arteriyel kan basıncı 110/70 mmHg, kalp atım hızı 90/dk, ortopneik, akciğer oskültasyonunda bilateral inspiratuvar-ekspiratuvar raller, ekspiriyum uzun olarak saptandı. Skleralar ve cilt

subikterik, makülopapüler döküntüler, batin sağ üst kadranda hassasiyet, barsak sesleri (+) olduğu tespit edildi. Hastanın Acil Servis'e başvurusundan itibaren saatlere göre değişen kan biyokimya değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Total kan sayımında lökosit: 17100/mm<sup>3</sup>, Hct: %31,7, trombosit: 58000/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Ayakta direkt batin grafisi ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) normal. abdominal ultrasonografide (USG) karaciğer vertikal uzunluğu 170 mm olup normalden büyük, düzgün konturlu, normal ve homojen ekojenitede, safra kesesi duvar kalınlığı artmış (6 mm), çevresinde 1 cm kalınlıkta hipoekoik-heterojen-septali koleksiyon mevcut idi. Olgu akut hepatit veya akut kölesistit ile uyumlu olarak değerlendirildi. Acil serviste 20 saat izlendikten sonra trombositopeni, lökositoz, KCFT yüksekliği, metabolik asidoz, böbrek fonksiyon testleri yüksekliği, hiperpireksi, fizik baki ve abdominal USG bulguları nedeniyle akut hepatit ve/veya akut kölesistit ve batin içi absse kökenli sepsis ön tanısı ile Genel Cerrahi kliniğine yatırıldı. Genel durumunun hızla kötüleşmesi üzerine hastanemize kabulünün 28. saatinde Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine (AYBÜ) nakledildi.

Tablo I. Kan biyokimya ve anyon açığı değerleri

Zaman (saat)	0.	20.	25.	37.	43.	55.
Anyon açığı (mmol/l)	14,30	21,30	19,70	15,70	14,20	13,30
Düzeltilmiş anyon açığı	18,55	25,55	23,95	19,70	18,20	17,30
Albumin (g/dl)	1,80	-	-	1,90	-	-
BUN (mg/dl)	73,00	102,00	107,00	105,00	106,00	-
Kreatinin (mg/dl)	2,20	2,90	3,20	3,00	2,90	-
AST (U/L)	273,00	255,00	198,00	149,00	164,00	-
ALT (U/L)	146,00	128,00	122,00	60,00	70,00	-
pH	7,25	7,30	7,28	7,24	7,35	7,30
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	35,50	22,30	34,70	32,70	36,60	45,60
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	66,90	72,40	73,00	135,60	112,30	105,50
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	15,70	11,30	16,40	14,30	20,40	23,00
BE-B (mmol/l)	-9,40	-12,40	-8,80	-11,20	-4,00	-2,60
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	141,00	149,00	148,00	148,00	143,00	148,00
K <sup>+</sup> (mmol/l)	4,00	3,60	4,10	4,00	4,60	4,30
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	115,00	120,00	116,00	122,00	113,00	116,00
CK U/L	129,00	-	-	312,00	-	-
LDH U/L	982,00	-	-	1110,00	-	-

AYBU'deki fizik bakışında; konfüzyon, hiperpne, hipotansiyon, taşikardi, subikter, peteşi, ekimoz, diaforez, akciğer oskültasyonunda bilateral ekspiratuvar ve inspiratuvar raller saptandı.

Yüz maskesi ile 6 l/dk oksijen desteğine rağmen arteriyel kan gazları analizinde (AKGA) metabolik asidoz ve hipoksi saptandı (Tablo I) ve intübe edilerek kontrollü moda mekanik ventilasyona başlandı. Lökositoz ( $19,900/mm^3$ ) ve trombositopenisi ( $60,000/mm^3$ ) devam eden hastanın acil serviste alınan AKGA'deki anyon açığının  $14,3 \text{ mmol/l}$  olduğu saptandı. Fakat bu değer hypoalbuminemiye göre düzeltildiğinde mevcut olan metabolik asidozun yüksek anyon açıklı olduğu belirlendi. Yapılan seri arteriyel kan gazı analizlerinde anyon açığının giderek arttığı izlendi (Tablo I). İdrar Na:128 mlq/L, idrar/serum kreatinin oranı 7, fraksiyone sodyum atılımı %10 bulunarak "akut tübüler nekroz" düşünüldü. Yüksek anyon açıklı metabolik asidoz nedenleri araştırıldı. Hastanın yakınlarından alınan anamnezde salisilat kullanım öyküsü olmasına karşın, hastaneye gelişinden 40 saat, AYBU'ye kabulünden 16 saat sonra bakılan ve  $19,6 \text{ mg/dL}$  saptanan kan salisilat düzeyi "Done Nomogramı"na (2) göre ibrnli yüksek (*moderate*), 3 gün içinde salisilat alım öyküsü olmadığı için letal doz olarak kabul edildi. Tekrarlanan kan salisilat düzeyleri AYBU'ye kabulünün 20. saatinde  $7,2 \text{ mg/dL}$ , 32. saatinde  $3,8 \text{ mg/dL}$  olarak saptandı. AYBU'ye kabulünün 20. saatinde yapılan bant USG'de karaciğer total vertikal uzunluğunun  $193 \text{ mm}$ 'ye ulaştığı, konturlarının ve ekojenitesinin olağan olduğu, safra kesesi duvarının konsantrik şekilde kalınlaştığı ( $17 \text{ mm}$ ) ve duvar içinde hipohiperekoik çizgilenmeler olduğu saptandı ve bu bulgular toksik hepatit ile uyumlu olarak yorumlandı. Kan salisilat düzeyinin yüksekliği ve abdominal USG bulgularının toksik hepatiti desteklemesi nedeniyle akut kolesistit tanısından uzaklaşıldı. AYBU'deki takibi boyunca, vazopressör ajanlara refrakter hipotansiyon, metabolik asidoz, hiperglisemi, hiperlaktatemi ( $4,3 \text{ mmol/l}$ ), renal azotemi, KCrT yüksekliği, hiperbilirubinemi, trombositopeni, hipokalsemi, hipokolesterolemi, hiperfosfatemi, kreatinin kinaz yüksekliği, hypoalbuminemi, generalize konvülsiyonlar, akciğer ödemi,

hiperpireksi ( $40-41^\circ\text{C}$ ), periferik dolaşım bozukluğu bulguları devam etti. Dirençli hipotansiyon ve kan salisilat düzeyinin hemodiyaliz sınırları alırsda olması nedeniyle hemodiyaliz uygulanamadı. Yoğun destek tedavilerine rağmen hasta, AYBU'ye kabulünden 47 saat sonra kaybedildi.

## TARTIŞMA

Bu olgu, literatürde saptayabildiğimiz intraabdominal sepsis tanısı alan ikinci salisilat intoksikasyonu olgusudur. Bundan önceki olgu hiperpreksi, lökositoz, gastrointestinal semptomlar ve abdominal bulgular nedeniyle intraabdominal sepsis tanısı almış ve acil laparotomi uygulanmıştır. Postoperatif olarak gelişen metabolik asidozun etiyolojisi araştırıldığında salisilat intoksikasyonu saptanmıştır (1).

Olgumuz abdominal USG, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, hiperpreksi nedeniyle akut kolesistit veya bant içi absce kökenli sepsis ön tanıları olarak interne edilmiştir.

Chalasanı ve ark (3), toksik serum salisilat düzeyleri ( $33,5 - 67,6 \text{ mg/dl}$ ) saptanan ve SIRS bulguları gösteren dört adet kronik salisilat intoksikasyonu olgusunu rapor etmişlerdir. Bu olgularda vücut ısısı anormallikleri ( $35,5 - 39,8^\circ\text{C}$ ), nonkardiyojenik pulmoner ödem, miks asit-baz denge bozuklukları, dissemine intravasküler koagülasyon, ansefalopati ve hipotansiyon saptanmışlardır. Kronik salisilat intoksikasyonunun, infeksiyon odağı yokluğunda SIRS nedeni olabileceğini ve yaşamın erken tanı ve tedaviye bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Leatherman ve ark (4) kronik salisilat intoksikasyonunda sepsis benzeri sendromu tanımlamışlardır. Bildirdikleri beş olguda klinik ve laboratuvar bulgularının yüksek oranda sepsisi düşündürdüğünü ancak bakteriyolojik ve patolojik infeksiyon varlığını saptayamadıklarını belirtmişlerdir. Olgulardan sadece biri başvuru anında salisilat intoksikasyonu tanısı alabilmiş, diğerlerinde ateş, lökositoz, bant formunda artıma, düşük sistemik vasküler direnç, hipotansiyon, çoklu organ yetmezliği (ARDS, ensefalopati, böbrek yetmezliği, DIC) gibi bulgularla ilk tanı sepsis olmuştur. Bu seride salisilat intoksikasyonu 16 saat ile 10 gün

arasında saptanabilmiş ve çalışanlar sepsis sendromunda infeksiyon odağı saptanamadığında gizli salisilat intoksikasyonunun düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bu seride kronik salisilat intoksikasyonuna bağlı *pseudo-sepsis* sendromu tanısı aşağıdaki kriterler ile konmuştur:

1. Vücut ısısı  $> 38^{\circ}\text{C}$ ,
2. Periferik kan lökosit sayısı  $> 10 \times 10^9/\text{L}$ ,
3. Düşük sistemik vasküler direnç,
4. İki veya daha fazla organ yetmezliği,
5. Hastaneye gelişte serum salisilat düzeyi  $> 2,2$  mmol/l (1 mmol/l = 13,5 mg/dl ve gelişten 24 saat sonra  $> 1,5$  mmol/l),
6. Günlük salisilat kullanım öyküsü,
7. Sepsisi açıklayabilecek bakteriyolojik veya klinik bulgu olmaması. Bizim olgumuzdaki, hiperpreksi, vazopressor ajanlara refrakter hipotansiyon, çoklu organ yetmezliği, lökositoz ve serum salisilat düzeyi yüksekliği bulguları bu kriterlere uymaktadır (4).

Akut salisilat intoksikasyonunda prognoz, alınan salisilat dozuna ve kan salisilat düzeyine bağlıdır. Mortalite ve major morbidite düşüktür. Kronik salisilat intoksikasyonu ise genellikle yaşlı popülasyonda görülmektedir. Major morbidite ve mortalite ile birlikte dir. Sorunun ciddiyeti salisilat düzeyi ile sıkı ilişki içinde değildir (4).

Yaşla beraber azalan hepatik ve renal klirens nedeniyle, salisilatın terapötik dozlarda kullanılması metabolizmasını sature hale geirebilmektedir. Bu nedenle, ek salisilat dozu alındığında değişmeden idrarla atılması gereken miktar artmaktadır. Böbrek fonksiyonları azaldığında toksisite riski artmaktadır. Kronik intoksikasyon atipik olarak diyabetik ketoasidoz, deliryum, serebrovasküler olay, miyokardiyal infarktüs ve kalp yetmezliği gibi durumları taklit ederek tanıyı güçleştirebilir. Yaşlı olgularda nedeni belirsiz aktivite bozulmalarında kronik salisilat intoksikasyonu da anımsanmalı ve kan salisilat düzeyi tayin edilmelidir (5).

1820 olgunun acil servis kayıtlarını serum asetaminofen ve salisilat düzeyleri yönünden retrospektif olarak değerlendiren Sporer ve ark (6), 155 (%8,5) hastanın serum salisilat düzeyinin 1 mg/dl'nin üzer-

inde olduğunu bildirmişlerdir. Sadece 44 olguda salisilat kullanma anamnezinin belirlendiği bu seride tüm olgularda 20 mEq/L'nin üzerinde anyon açığı ve mental durum bozukluğu saptandığı bildirilmiştir.

Salisilat kullanım öyküsü olmayan olgumuzda SIRS ve çoklu organ yetmezliği tablosu olmasına karşın klinik ve mikrobiyolojik incelemelerde enfeksiyon odağı saptanamamıştır. AKGA ile saptanan normal anyon açıklı metabolik asidozun hipoalbuminemiye göre düzeltilmesi ile metabolik asidozun yüksek anyon açıklı olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu üzerine yüksek anyon açıklı metabolik asidoz nedenleri araştırılmış ve serum salisilat düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Anyon açığı, ölçülebilen major katyonlar ve anyonlar arasındaki matematiksel fark olarak tanımlanır normal değeri  $12 \pm 4$  mmol/L'dir ve metabolik asidozun etiyojisinin belirlenmesinde yol göstericidir. Yüksek anyon açıklı metabolik asidozun başlıca nedenleri; endojen non-volatil asit üretiminin artması (böbrek yetmezliği, ketoasidoz, laktik asidoz), toksik madde alımı (salisilat, metanol, etilen glükol) veya rabdomiyolizdir. Bikarbonatın gastrointestinal sistemden veya böbrekten kaybının artması, bikarbonatın fakir beslenme ise, normal anyon açıklı metabolik asidoza neden olur ve tipik olarak hiperkloremi ile birlikte seyredir. Anyon açığının büyük kısmını plazma albumini oluşturur (11mEq/l) (7,8). Hipoalbuminemi, anyon açığını azaltarak yüksek anyon açıklı metabolik asidozu maskeleyebilir. Bu nedenle saptanan anyon açığı serum albumin konsantrasyonuna göre aşağıdaki formülden yararlanılarak düzeltilmelidir.

**Düzeltilmiş Anyon Açığı = Saptanan Anyon Açığı + 2.5 ( normal albumin -saptanan albumin \* )**  
\*albumin (gr/dl) (9)

Salisilat intoksikasyonunda erken tanı ve tedavi önemlidir. Metabolik asidozda anyon açığı hesaplanması ve serum albumin düzeyine göre düzeltilmesi metabolik asidozun tipini ve tanıyı belirlemede değerli olup, sağaltımda gecikmeleri azaltabilir. Hekimler; özellikle yaşlı olgularda sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun ve çoklu organ yetmezliğinin nedeni açıklanamadığında salisilat intoksikasyonunu da anımsamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Chui PT. Anesthesia in a Patient with Undiagnosed Salicylate Poisoning Presenting as Intraabdominal Sepsis. *Journal of Clinical Anesthesia* 1999;11:251-253.
2. Bongard PS, Sue DY. *Critical Care Diagnosis and Treatment*. Second Edition. The McGraw-Hill Companies Lange Medical Book, USA 2002;852.
3. Chalasani N, Roman J, Jurado RL. Systemic inflammatory response syndrome caused by chronic salicylate intoxication. *South Med J* 1996;89:479-482.
4. Leatherman JW, Schmitz PG. Fever, Hyperdynamic Shock, and Multiple-System Organ Failure: A Pseudo-sepsis Syndrome Associated with Chronic Salicylate Intoxication. *Chest* 1991;100:1391-1396.
5. Durvas C, CusaekBJ. Salicylate intoxication in the elderly. Recognition and recommendations on how to prevent it. *Drugs Aging* 1992;2:20-34.
6. Sporer KA, Khayan BH. Acetaminophen and salicylate serum levels in patients with suicidal ingestion or altered mental status. *Am J Emerg Med* 1996;14:443-446.
7. Morgan GE, JR Maged S. Mikhail. *Clinical Anesthesiology*. Lange Medical Book, 1996;567.
8. Frederic S. Bongard, Daryl Y. Sue. *Critical Care Diagnosis and Treatment* First edition. Connecticut: Paramount Publishing, Business and Professional Group, Lange Medical Book, 1994; 333-338.
9. Figger J, Jabor A, Kazda A et al. Anion gap and hypoalbuminemia. *Critical Care Med* 1998 ;26:1807-1810.