

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ
ÇOCUK ACİL ÜNİTESİNE
SON YEDİ YILDA İLAÇ ZEHİRLENMESİ NEDENİ İLE
BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**HAZIRLAYAN
Dr. Kazım KUTLUTÜRK
ÇOCUK ACİL BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASLAN**

MALATYA-2016

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ
ÇOCUK ACİL ÜNİTESİNE
SON YEDİ YILDA İLAÇ ZEHİRLENMESİ NEDENİ İLE
BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**HAZIRLAYAN
Dr. KazımKUTLUTÜRK
ÇOCUK ACİL BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASLAN**

**Bu araştırma2016/121 protokol kodu ile klinik araştırmalar etik
kurulundan onay alınmıştır.**

MALATYA–2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda desteği olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe SELİMOĞLU'na, tezimin planlanması ve yürütölmesinin her aşamasında bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASLAN'a, tezimin İstatistik analizlerinde yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Saim YOLOĞLUNA'a Uzmanlık eğitimi süresince, büyük emeği olan değerli hocalarıma,asistanlık süresini birlikte geçirdiğim çalışma arkadaşlarıma,desteği için annem-babam başta olmak üzere aileme,hayatıma her konuda katkısı olan eşim Dr.Yeşim'e, hayat enerjim kızım Dora'ya teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. ETİYOLOJİ.....	4
2.4. SINIFLANDIRMA	7
2.5. ZEHİRLENME OLGULARINA YAKLAŞIM	7
2.5.1. Alınan zehrin cinsi nedir?.....	8
2.5.2. Zehir ne zaman alınmıştır?	9
2.5.3. Zehirli madde ne miktarda alınmıştır?	9
2.5.4. Zehir hangi yolla alınmıştır?	10
2.5.5. Çocuğun veya evdekilerin kullandığı bir ilaç var mıdır?.....	10
2.5.6. Zehirlenmeye ilişkin ne gibi yakınmalar vardır?.....	10
2.5.7. Zehirlenme fark edilince herhangi bir girişimde bulunulmuş mudur?	10
2.5.8. Çocuk ilk kez mi zehirleniyor?.....	10
2.5.9. Zehir kaza ile mi, cana kıyma amacıyla mı alınmış?.....	10
2.5.10. Zehirlenme meydana geldiğinde kardeşleri veya arkadaşları ile birlikte miymiş?.....	11
2.6. ZEHİRLENME TEDAVİSİNDE TEMEL İLKELER.....	14
2.6.1. Yaşamsal bulguların değerlendirilmesi.....	16
2.6.2. Henüz Emilmemiş Toksik Maddelerin Emiliminin Engellenmesi Yöntemleri	17
2.6.3. Emilmiş Toksik Madde Atılımının Hızlandırılması Yöntemleri.....	20
2.6.4. Antidot Uygulanması	30
2.7. Sık görülen ilaç zehirlenme türleri ve tedavileri.....	31
2.7.1. Asetaminofen (Parasetamol) Zehirlenmesi	31

2.7.2. Aspirin ve salisilat zehirlenmeleri	39
2.7.3. Antidepresanlarla Oluşan Zehirlenmeler	46
2.7.4. Kardiyovasküler sistem ilaçları ile olan zehirlenmeler.....	50
2.7.4.1 Beta blokerler.....	50
2.7.4.2 Kalsiyum kanal blokerleri	52
2.7.4.3 Digoksin zehirlenmesi.....	53
3. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM	55
3.1. Çalışma Protokolü	55
3.2. İstatistiksel Analiz.....	56
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇ.....	79
7.ÖZET.....	80
8.ABSTRACT.....	82
9.KAYNAKLAR.....	84

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Toksik Maddelerin Letal Dozlarına Göre Sınırlandırılmaları	3
Tablo 2: AAPCC 2014 kılavuzuna göre zehirlenmelerin sebepleri	5
Tablo 3: AAPCC 2014 kılavuzuna göre tüm yaş gruplarında ve 5 yaş altında en sık görülen zehirlenmelerin alt kategorileri(17)	6
Tablo 4: Zehirlenmeye yol açmayan maddeler	9
Tablo 5: 10 kg'a kadar bir tablet ya da bir kaşıkla bile zehirlenmeye yol açan maddeler	9
Tablo 6: Bazı belirtilere neden olabilen zehirlenme etkenleri	11
Tablo 7: Bazı bulgulara yol açan zehirlenme etkenleri	12
Tablo 8: Zehirlenmeye neden olan maddelerin fizik muayene bulguları	13
Tablo 9: Glasgow koma ölçeği	17
Tablo 10: Atılımın hızlandırılmasında kullanılan yöntemler	21
Tablo 11: Toksinlerin (ksenobiyotiklerin) eliminasyonunun potansiyel yöntemleri	21
Tablo 12: Ekstrakorporeal detoksifikasyon endikasyonları	22
Tablo 13: Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar	25
Tablo 14: Bazı ilaçlarla olan zehirlenmelerde hemodiyaliz veya hemoperfüzyon seçimi	25
Tablo 15: Diyaliz ve hemoperfüzyonla temizlenen ilaç ve kimyasal maddeler	26
Tablo 16: Hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve hemodiyafiltrasyonun özellikleri	27
Tablo 17: Plazmaferezin etkili olduğu zehirlenmeler	28
Tablo 18: Ekstrakorporal tekniklerin komplikasyonları	29
Tablo 19: Antidotlar ve kullanıldıkları zehirlenmeler	30
Tablo 20: Asetaminofenin toksisite oluşturması beklenen dozlar	32
Tablo 21: Asetaminofen toksisite riskini artıran faktörler	34
Tablo 22: Asetaminofen zehirlenmesinin ayırıcı tanısı	36
Tablo 23: Ensefalopatinin sınıflandırılması	36
Tablo 24: Aspirin zehirlenmesinin klinik belirtileri	42
Tablo 25: Aspirin zehirlenmesi akut alımlarda doz-şiddet ilişkisi	43
Tablo 26: Beta reseptör blokerlerinin eşik zehirlenme dozları	51
Tablo 27: Zehirlenme tanı kodları	55
Tablo 28: Vakaların yaş gruplarına göre demografik özellikleri	57
Tablo 29: Vakalarda kronik hastalık varlığı	58
Tablo 30: Vakaların ikamet yeri	59
Tablo 31: Vakaların başvuru yılı	59
Tablo 32: Vakaların başvuru mevsimi	60
Tablo 33: Olayın gerçekleştiği yer	61
Tablo 34: Vakaların başvuru saati	61
Tablo 35: Vakaların hastaneye başvuruya kadar geçen süreleri	62
Tablo 36: Vakaların ilk başvurdıkları merkezler	62
Tablo 37: Çoklu ilaç zehirlenmelerinde alınan ilaç türü sayısı	63
Tablo 38: Vakalar için ulusal zehir danışma merkezi (114) aranma durumu	63
Tablo 39: Vakalarda başvuruda zehirlenme bulgusu varlığı	63
Tablo 40: Başvuru anında mevcut semptom ve bulgular	64
Tablo 41: Analjezik / antienflamatuar / antipiretik kullanımı	64
Tablo 42: Bir veya daha fazla SSS ilacı alan kişi sayısı	65
Tablo 43: Kardiyovasküler sistem ilacı alımı	65
Tablo 44: Diğer ilaç alımları	66
Tablo 45: İlacın alım şekli	66
Tablo 46: Olayın gerçekleşme şekli	67

Tablo 47: İntihargirişimi ise kaçınıcı intihar girişimi olduğu.....	67
Tablo 48: Başvuru öncesinde başka merkezlerde yapılan işlemler	67
Tablo 49: İnönü Üniversitesi Çocuk Acil Ünitesinde yapılan işlemler.....	67
Tablo 50: İnönü Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Servisinde yapılan işlemler.....	68
Tablo 51: Laboratuvar tetkiki yapılan vaka sayısı	68
Tablo 52: Vakalarda saptanan hemogram parametreleri.....	68
Tablo 53: Vakalarda saptanan koagulasyon parametreleri.....	68
Tablo 54: Vakalarda saptanan biyokimyasal parametreler.....	69
Tablo 55: Kan gazında saptanan parametreler.....	70
Tablo 56: Vakalarda bakılan CRP düzeyleri	70
Tablo 57: Vakalarda bakılan kardiyak parametreler	70
Tablo 58: Tam idrar tetkikinde tespit edilen normal dışı bulgular	71



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Zehirlenme olgularına yaklaşım.....	15
Şekil 2: Parasetamolün normal ve yüksek dozlarda alındığında vücutta metabolizasyonu.	33
Şekil 3: Yaş ve cinsiyete göre vaka dağılım grafiği.....	58
Şekil 4: Yıllara göre ilaç zehirlenme vakası sayısı	60
Şekil 5: Vakaların başvuru mevsimi	60



SİMGE VE KISALTMALAR

AA	: Araşidonik asit
AACT	: American Academy of Clinical Toxicology
AAPCC	: American Association of Poison Control Centers, Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome, Akut Respiratuar Distres Sendromu
ASA	: Asetil salisilik asit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BLSS	: Bioartificial Liver Support System, Biyoartifisyel Karaciğer Destek Sistemi,
BUN	: Blood Urea Nitrogen, Kan Üre Nitrojeni
CAVH	: Continuous Arteriovenous Hemofiltration, Devamlı Arteriyovenöz Hemofiltrasyon
CAVHD	: Continuous Arteriovenous Hemodialysis, Devamlı Arteriyovenöz Hemodiyaliz
CK	: Kreatinin Kinaz
Cl	: Klor
CO	: Karbon Monoksit
CRP	: C Reaktif Protein
CVVH	: Continuous Venovenous Hemofiltration, Devamlı Venovenöz Hemofiltrasyon
CVVHD	: Continuous Venovenous Hemodialysis, Devamlı Venovenöz Hemodiyaliz,
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation, Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
ECCOR	: Ekstrakorporal CO ₂ uzaklaştırılması, extracorporeal CO ₂ removal
ECMO	: Extracorporeal Membrane Oxygenation, Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyogram

ELAD	: Extracorporeal Liver Asit Device, Ekstrakorporal Karaciğer Asit Cihazı
GKS	: Glaskow Koma Skalası
Hgb	: Hemoglobin
IM	: İntramuskuler, Kas İçi
IV	: İntravenöz, Damar İçi
K	: Potasyum
kg	: Kilogram
KTZ	: Kemoreseptör trigger zone, bulantı-kusma merkezi
M.Ö	: Milattan önce
MARS	: Moleculer Adsorbent Recirculating System, Molekül Absorbe Edici Resirkülasyon Sistemi
MELS	: Modular Extracorporeal Liver Support, Modüler Ekstrakorporal Karaciğer Desteği
Na	: Sodyum
NAS	: N-asetil Sistein
NSAİİ	: Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaç
O₂	: Oksijen
PG	: Prostaglandin
PT	: Protrombin Zamanı
SF	: Serum Fizyolojik
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TCA	: Trisiklik Antidepresan
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TxA₂	: Tromboksan A ₂
WBC	: Lökosit, Beyaz Kan Hücresi

1.GİRİŞ

Zehir ve zehirlenme, insanların var oluşundan bu yana önemini yitirmemiş kavramlardır. İlkçağlardan beri insan sağlığının bozulmasında hastalıklar kadar zehirlenmelerin de önemli rolü olmuştur. Zehir ve toksik madde sözcükleri eş anlamlıdır. 1573’de ünlü hekim Paracelsus’un “Her şey zehir olabilir, zehir olmayan bir şey yoktur, bir şeyi zehir yapan dozdur” sözleri günümüzde önemini yitirmemiştir(1). Bilinen ilk zehirler bitki özlerinden, hayvan venomlarından ve minerallerden elde edilmekteydi. Milattan önce 1500’lerde eski Mısır yazıtlarından olan Eber Papirüslerinde çok sayıda zehir tanımlanmıştır(2, 3).

Zehir; organizmaya girdiğinde kimyasal etkisiyle fizyolojik görevleri bozan ve miktarına göre canlıyı öldürebilen madde olarak tanımlanmıştır. Zehir ile organizmanın geçici veya sürekli olarak bozulmasına zehirlenme adı verilmektedir(4).

Gelişmiş endüstri ülkelerinde meydana gelen akut zehirlenmelerin sayısının, miyokard enfarktüsü sayısının yaklaşık iki katı olduğu belirtilmektedir(5).Gelişmiş ülkelerde kaza ve zehirlenmeler 1-14 yaş grubu ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır(6).

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde 1975–2008 yılları arası çocukluk çağı zehirlenmeleri üzerine yapılan dört retrospektif analizin dördünde de en sık zehirlenme sebebi ilaçlara bağlı olduğu bulunmuştur (7-9). Ülkemizde her yıl 150.000-200.000 akut zehirlenme olgusuna rastlanmaktadır; bunların %58,6’sına ilaçlar neden olmaktadır(5).Ülkemizde bildirilen zehirlenme etkenleri sıklık sırasına göre sıralandığında; ilk sırada insan ilaçları daha sonra tarım ilaçları ile böcek öldürücüler, ev içi kimyasalları, zehirli gazlar, bitki ve besinler, zehirli hayvan ısırıkları gelmektedir(10).

Özellikle 5 yaş altı çocuklarda rastlanan ve önemli bir ölüm ve sakatlık nedeni olan kaza sonucu zehirlenmeler, toplumsal zehirlenme olgularının istatistiksel

değerlendirilmesinde, önemli bir yer işgal etmektedir (%74,5) (11, 12). Çocuklarda ısı regülasyonunun iyi gelişmemiş olması, sıvı-elektrolit ve asid-baz dengelerinin hassas olması, ayrıca eliminasyonenzimlerinin yetersiz oluşu zehirlere maruz kalmalarda kolaylıkla zehirlenme belirtilerin meydana gelmesine neden olmaktadır. Küçük çocukların bulunduğu evlerde gerekli önlemlerin alınmaması, zehirlenme riskini artıran başlıca nedendir. Yapılan çalışmalarda çocuklardaki zehirlenme nedenlerinin başında (%80) rastgele bırakılan ilaçlar ve kimyasalları yemeleri gelmektedir(11).

Zehirlenme etkenleri ülkeden ülkeye, aynı ülkede bölgeden bölgeye, aynı bölgede yıllar ve mevsimler içinde değişebilmektedir. Günümüzde birçok ülkede toksikoloji merkezleri oluşturulmuştur. Bu merkezlerle acil servislerin koordine bir şekilde çalışmaları sonucunda çocukluk çağı zehirlenmelerinin tedavisinde başarılı sonuçlar alınmayabazlanmıştır. Ulusal zehir danışma merkezlerinin daha etkin hizmet verebilmesi için her bölgenin kendi zehirlenme durumu ve sonuçlarını düzenli aralıklarla bildirmesi önemlidir. Bu çalışmada son yedi yılda çocukluk çağı akut ilaç zehirlenmesi nedeni ile Doğu Anadolu Bölgesinde Malatya ili ve çevre illere hizmet veren merkezimiz çocuk acil ünitesine başvuran hastaların değerlendirilmesi, klinik özelliklerinin belirlenmesi, zehirlenmeyi kolaylaştıran risk faktörlerinin belirlenmesi ve alınacak önlemlerin vurgulanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Zehir; organizmaya girdiğinde kimyasal etkisiyle fizyolojik görevleri bozan ve miktarına göre canlıyı öldürebilen madde olarak tanımlanmıştır(4). Zehirlenme; ihmal veya dikkatsizlik sonucu, zehirli bitkiler, endüstriyel atık su, baca dumanı, uçucu toz, zirai mücadele ilaçları, sentetik ilaçlar ve kimyasal maddeleri ağızla almanın, solumanın, temas etmenin veya zehirli maddenin kana karışmasının ya da normal dozda toksik olmayan bir maddenin aşırı dozda alınmasının vücutta meydana getirdiği patolojik durum, intoksikasyon olarak tanımlanmıştır (4).

Tedavi amacıyla kullanılan ilaçların terapötik etkilerinin yanı sıra bazen organizmada önemli zararlara neden olabilen etkileri de bulunmaktadır. İlaçlar tedavi dozunun üzerinde alındıklarında zehir gibi etki etmektedirler. İlaçların ölüme neden olan miktarına “letal doz”, toksik etkilerin ortaya çıktığı miktarına ise “minimal toksik doz” adı verilmektedir. Tablo 1’de toksik maddelerin letal dozlarına göre sınıflandırılmaları gösterilmiştir (13).

Tablo 1: Toksik Maddelerin Letal Dozlarına Göre Sınırlandırılmaları

Toksisite derecesi	70 kg yetişkin insanda letal doz
1. Hemen hemen toksik değil	5 su bardağı dolusu
2. Az toksik	2.5-5 su bardağı dolusu
3. Orta derecede toksik	2 çorba kaşığı dolusu 2 su bardağı
4. Çok toksik	2 çay kaşığı dolusu 2 çorba kaşığı
5. Şiddetli toksik	7 damla- 1 çay kaşığı
6. Son derece toksik	Bir yudumluk (7 damladan az)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Zehirlenmeler hemen her yaşta görülebilmesine karşın, olguların büyük kısmını 5 yaş altındaki çocuklar oluşturur. Buna karşılık çocukluk yaş grubunda zehirlenmelere bağlı mortalite oranı erişkin yaş grubuna göre belirgin şekilde düşüktür (14, 15). Adolesan yaş grubu zehirlenmeleri ise daha çok istemli olarak, kızlarda daha fazla ve birden çok maddenin alınması ile meydana gelmektedir (16).

Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliğinin (AAPCC) 2014 yılındaki raporuna göre zehirlenmelerin %61.28'i çocukluk yaş grubunda (%47.66'sı 5 yaş altı, %6.1'i 6-12 yaş grubunda, %7.32'si 13-19 yaş grubunda, %0.2 bilinmeyen), %38.1'i erişkin yaş grubunda, %0.62'si bilinmeyen/belirtilmemiş yaş grubunda görülmektedir(17). Bu rapora göre; zehirlenmelerin kız ve erkek çocukta görülme sıklığı yaklaşık olarak birbirine eşit iken 5 yaş altı ve 6-12 yaş grubu zehirlenmelerin erkek çocuklarda, 13-19 yaş grubu çocuklardaki zehirlenmelerin ise kız çocuklarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir(17). Zehirlenmelerin çocukluk çağında daha sık görülmesine karşın total ölümlerin sadece %7.7'si 0-19 yaş grubunda görülmektedir.

1997 yılında Türkiye'nin her bölgesinden 38 sağlık kuruluşunun verilerine dayanarak yapılan bir araştırmada 5077 çocuk zehirlenme vakası irdelenmiştir. Bu çalışmada, zehirlenme vakaları toplam acil başvurularının % 0,9'unu kapsayıp, % 54,7' ü erkek, % 45,3'ü kadın olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada Türkiye genelinde zehirlenme nedenleri; % 43,4 ilaçlar, % 21,8 besin ve bitkiler, % 8,5 insektisitler ve pestisitler, % 8 CO, % 7,2 temizlik maddeleri, % 5,4 hidrokarbon ve % 5,7 nedeni bilinmeyenler şeklinde sıralanmıştır. Bu çalışmada kabaca ülkemizin zehirlenme haritası çıkarılmıştır. Buna göre; ilaç zehirlenmeleri en yüksek oranda Karadeniz Bölgesi'nde (%70), Ege ve Marmara Bölgeleri' nde analjezik ya da antipiretiklerle zehirlenmeler en çok görülmüştür. Diğer bölgelerde sinir sistemine etki eden ilaçlarla zehirlenmeler daha fazla görülmüştür. CO zehirlenmesi en yüksek oranda Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde (% 27,8), insektisit ve pestisit zehirlenmeleri ise Akdeniz Bölgesi'nde (% 22) gözlenmiştir(18).

2.3. ETİYOLOJİ

Türkiye genelinde en sık görülen zehirlenme etkenleri arasında ilk beş sırayı beşeri ilaçlar, tarım ilaçları ve böcek öldürücüler, ev içi kimyasal temizlik malzemeleri

ve zehirli gazlar almaktadır. Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi (DEÜ-İZBM) 2007 yılı analizleri incelendiğinde de; maruziyet sebebi, %72,5 oranında ilaçlar olarak rapor edilmiştir (19). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bölgesel farklılıklar gözlenmekle birlikte demografik özellikler açısından kadın cinsiyet ile genç yaş, etiyolojik etken olarak öz kıyım ön plana çıkmaktadır(20, 21).Çocukluk çağında gerçekleşen akut zehirlenme olgularının epidemiyolojisi ülkemizde de yetişkinlere göre farklılık göstermektedir. Çocukacil ünitesine başvurular arasında, akut zehirlenme olguları, trafik kazası, düşme ve yanıklardan sonra 4. sırada yer almaktadır ve kaza eseri olan zehirlenmeler ön plandadır(19).Çocuklardaki zehirlenmelere bağlı ölüm oranları için %0,3 ile %8,6 arasında değişken rakamlar bildirilmiştir(22, 23).

Tablo 2’de AAPCC’nin 2014 yılındaki raporuna göre zehirlenmelerin sebepleri gösterilmiştir. Buna göre zehirlenmelerin %79.4’lük kısmı istenmeyen nedenler sonucunda meydana gelmektedir (17).

Tablo 2: AAPCC 2014 kılavuzuna göre zehirlenmelerin sebepleri

Sebepler	Yüzde %
İstenmeyen	Genel
	Yanlış tedavi
	Yanlış kullanım
	Çevresel
	Böcek ısırığı
	Mesleki
	Gıda zehirlenmesi
	Bilinmeyen
	Ara toplam
İsteyerek	İntihar girişimi
	Yanlış kullanım
	Aşırı kullanım
	Bilinmeyen
	Ara toplam
Yan etki	İlaç
	Diğer
	Yiyecek
	Ara toplam
Bilinmeyen	
Diğer	
Toplam	

Türkiye’de en sık görülen akut zehirlenme etkenleri sırasıyla, ilaçlar (analjezik, antidepresan, antihistaminik, antihipertansif, anti epileptik vb.), tarım ilaçları ve böcek öldürücüler (organofosfatlı, karbamatlı, piretrin grubu vb.), ev içi kimyasallar (çamaşır suyu, lavabo açıcı, kireç çözücüler, deterjanlar, naftalin vb.), zehirli gazlar (karbon

monoksit, boğucu gazlar), diğer kimyasallar, bitki ve besinler (mantarlar, salon bitkileri, balık, delibal, kayısı çekirdeği, vb.) ve zehirli hayvan ısırma ve sokmaları (akrep, yılan, örümcek, arı vb.)’dır (24).

Tablo 3’de tüm yaş gruplarında ve 5 yaş altında en sık görülen zehirlenmelerin alt kategorileri gösterilmiştir (17). En sık görülen zehirlenmeler tüm yaşlarda analjezikler (%11.3), 5 yaş ve altında ise kozmetikler ve kişisel bakım ürünleri ile meydana gelmektedir. Sedatifler/hipnotikler/antipsikotikler ile zehirlenme vakaları son yıllarda hızla artış göstermiştir (17).

Tablo 3: AAPCC 2014 klavuzuna göre tüm yaş gruplarında ve 5 yaş altında en sık görülen zehirlenmelerin alt kategorileri(17)

Zehirlenme alt kategorileri	Tüm yaşlar Yüzde %	5 yaş ve altı Yüzde %
Analjezikler	11.29	9.34
Kozmetikler ve kişisel bakım ürünleri	7.73	14.01
Ev temizlik ürünleri	7.68	11.00
Sedatif/Hipnotik/Antipsikotikler	5.85	1.03
Antidepresanlar	4.36	1.01
Antihistaminikler	4.01	4.27
Kardiyovasküler ilaçlar	3.96	2.05
Yabancı cisim veya oyuncaklar	3.87	6.71
Pestisidler	3.22	3.27
Topikal ürünler	3.21	5.78
Alkol	2.66	11.08
Vitaminler	2.56	4.49
Uyarıcı maddeler	2.32	-
Antikonvülzanlar	2.20	-
Hormon ve hormon antagonistleri	2.20	1.81
Antimikrobiyaller	2.20	2.44
Isırıklar	2.13	-
Gastrointestinal ürünler	1.88	2.65
Bitkiler	1.74	2.60
Diyet takviyeleri	1.65	2.57
Kimyasallar	1.51	0.90
Buhar ve gazlar	1.32	-
Hidrokarbonlar	1.24	0.89
Diğer/bilinmeyen	1.24	1.27
Soğuk algınlığı ve öksürük preparatları	-	2.22
Sanat malzemeleri, ofis ürünleri	-	1.94
Elektrolit ve mineraller	-	1.73
Nikotin/sigara/tütün mamülleri	-	0.98
Koku önleyiciler	-	1.73

2.4. SINIFLANDIRMA

Zehirlenmeler zehire maruz kalma süresine göre iki gruba ayrılır(25, 26):

- 1. Akut zehirlenmeler:** Toksik maddeye maruz kalma süresi 24 saatten azdır, belirtiler kısa süre içinde gelişir. Bu grupta ölüm riski yüksek olduğundan acil müdahale gerekir.
- 2. Kronik zehirlenmeler:** Uzun süreli olarak düşük dozlarda toksik maddeyle temas edilmesi halinde oluşur.

Vücuda giriş yollarına göre ise zehirlenmeler dört gruba ayrılır(25, 26):

- 1. Gastrointestinal sistemden alınan maddelerle olan zehirlenmeler:** En sık (%75) görülen zehirlenmelerdir. İlaçlar, temizleyici ve parlatici maddeler, petrol ürünleri, kozmetikler, pestisitler, bitkiler ve ağır metallerle olan zehirlenmeler bu grupta yer alır.
- 2. Solunum yolundan alınan maddelerle olan zehirlenmeler:** Karbon monoksit (CO), aseton, metil alkol, naftalin, civa, anilin, toluen gibi buharlaşabilen maddelerle olan zehirlenmelerdir.
- 3. Deri ve mukoza aracılığıyla alınan maddelerle olan zehirlenmeler:** %6 oranında görülür. Anilin boyaları, borik asit, topikal antihistaminikler ve anestetikler, organik fosfatlar deriden, efedrin ve dekstroamfetamin ise mukozalardan kolaylıkla emilirler.
- 4. Parenteral yolla (intravenöz veya intramüsküler) alınan maddelerle olan zehirlenmeler:** Daha nadir görülen zehirlenme yollarıdır.

2.5. ZEHİRLENME OLGULARINA YAKLAŞIM

Çocuklar bazen zehirli bir madde ya da ilaç aldıkları açıkça belirtilerek, bazen suçluluk duygusu ile böyle bir maddenin alındığı gizlenerek, bazen de zehirli bir madde alındığı getirenler tarafından da gerçekten farkedilmeyerek hekime başvururlar(27). Her durumda hekime düşen görev onun bir zehirlenme etkeni ile karşılaşp karşılaşmadığını belirlemek ve yaşamını kurtarmak için yapılabilecek her şeyi en hızlı biçimde gerçekleştirmektir(27).

Zehirlenme şüphesi olan hastalar bazen yaşamı tehdit eden ciddi bulgularla başvururlar. Hasta getirildiğinde bilinci kapalı, solunum ve dolaşım işlevleri ciddi biçimde bozuk ise çoğu kez kesin bir tanı bile koymadan yaşamsal bulguların düzeltilmesi çalışmalarına başlanır (27). Hava yolu açılır, solunum yetmezliği varsa maske yardımıyla ya da entübe edilerek solutulur, gerekirse ventilatöre bağlanır. Oksijen verilir. Bir yandan damar yolu açılır, komadaki hastaya % 20'lik dekstroz 2,4

ml/kg damar içine verilir. Konvulziyon varsa Diazepam ya da Midazolam 0,1-0,2 mg/kg, en çok 10 mg. damar yolu ile verilir. Fenitoin 15-20mg/kg 25-30 dk'lık ya da Fenobarbital 5-6mg/kg 8-10dk'lık yavaş infüzyon ile tek başlarına ya da yukarıdaki seçeneklere ek olarak verilebilir. Yapılabiliyorsa monitorize edilir. Bradikardi, hipotansiyon, asidoz varsa tedavi edilir. Ventrikül aritmisi varsa yeniden canlandırma girişimi uygulanır. Ventrikül fibrilasyonu varsa defibrilasyon yapılır. Hipotermi varsa ısıtılır. Bu yaklaşımların biri ya da bir kaçı uygulanarak hasta yaşama döndürüldükten sonra zehirlenmenin tanısı konur ve özgül tedavi girişimlerine başlanır. Neyse ki hastaların çoğuna bu acil girişimlerin uygulanması gerekmez, çocuk getirildiğinde iyi durumdadır, zehrin bulaştığından kuşulanılmaktadır, tanı ve sağaltım girişimleri için zaman vardır (27).

Zehirlenme etkeni belli, öykü açık ve net ise tanı koymak daha kolay olmaktadır ancak çoğu zaman öykü ve klinik bulgular birden çok sistemi ilgilendirmektedir ve tanı koymak güçleşmektedir. Hiç bir hastalığa uymayan bir takım ipuçları yakalayan hekimin aklına zehirlenme olasılığı gelmelidir. İyi bir öykü almak ve fizik muayene yapmak tanının en önemli basamağını oluşturmaktadır. Hastadan öykü alırken empati kurmak ve hasta ya da hasta yakınlarının suçluluk, pişmanlık, kaygı, korku, belirsizlik gibi duygularının baskısına karşın bizimle işbirliğini yapmalarını sağlamak gerekmektedir. Hastanın yaşına ve içinde bulunduğu koşullara göre onunla konuşup öykü almayı başarmak bir erdemdir. Sorularda yönlendirme yapılmamalı ve açık uçlu sorular sorulmalıdır. Hastaya suçlayıcı davranılmamalı, güven verilmeli ve gizliliğe önem gösterilmelidir.

Zehirlenme şüphesi olan hastaya sorulacak 10 altın soru vardır (28).

2.5.1. Alınan zehrin cinsi nedir?

Alınan zehrin cinsini bilmek çok önemlidir. Tablo 4'de zehirlenmeye yol açmayan maddeler verilmiştir(3).

Tablo 4: Zehirlenmeye yol açmayan maddeler

Banyo köpüğü	Ruj	Mum boya
Tıraş kremi	Toprak	Mürekkep
Ev hayvanlarının yiyecekleri	Tebeşir	Kurşun kalem
Elde yıkama deterjanları	Su bazlı boyalar	Kola
Silika jel (nem giderici)	Beyaz tutkal	Yerel antibiyotikli ve antifungal ve steroidli kremler
Şampuan	Oyun hamuru	
Deodorant	Pişik kremleri ve yağları	
Antiasitler (magnezyum ve sodyum bikarbonat içermeyen)		Dış macunu

2.5.2. Zehir ne zaman alınmıştır?

Zehrin alınma süresine göre mide yıkama veya aktif kömür yöntemleri arasında seçim yapılabilir. Yine zehrin alınma zamanı emilim süresi hakkında bilgi sağlar. Zehrin alımından çok sonra yapılan başvurularda istismar ve ihmali de akılda bulundurmak gerekmektedir(3).

2.5.3. Zehirli madde ne miktarda alınmıştır?

Aileler çoğu zaman maruz kalınan zehrin önceki miktarını bilmedikleri için özellikle ilaç intoksikasyonlarında kaç adet ve ya kaç kaşık ilaç içtiği kestirilememektedir. Tahmin edilemeyen durumlarda hepsini içtiği varsayılır. Tablo 5’de çok düşük dozda alınsa dahi zehirlenmeye neden olan maddeler gösterilmiştir(29).

Tablo 5: 10 kg’a kadar bir tablet ya da bir kaşıkla bile zehirlenmeye yol açan maddeler

Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, imipramin, desimipramin)	Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, verapamil, diltiazem)
Antipsikotikler (loksapin, tiyoridazin, klorpromazin)	Metil salisilat
Sıtma ilaçları (klorakin, hidroksiklorakin, kinin)	Teofilin
Anti aritmikler (kinidin, disopramid, prokainamid, flekainid)	Narkotikler (kodein, hidrokodein, metadon, morfin)
Kafur	Oral hipoglisemikler (klorpropamid, glibenklamid, glipizid) Podofilin

2.5.4. Zehir hangi yolla alınmıştır?

Zehir ağızdan alınma yoluyla, ciltten, göze bulaşmasıyla, hayvanın sokmasıyla, solunmayla, kan yolu gibi birçok yolla olabilir. Zehirin alınma şeklini bilmek zehri uzaklaştırma şeklimiz için belirleyici olacağı için önem arz etmektedir(27).

2.5.5. Çocuğun veya evdekilerin kullandığı bir ilaç var mıdır?

Hastalığı nedeniyle aldığı bir ilaç yüksek dozda alınmış ve zehirlenmiş olabilir, evde kolayca ulaşabileceği ilaçları almış olabilir, zaten kullanmakta olduğu bir ilaç bu zehirle etkileşebilir, önceden var olan hastalığı (karaciğer, böbrek, sinir sistemi, vb.) aldığı zehirlenme etkeninin bedenden atılmasını olumsuz etkileyebilir (27, 28).

2.5.6. Zehirlenmeye ilişkin ne gibi yakınmalar vardır?

Zehirlenmeye ilişkin birçokspesifik ve nonspesifik bulgular olabilir. Tablo 6’da bazı belirtilere yol açan zehirlenme etkenleri sıralanmıştır.

2.5.7. Zehirlenme fark edilince herhangi bir girişimde bulunulmuş mudur?

Zehirlenmelerde hastanın evde kusturulup kusturulmadığı, daha önceden başka bir sağlık kuruluşuna başvurup başvurmadığı, başvurduysa orada yapılan işlemler, hastanın transportu sırasında yolda yapılan işlemler ayrıntılı sorgulanmalıdır.

2.5.8. Çocuk ilk kez mi zehirleniyor?

Çok sayıda zehirlenme öyküsü varsa ihmal, istismar, aile içi sorunlar, ergen ve gençlerde ısrarlı öz kıyım girişimi ya da madde bağımlılığı göz önüne alınmalıdır (27).

2.5.9. Zehir kaza ile mi, cana kıyma amacıyla mı alınmış?

Kaza ile alınmışsa ev ve trafik kazaları konusunda çocuğun yaşına uygun eğitim verilmesi, öz kıyım amacıyla alınmışsa psikolojik değerlendirme ve destek gerekir (27).

Tablo 6: Bazı belirtilere neden olabilen zehirlenme etkenleri

Solunum baskılanması Barbitüratlar Trisiklik antidepresanlar Sedatif hipnotikler Nöromusküler blokörler Etanol ve diğer alkoller Karbonmonoksit Botulinum toksini Organofosfatlı ve karbamatlı böcek öldürücüler Hidrokarbonlar Yılan zehiri Opiyatlar (özellikle genç hastada)	Konvülsiyon Antidepresanlar Antihistaminikler Hipoglisemikler Etanol ve diğer alkoller Hidrokarbonlar Karbonmonoksit Kurşun Organofosfatlar Salisilatlar Opiyatlar (özellikle genç hastada)
Terleme Organofosfatlar Mantarlar (muskarinik) Alkoller Hipoglisemik ilaçlar Salisilatlar Yılan zehiri Kokain	Takipne Barbitüratlar (erken dönemde) Etanol ve diğer alkoller Hidrokarbonlar Karbonmonoksit Salisilatlar
Kusma Besin zehirlenmesi Alkoller Kalp glikozidleri Yakıcı, aşındırıcı maddeler Organofosfatlar Salisilatlar	Tükrükte artma Yakıcı, aşındırıcı maddeler Organofosfatlar Mantarlar (muskarinik) Kurşun Civa
Baş ağrısı Karbonmonoksit Kurşun	Karın ağrısı Besin zehirlenmesi Mantarlar Kurşun Organofosfatlar Demir

2.5.10. Zehirlenme meydana geldiğinde kardeşleri veya arkadaşları ile birlikte miymiş?

Başkaları ile birlikte ise onların da zehirlenmiş olma olasılıkları vardır. Diğer çocukları da zehirlenme yönünden değerlendirmek gerekecektir. Aile zehirlenme belirtileri erken çıkmış olan çocukla uğraşırken diğerleri kaybedilebilir (27, 28).

Hasta zehirlenme nedeniyle başvurduğunda durumun aciliyeti nedeniyle genellikle öyküsü alınırken bir taraftan da hastanın fizik muayenesi yapılır. Önce yaşamsal bulguları değerlendirilen hastanın ayrıntılı sistemik muayenesi yapılır. Tablo 7 ve 8’de zehirlenmelere ait fizik muayene bulguları verilmiştir (24, 27, 28, 30).

Tablo 7: Bazı bulgulara yol açan zehirlenme etkenleri

Taşikardi Antihistaminikler Atropin ve antikolinerjikler Trisiklik antidepresanlar Mantar Karbonmonoksit Salisilatlar Tiroid ilaçları Etanol Kokain	Bradikardi Organofosfatlı ve Karbamatlı böcek öldürücüler Kalp glikozidleri Beta blokörler Trisiklik antidepresanlar Opiyatlar, Kalsiyum kanal blokörleri Karbamazepin Antiarritmikler
Koma Antikolinerjikler Antihistaminikler Barbitüratlar Salisilatlar Trisiklik antidepresanlar Etanol ve diğer alkoller Opiyatlar Karbonmonoksit Hipoglisemikler	Akciğer ödemi Hidrokarbonlar Beta blokerler İrritan gazlar Opiyatlar Organofosfatlar Salisilatlar Mantarlar Trisiklik antidepresanlar Metal buharları
Hipertansiyon Antihistaminikler Atropin Trisiklik antidepresanlar Organofosfatlı böcek öldürücüler Kokain Kurşun Tiroid ilaçları	Hipotansiyon Amatoksin içeren mantarlar Yılan zehiri Sedatif hipnotikler Beta 2 agonistler Trisiklik antidepresanlar Antihipertansifler Opiyatlar Beta blokörler Barbitüratlar Kalsiyum kanal blokörleri Organofosfatlı ve karbamatlı böcek öldürücüler Demir
Aritmi Trisiklik antidepresanlar, Kalp glikozidleri, Florür Organofosfatlı böcek öldürücüler	
Hipertermi Trisiklik antidepresanlar Antikolinerjikler Karbonmonoksit Kokain Salisilatlar Tiroid ilaçları	Hipotermi Trisiklik antidepresanlar Hipoglisemikler Etanol Karbonmonoksit Opiyatlar
Miyozis Mantarlar (muskarinik) Organofosfatlar Opiyatlar	Midriyazis Antikolinerjikler Antihistaminikler Barbitüratlar Botulinum toksini Trisiklik antidepresanlar Kokain

Tablo 8: Zehirlenmeye neden olan maddelerin fizik muayene bulguları

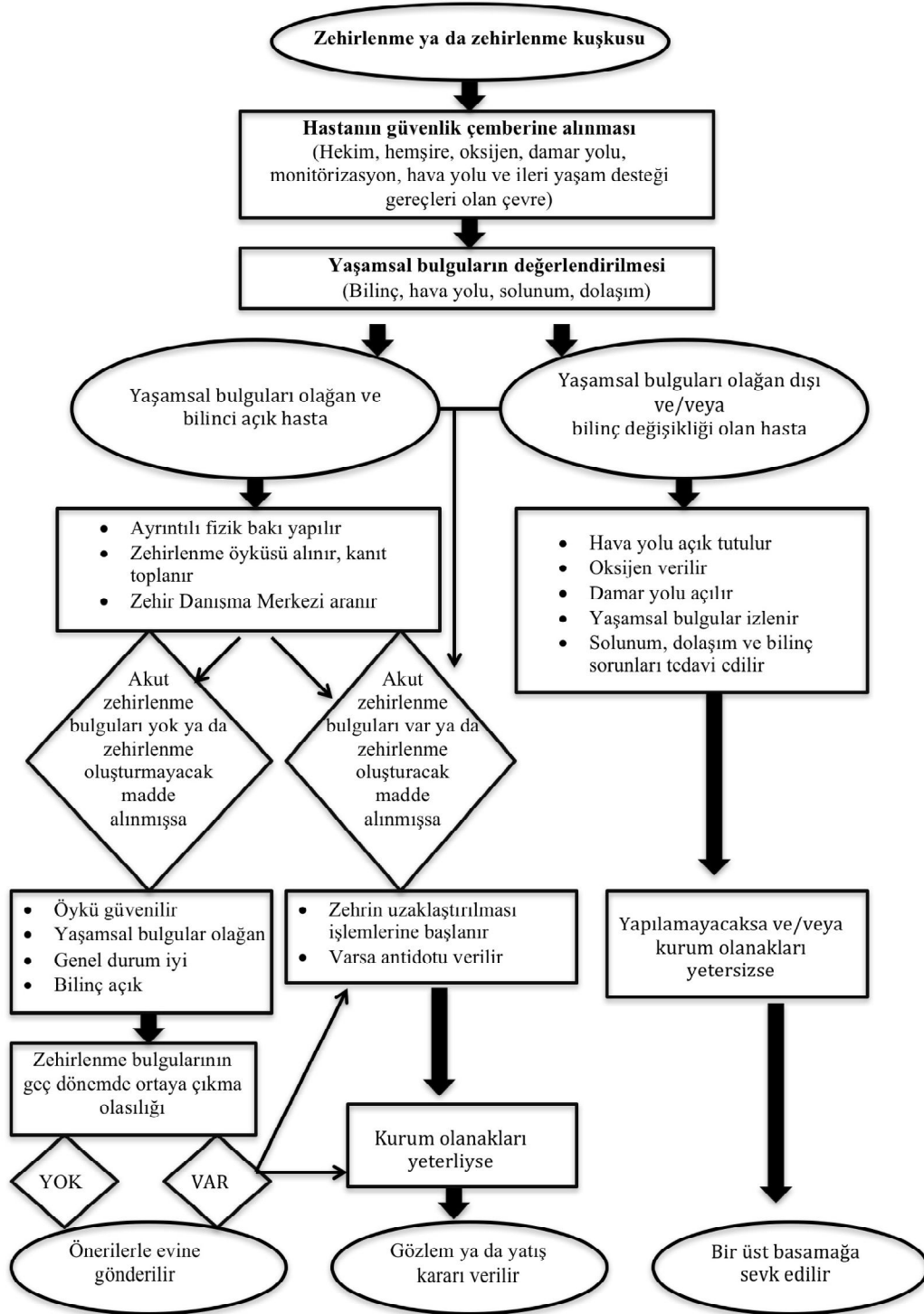
Fizik muayene bulgusu	Zehirlenmeye neden olan toksik madde
1.Koku	
Armut	Kloral hidrat, paraldehid
Acı badem	Siyanür
Sarımsak	Arsenik, organofosfatlı böcek öldürücüler, talyum
Çürük yumurta	Hidrojen sülfür
Çam	Metil salisilat
2. Oküler bulgular	
Miyozis	Narkotikler, organofosfatlar, klonidin, fenotiyazinler, barbitüratlar (geç)
Nistagmus	Fenitoin, barbitüratlar, etanol, CO
Midriazis	Atropin, etanol, kokain, amfetaminler, trisiklik antidepresanlar, CO
Lakrimasyon	Organofosfatlar, iritan gaz ya da buharlar
3. Deri bulguları	
Kuru, sıcak deri	Antikolinerjik ajanlar, botulinum toksin
Terleme	Organofosfatlar, aspirin, nitratlar, kokain
Saç dökülmesi	Talyum, arsenik, kurşun, civa
Eritem	Borik asit, civa, antikolinerjikler
4.Oral bulgular	
Salivasyon	Organofosfatlar, aspirin, korozivler, striknin
Ağız kuruluğu	Amfetamin, antikolinerjikler, antihistaminikler
Yanıklar	Korozifler, oksalat içeren bitkiler
5. Bağırsak bulguları	
Diyare	Arsenik, demir, borik asit
Konstipasyon	Kurşun, narkotikler, botulinum toksin
6. Kardiyak bulgular	
Taşikardi	Atropin, aspirin, amfetamin, digitalis, kokain, siklik antidepresanlar, teofilin
Bradikardi	Digitalis, betablokerler, narkotikler, klonidin, kalsiyum kanal blokerleri, organofosfatlar
Hipertansiyon	Amfetamin, kokain, fensiklidin
7.Solunum bulguları	
Solunum Baskılanması	Alkol, barbitürat, narkotikler, amfetamin, aspirin, etil glikol
Takipne	CO, siyanür
8.Merkezi sinir sistemi bulguları	
Ataksi	Alkol, antidepresanlar, barbitüratlar, antikolinerjikler, narkotikler, fenitoin
Koma	Sedatif-Narkotik-Barbitürat, fensiklidin, organofosfat, siyanür, CO, aspirin

Zehirlenmelerde laboratuvar incelemeleri zehirlenmelerin şiddetinin saptanmasına yardımcı oldukları gibi sağaltımın yönlendirilmesinde de yararlı olurlar. Zehirlenmelerde özgül ve özgül olmayan laboratuvar yöntemleri kullanılır. Özgül olmayan laboratuvar yöntemleri arasında EKG, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri, kan gazı ölçümü, idrarda miyogloblin, kan şekeri ölçümü, PT ve aPTT gibi koagülasyon tetkikleri, karın grafi, akciğer grafisi sayılabilir (6, 27). Özgül yöntemler arasında salisilat, parasetamol, anti epileptikler, sedatif, hipnotikler, barbitüratlar, antidepresanlar, kalp glikozitleri, demir, etanol, metanol, arsenik, kurşun,

civa zehirlenmelerinde serumda ilaç veya madde düzeyi ölçümü, organofosfat zehirlenmelerinde serum pseudokolinesteraz aktivitesi, karbonmonoksit zehirlenmesinde serum karboksihemoglobin düzeyi, esrar kokain eroïn kullanımında idrarda madde varlığı, Clostridium Botulinum ile olan zehirlenmede serum ve dışkıda toksin bakılması, S. Aureus ve Salmonellaya bağlı zehirlenmelerde dışkı ve kusmuk kültüründe üreme sayılabilir (27).

2.6. ZEHİRLENME TEDAVİSİNDE TEMEL İLKELER

Şekil 1’de zehirlenme olgularına yaklaşım algoritması gösterilmiştir(24). Zehirlenme kuşkusı olan hasta güvenlik çemberine alındıktan sonra yaşamsal bulguları değerlendirilir. Ayrıntılı fizik muayenesi yapılan ve zehirlenme öyküsü alınan hasta için zehir danışma merkezi aranır. Adli kayıt tutulur. Hastanın ilk müdahalesinden gerekli tedavileri yapıldıktan sonra eve taburculuğuna, gözlem veya yatış kararına ya da bir üst basamağa sevk olup olmayacağına karar verilir.



Şekil 1: Zehirlenme olgularına yaklaşım

2.6.1. Yaşamsal bulguların değerlendirilmesi

Zehirlenmeyle başvuran hastanın yaşamsal bulgularının değerlendirilmesi hava yolu, solunum ve dolaşım değerlendirmesi olmak üzere üç aşamalıdır (24).

2.6.1.1. Hava yolu

- Travma kuşkusu varsa boyunluk takılır, omurga korunmaya çalışılır.
- Hava yolu açılır (Travma kuşkusu varsa baş geriye itilmemelidir).
 - a. Baş koklama durumuna getirilir (baş geriye, çene yukarıya).
 - b. Çene öne-yukarı kaldırılır ve ağız açılır.
 - c. Hava yolundaki yabancı maddeler temizlenir (Parmakla ya da Magill pensi ile çıkarılır, aspire edilir).
 - d. Burun ya da ağızdan hava yolu yerleştirilir.
 - e. Endotrakeal entübasyon uygulanır.

2.6.1.2. Solunum

- Oksijen verilir (olabilirse maskeyle ≥ 6 L/ dk.)
- Solunum yetmezliği, hipoksi ve bronkospazm varsa tedavi edilir.

2.6.1.3. Dolaşım

- Kan basıncı, nabız ve ritim değerlendirilir.
- Kardiyak izlem yapılır.
- Damar yolu açılır.
- Kan örneği alınır.
- Ven yoluyla sıvı verilmeye başlanır (Serum fizyolojik, laktatlı ringer vb.).
- İdrar sondası takılır.

Bilinç Durumunun Değerlendirilmesi: USAY (Uyanık, Sözlü uyarana yanıt var.

Ağrılı uyarana yanıt var, Yanıt yok) ya da daha büyük hastalarda tablo 9’da gösterilen Glasgow Koma Ölçeği ile değerlendirilir.

Hastalar fizik muayenede saptanan bulgular doğrultusunda tedavi edilir.

Solunum yetmezliği olan hastalara balon-valf-maske yardımıyla ya da entübe edilerek desteklenir, gerekirse ventilatöre bağlanır. Hipokside olan hastaya oksijen verilir, gerekirse entübe edilir ve solutulur. Bronkospazm varsa β_2 agonisti bronko

dilatörler (Salbutamol) çocukta nebulizatörle (0,10-0,15mg/kg, en çok 2,5 mg. gerektikçe yinelenerek) verilir(24).

Tablo 9: Glasgow koma ölçeği

Glasgow Koma Ölçeği					
Göz Açma (E)	Sözel Yanıt (V)	Motor Yanıt (M)	Göz Açma (E)	Sözel Yanıt (V)	Motor Yanıt (M)
4: Kendisi açık	5: Anlamlı, doğru yanıt	6: Emirlerle uyma	4: Kendisi açık	5: Uyumlu, sosyal iletişim kurma	6: Kendiliğinden hareket edebilme
3: Sözle açma	4: Anlamlı, dalgın yanıt	5: Ağrıyan yerini gösterebilme	3: Sözle açma	4: Anlamlı dalgın yanıt	5: Ağrıyan yerini gösterebilme
2: Ağrıyla açma	3: Anlamsız yanıt	4: Ağrıyla geri çekilme	2: Ağrıyla açma	3: Anlamsız yanıt	4: Ağrıyla geri çekilme
1: Yanıt yok	2: Anlamsız sesler	3: Üst ekstremité fleksiyonu, alt ekstremité ekstansiyonu	1: Yanıt yok	2: Anlamsız sesler, saldırganlık	3: Üst ekstremité fleksiyonu, alt ekstremité ekstansiyonu
	1: Yanıt yok	2: Üst ve alt ekstremitéde ekstansiyon		1: Yanıt yok	2: Üst ve alt ekstremitéde ekstansiyon
		1: Yanıt yok			1: Yanıt yok

2.6.2. Henüz Emilmemiş Toksik Maddelerin Emiliminin Engellenmesi Yöntemleri

Zehirlenme etmeni hastanın derisine bulaşmışsa hastanın tüm giysileri çıkartılır. Tırnak içleri, saçlar, göbek dahil olmak üzere tüm vücudu basınçlı olmayan su ve sabun ile en az 30 dakika yıkanır(24).

Göze bulaşmışsa hastanın varsa kontakt lensleri çıkartılır ve her iki göz için birer litre serum fizyolojik veya su ile en az 20 dakika yıkanır. Kornea zedelenmesi şüphesi olduğunda göz açık bırakılarak hasta göz hastalıkları uzmanına konsülte edilir(24).

Solunum yoluyla bulaşan zehirlenmeler durumunda hasta ortamdan uzaklaştırılır ve hastaya oksijen tedavisi başlanır. İlerleyici hava yolu tıkanıklığı varsa erken dönemde entübasyon düşünülür(24).

Ağız yoluyla alınmışsa; kusma, mide yıkanması, aktif kömür, katartik, tüm bağırsak yıkanması yöntemleri kullanılabilir(24).

2.6.2.1. Kusturma

Zehirlenmenin erken dönemlerinde kusturma yapılması toksik maddenin uzaklaştırılması için etkin bir yöntemdir. 1980’li yıllarda ipeka şurubu kusturma amaçlı sık kullanılmaktayken günümüzde kullanılmamaktadır(24).

Hastanın bilinci kapalıysa, öğürme refleksi kaybolmuşsa, hasta konvulziyon geçiriyorsa ya da yakın zamanda konvulziyon geçirmesine yol açacak bir zehir almışsa, altı aydan küçük bir bebekse, zehirle birlikte keskin kenarlı ve sert cisimler de yutulmuşsa, kostik korozif madde içilmişse, ağızdan antidot kullanımı gerekiyorsa kusturma sakıncalıdır(24).

Bilinç kapalılığı, kostik madde alımı, hematemez ve konvülsiyon durumlarında kontrendikedir. Altı aydan küçük bebekler, kontrol altına alınamayan hipertansiyon, ağır kardiyorespiratuvar distres, gebeliğin geç dönemleri, kanama diyatezleri göreceli kontrendikasyonlardır(24).

2.6.2.2. Mide Yıkanması (Gastrik lavaj)

Mide yıkanması; orogastrik tüpün mideye gönderilmesi ile mide içeriğinin aspire edilmesi yöntemidir(19, 31-35). Gastrik lavajın rutin kullanımı önerilmemekle beraber sadece zehirli maddenin alımından sonraki ilk 1 saat içerisinde hastaneye ulaştırılmış kişilerde ve hayatı tehdit eden durum varlığında önerilmektedir. Gastrik lavajın aspirasyon, laringeal spazm, özefagus zedelenmesi veya perforasyon, taşikardi, aritmi, hipotermi, hipoksi, hiponatremi, burun kanaması, özefagus varis kanaması gibi tehlikeli komplikasyonları olabilmektedir(19, 36-38). Alınan ilacın fiziksel ve kimyasal özellikleri de önemlidir. Özellikle uzun salınımlı tabletler, büyük maddeler orogastrik tüpten geçemeyebilir ve kostik maddeler gibi etkenler tahrişe yol açacağından kontrendikedir. Gastrik kanama ve perforasyon riski olanlarda da kontrendikedir(38).

2.6.2.3. Aktif kömür

Yüksek doz ilaç alımlarında kullanılan bir yöntemdir. Tek başına aktif kömür uygulaması kusturma ve gastrik lavaj yöntemlerine kıyasla daha başarılı bir tedavidir.

Tek başına gastrik dekompresyonun tek başına aktif kömür uygulaması kadar başarılı olmadığı gösterilmiştir(39). Aktif kömürün etki mekanizması zehirli maddenin gastrointestinal sistemden (GİS'den) emilimini azaltarak ve atılımını hızlandırarak olmaktadır. GİS'de aktif kömür yüzeyine toksin bağlanır ve sindirime uğraması engellenmiş olur. Entübe hastalarda aktif kömür nazogastrik tüpten verilmelidir (19, 31, 39). Aktif kömür alımını takiben 1 saatte çoğu toksik maddenin sistemik dolaşıma katılımı engellenmiş olur. Bir saatten sonraki uygulamalarda etkinliği kanıtlanamamıştır ve mortaliteyi azalttığı ispatlanamamıştır (19). Alkoller (etanol, izopropil alkol, glikol, aseton), güçlü asitler, güçlü alkaliler, lityum, hidrokarbonlar (petrol türevleri, bitkisel hidrokarbonlar), metaller ve inorganik mineraller (sodyum, demir, kurşun, arsenik, iyot, flor, borik asit) aktif kömüre bağlanamaz (19). Zehirlenmiş hastaya endoskopi yapılma ihtimali varsa görmeyi engelleyeceği için ve intestinal obstrüksiyon durumunda kullanılamaz (19). Aktif kömür; toksinlere ek olarak gıdaların, vitamin ve minerallerin de emilimini bozmaktadır. En sık yan etkileri bulantı, kusma ve konstipasyon olmakla birlikte aktif kömürün aspirasyonu ve orogastrik lavajın neden olduğu perforasyon sonucu periton boşluğuna geçmesi ölümcül olabilen ciddi bir yan etkisidir (19). Bilinci açık hastalarda oral alımı sağlanmalıdır. Etkili uygulama dozu 1 g/kg'dır (32). Enterohepatik dolaşıma giren ilaçlar, uzun salınımlı tabletlerle olan zehirlenmeler, zehirli maddenin gastrik boşaltmayı geciktirmesi ve famabezoar oluşturmaları durumlarında çoklu doz aktif kömür uygulamasıyla vücuttan daha hızlı atılırlar. Tekrarlayan dozları, 2-4 saat aralarla verilir ve doz başlangıç dozunun yarısıdır (0,5 g/kg) (19, 31, 39, 40).

2.6.2.4. Katartikler

Katartikler; barsak çalışmasını artırır ve dışkı atılımını hızlandırırlar. Tek başına katartik kullanımının zehirlenmeye yaklaşımda yeri yoktur. Barsak dekontaminasyon yöntemi olarak da önerilmez. Aktif kömür dozuna katartik eklenmesinin toksinin biyoyararlanımını büyük ölçüde azalttığı ve hastanın klinik durumuna katkısı olduğu, tek doz kullanımının güvenli ve uygun olduğu kabul edilmektedir(19, 40, 41). Aktif kömür katartik ikilisinin beş yaşından küçük çocuklarda, intestinal obstrüksiyonda, herhangi bir kostik ajan alımında kullanımı kontrendikedir. Katartik olarak 25-30 g Sodyum Sülfat, %10'luk Magnezyum Sitrat'dan 250 ml veya 1 g/kg'dan %70'lik Sorbitolden biri tercih edilebilir (19). Magnezyum tuzları böbrek

yetmezliği durumunda tercih edilmez. Bulantı, karın ağrısı, ciddi volüm kaybı, elektrolitimbalsı, sıvı şiftleri ve böbrek yetmezlikli hastalarda hipermagnezemi gibi nadir komplikasyonları bulunmaktadır (40, 42, 43).

2.6.2.5. Tüm Bağırsak Yıkaması

Gastrointestinal dekontaminasyon yöntemlerinden biridir. Polietilen glikol gibi ozmotik olarak dengeli bir elektrolit solüsyonunun büyük volümlerinin enteral olarak verilmesi ile barsak temizliği sağlanmasıdır. Çocuklardaki dozu 500-1000 ml/saatdir (33, 42, 44). Rutin kullanımını destekleyen bir çalışma yoktur. Yavaş salınlı tabletlerden hayatı tehdit edici miktarlarda alanlarda, demir ve lityum preparatlarıyla zehirlenmiş olanlarda, uyuşturucu paketlerini yutanlarda kullanımı endikedir. Hava yolu koruyucu refleksleri olmayan, hemodinamisi bozuk olan, önceden ağır diyaresi olan, barsak obstrüksiyonu olan hastalarda kontrendikedir. Abdominal distansiyon ve kramplara ve rektal irritasyon bulgularına neden olabilir (19, 33).

2.6.3. Emilmiş Toksik Madde Atılımının Hızlandırılması Yöntemleri

Eliminasyon yöntemlerinden biri olan “ekstrakorporal tedavi” kanın vücut dışına çıkarılarak altta yatan soruna yönelik olarak gerekli işlemlerden geçtikten sonra tekrar dolaşıma geri verilmesi olarak adlandırılır. Ekstrakorporal tedavi; diyaliz (Hemodiyaliz ve hemodiyalizin modifiye şekilleri, periton diyalizi), hemoperfüzyon, kan değişimi (exchange transfüzyon) ve plazmaferez ya da plazma değişimini içerir (45).

Toksinin vücuttan hızlıca atılmasını sağlamak için yapılır. Az sayıdaki zehirlenme olayında ve belli merkezlerde uygulanabilecek tedavi yöntemleridir. Atılımı hızlandıran bu detoksifikasyon yöntemlerinin başlıcaları alkali, zorlu diürez ve ekstrakorporal (hemodiyaliz, hemoperfüzyon, hemofiltrasyon, exchange transfüzyon ve plazmaferez gibi) yöntemlerdir. Bu yöntemlerin herhangi birinin kullanılması toksinin total klirensini %30’dan fazla arttırmalıdır(34).

Atılımın artırılması için kullanılabilecek yöntemler ve etkili oldukları toksinler tablo 10’da gösterilmiştir(19).

Tablo 10: Atılımın hızlandırılmasında kullanılan yöntemler

Atılımın hızlandırılmasında kullanılan yöntemler ve etkili oldukları toksinler	
Kullanılacak yöntem	Etkili olduğu toksinler
İdrarın alkalinizasyonu	Asetilsalisilik asid, fenilbutazon, fenobarbital, izoniazid, herbisidler, klorpromazin
Hemodiyaliz	Etanol, etilen glikol, izopropanol, metanol, aseton, toluen, asetaminofen, kolşisin, amoksisilin, gentamisin, izoniazid, tetrasiklin, barbitüratlar, valproik asit, kaptopril, atenolol, lityum, teofilin, borik asit, anilin, tiyosiyanat
Hemoperfüzyon	Amatoksin, valproik asit, asetilsalisilik asid, aminoglikozidler, atenolol, karbamezapin, dizopramid, mepbromat, amatoksin, fenobarbital, fenitoin
Hemofiltrasyon	Parakuat, metotrakseat, prokainamid
Plazmaferez	Barbitüratlar, kloralhidrat, prometazin, difenhidramin, diltiazem, asetaminofen, asetilsalisilik asid, kolşisin, ampisilin, kloramfenikol, klorakin, klindamisin, izoniazid, gentamisin, dapson, tibendazol, digoksin, flekainid, metoprolol, prokainamid, simetidin, teofilin, amanitin, dikuat, parakuat, karbontetraklorid

Tablo 11’de toksinlerin (ksenobiyotiklerin) eliminasyonunun potansiyel yöntemleri gösterilmiştir (45).

Tablo 11: Toksinlerin (ksenobiyotiklerin) eliminasyonunun potansiyel yöntemleri

Vücut İçinde Gerçekleşen	Vücut Dışında Gerçekleşen (Ekstrakorporal)
Serebrospinal sıvının yenilenmesi	Hemodiyaliz
Zorlu diürez	Hemoperfüzyon (aktif kömür, resin)
İdrar pH’nın manipülasyonu (asitleştirilmesi veya alkalileştirilme)	Hemofiltrasyon /hemodiafiltrasyon
Metal şelatörler	Kan değişimi
Çoklu aktif kömür uygulaması	Plazmaferez
Peritoneal diyaliz	
Reçineler (prusya mavisi, sodyum polisistren sulfonat, kolesistramin, kolestipol)	

Tablo 12’de ekstrakorporal tedavi yöntemlerinin kullanım endikasyonları gösterilmiştir (46-48).

Tablo 12: Ekstrakorporeal detoksifikasyon endikasyonları

-
- Destek tedavisinin yetersiz olduğu, yoğun destek tedavisine rağmen klinik durumun gittikçe bozulduğu ciddi toksisite veya ölüme sebep olabilecek zehirlenmeler
 - Ekstrakorporeal tekniklerle önemli oranda temizlenebileceği bilinen toksinlerle oluşan zehirlenmelerde (Genel kabul gören görüş eğer total vücut klirensi %30'u aşarsa ekstrakorporeal eliminasyon yapmaya değer)
 - Grade IV koma, hipotansiyon, hipotermi ve respiratuvar depresyon gibi özellikle orta beyin fonksiyonlarının etkilendiğini gösteren ciddi toksisite bulgularının olması
 - Pnömoni, sepsis gibi koma komplikasyonlarının gelişimi ve bu komplikasyonlara predispozisyon sağlayacak obstrüktif hava yolu hastalığı gibi durumların olması
 - Hepatik, kardiyak veya renal disfonksiyon varlığında normal ilaç atılım yollarında bozulma
 - Karaciğer veya böbrekle endojen eliminasyon sınırından daha yüksek oranda dozla oluşmuş intoksikasyonlarda
 - Eşlik eden hastalık veya yaş nedeniyle aşırı duyarlılık
-

2.6.3.1. İdrar alkalizasyonu

İntravenöz (IV) olarak bikarbonat verilip iyon tuzağı oluşturularak zayıf asit yapısındaki toksinlerin atılımının hızlandırılması esasına dayanır. Salisilatlar, fenilbutazon, fenobarbital, izoniazid bu yöntemle renal klirensi arttırılabilen etkenlerdir (19, 35).

İdrarın alkalizasyonu için %8,4'lük NaHCO₃'dan 1-2 mEq/kg dozunda IV bolus tarzında verildikten sonra 1000 cc %5 dekstroza içinde 132 mEq/L NaHCO₃ infüzyonu yapılır. İdrar pH, kan pH ve kan potasyum (K) düzeyleri saat başı takip edilmelidir. Üriner pH 7-8 ya da kan pH'sı 7,45 düzeylerinde tutulmaya çalışılır. Sıvı yüklenmesi ve buna bağlı gelişen akciğer ödemi en önemli komplikasyondur(19, 35).

2.6.3.2. Hemodiyaliz ve Periton diyalizi

Tüm diyaliz modellerinde temel prensip temizlenmesi istenilen maddenin plazma ile diyaliz sıvısı arasındaki konsantrasyon farkına ve bunun sonucunda maddenin diyaliz sıvısına doğru difüzyonuna dayanır(48). Bununla birlikte ultrafiltrasyon yaparak (periton diyalizinde bu amaçla osmotik basınç, hemodiyalizde hidrotik basınç kullanılır) ultrafiltratla beraber maddenin temizlenmesi sağlanır(46). Solüt maddenin büyüklüğü,

suda ya da yağda çözünürlüğü, proteine bağlanma oranı ve vücutta dağılım hacmi diyalizle bir maddenin atılmasını etkileyen faktörlerdir (46). Molekül ağırlığı küçük olan maddeler membranlardan kolaylıkla geçebilirler ve böylece diyalize edilebilirler. Dağılım hacmi küçük, suda çözünür maddeler kan kompartmanı içinde tutularak ekstrakorporeal tekniklerle temizlenirler. Yüksek oranda proteine bağlanan maddeler hemodiyalize kıyasla hemoperfüzyonla daha kolay temizlenebilirler (46, 48).

Hemodiyaliz; yarıgeçirgen membranlardan yapılmış olan diyalizerin içinden zıt yönlerde geçen plazma ve diyaliz sıvısı (diyalizat) arasındaki konsantrasyon farkından dolayı yüksek konsantrasyonlu kısımdan düşük olana doğru madde akışının olduğu yöntemdir. Bu yöntemde; diyalizer içinden geçen kan akım hızı, diyalizat akım hızı, diyalizer yüzey alanı, diyalizer membranının özellikleri madde geçişini etkileyen faktörlerdir (46, 48). Yüksek kan ve diyalizat akım hızları ile birlikte yüksek akımlı diyalizerlerin kullanılması yüksek solüt klirensi sağlar (49). Molekül ağırlığı ve dağılım hacmi düşük olan suda çözünür solütler hemodiyalizle uzaklaştırma açısından en uygun solütlerdir (49). 1100-2000 Dalton moleküler ağırlığındaki toksinler tüm diyaliz membranlarından engellenmeden geçebilirler. Temizlenme etkinliği ilaç veya toksinin dağılım volümüne ve temizleme işlemi başladıktan sonraki plazma ve periferik doku arasındaki eşitleme oranına bağlıdır. Diyaliz zaman sınırlaması olmayan ve diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilebilen bir yöntemdir (46, 47).

Hem hemodiyaliz hem de onun modifiye şekilleri olan ve sürekli yavaş diyaliz yöntemleri (sürekli renal replasman tedavileri) olarak da adlandırılan devamlı arteriyovenöz hemofiltrasyon (CAVH-continuous arteriovenous hemofiltration), devamlı arteriyovenöz hemodiyaliz (CAVHD-continuous arteriovenous hemodialysis), devamlı venovenöz hemofiltrasyon (CVVH-continuous venovenous hemofiltration), devamlı venovenöz hemodiyaliz (CVVHD-continuous venovenous hemodialysis) tekniklerinde büyük porlu membran diyalizerleri kullanılmakta olup, bu teknikler ilaç temizlenmesindeki etkinlikleri yüksektir (46, 48). Sürekli yavaş diyaliz yöntemleri daha çok hemodinamik durumu stabil olmayan hastalarda tercih edilmelidir (49). CAVH modelinin dokuya bağlanan maddelerin temizlenmesinde etkili olduğu öne sürülmektedir (50). Eğer toksik maddenin hızla ortadan kaldırılması gerekiyorsa standart hemodiyaliz tercih edilmelidir (46, 48). Yağda çözülebilir maddelerin temizlenmesi için lipit diyalizatlı hemodiyaliz (hemodialysis with lipid dialysate) kullanılabilir (50). Zehirlenmeye bağlı akut böbrek yetmezliği, elektrolit bozuklukları, asidoz, hipervemiya hipotermi, pulmoner ödem ya da volüm yüklenmesi

gibi komplikasyonların tedavisinde de hemodiyaliz kullanılabilir (50). Hemodiyaliz uygulaması antikoagülasyon gerektirir ve diyalizabl olan ilaçlar hemodiyalizle kaybedilebileceğinden dolayı biyoyararlanım sağlanabilmesi için diyalizerin distal kısmından hastaya verilmelidir (48).

Periton diyalizinde ise periton zarı doğal bir membran olarak kullanılır. Periton diyalizi solüt geçisi daha düşük oranda olduğundan dolayı hemodiyaliz ve hemoperfüzyona göre daha az etkindir(46-49).Bu teknikte ilacın uzaklaştırılması daha yavaştır. Periton diyalizi; düşük molekül ağırlıklı, suda çözünebilir, proteine düşük oranda bağlanan ve düşük dağılım hacmine sahip ilaçları elimine etmek için kullanılmalıdır (49). Hemodiyaliz ve diğer ekstrakorporeal detoksifikasyon yöntemlerinin mevcut olmadığı veya kullanımının kontrendike olduğu durumlarda periton diyalizi kullanılmalıdır. Küçük çocukların kan volümleri hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon uygulanması için yeterli olmadığından ve teknik olarak bu yöntemleri küçük çocuklarda uygulamak zor olduğundan dolayı bazen hemodiyaliz veya onun modifiye çeşitleri uygulanmaktadır (48). Zehirlenmiş olan hipotermik hastalarda ısıtılmış solüsyonlarla periton diyalizi uygulanması vücut ısısının artmasını sağlar (46).

2.6.3.3. Hemoperfüzyon

Arteriyel sistemden gelen kan, aktif kömür veya reçine parçacıkları içeren bir adsorban kartuş kullanılarak oluşturulmuş ekstrakorporeal dolaşım içinden geçiş sırasında bir sorbent sistem ile doğrudan temas eder ve tekrar vücuda geri döner. Hemoperfüzyon yağda çözünen, dağılım hacmi düşük ve aktif kömür tarafından adsorbe edilebilen ilaçlarla olan zehirlenmelerde kullanılır, ancak iyonize haldeki ve ya proteinlere bağlı durumdaki toksinlerin temizlenmesinde yetersizdir (46-49).

Tablo 10'dahemodiyalizin yararlı olduğu bazı zehirlenmeler gösterilmiştir. Hemoperfüzyonun komplikasyonları; adsorbsiyon nedeniyle oluşan hafif trombositopeni (Trombosit sayısı %30'dan fazla düşerse veya başlangıçta trombositopeni varsa prostosiklinteredavisi düşünülmelidir), yüzey teması sonucu oluşan kompleman aktivasyonuna bağlı olarak hafiflökopeni, adsorbsiyona bağlı olarak fibrinojende düşme, hipotermi, hipokalemi ve hipoglisemidir(46-49).

Hemoperfüzyonun hemodiyalizden farkı; hemoperfüzyonda zaman sınırlamasının olmasıdır (46, 47). Hemoperfüzyonun başlangıcından 4-8 saat sonra aktif kömürün satürasyonu, pıhtılaşma ve hücresel artıklar ya da plazma proteinlerinin

adsorban üzerine yapışması üzerine adsorbanların kapasitesi tükenir (46, 47, 49). Hemoperfüzyonun periton diyalizi ve idrarın alkalizasyonu gibi yöntemlere göre daha üstün olduğu belirtilmekle birlikte, hemodiyalize üstünlüğü konusunda farklı düşünceler vardır ve hemodiyalize göre daha az kullanılmaktadır (46-48). Hemoperfüzyon fulminan hepatik yetmezliğe neden olan asetaminofen ve amanita phalloides zehirlenmelerinde kullanılmaktadır (46, 48). Hemodiyalizya da hemoperfüzyon tercihinin hastaya ve zehirlenme etkeninin tipine göre yapılması gerekmektedir. Hemodiyaliz veya hemoperfüzyon tekniklerinin kullanımının tercih edileceği ve sıkça görülen zehirlenmeler Tablo 13’de verilmiştir(46).

Tablo 13: Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar

Faktörler	Seçim
Toksin özellikleri	
Düşük moleküler ağırlık	HD
Yüksek moleküler ağırlık	HP
Suda çözünebilme	HD
Yağda çözünebilme	HP
Düşük proteine bağlanırlık	HD
Yüksek proteine bağlanırlık	HP
Hasta özellikleri	
Böbrek yetmezliği varlığı	HD
Asit-baz, elektrolit ve volüm problemi	HD
Hipotansiyon, hemodinamik instabilite	HP
Düşük trombosit sayısı	HD
HD: Hemodiyaliz, HP: Hemoperfüzyon	

Tablo 14’de bazı ilaçlarla olan zehirlenmelerde hemodiyaliz veya hemoperfüzyon seçimi gösterilmiştir (46).

Tablo 14: Bazı ilaçlarla olan zehirlenmelerde hemodiyaliz veya hemoperfüzyon seçimi

Hemodiyaliz	Hemoperfüzyon
Lityum	Yağda eriyen ilaçlar
Bromid	Barbitüratlar
Etanol	Nonbarbitürat hipnotikler
Metanol	Sedatifler ve trankilizanlar
Etilen glikol	Dijital glikozidler
Salisilatlar	

2.6.3.4. Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon birlikte uygulanması

Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon tekniklerinin birlikte uygulanması tedavide ilk seçenektir. Çünkü adsorbsiyon ve difüzyon yoluyla toksinin temizlenmesi daha etkin bir

tedavidir. Özellikle teofilin ve mantar zehirlenmesinde(Amanita phalloides) etkili olduğu bildirilmiştir (47). Tablo 15’de diyaliz ve hemoperfüzyonla temizlenen ilaç ve kimyasal maddeler belirtilmiştir (46, 48).

Tablo 15: Diyaliz ve hemoperfüzyonla temizlenen ilaç ve kimyasal maddeler

Barbitüratlar	Amobarbital, Butabarbital, Heksabarbital, Pentobarbital, Fenobarbital, Quinalbital, Sekobarbital, Tiopental, Vinalbital
Analjezikler	Asetaminofen, Asetil salisilik asit, Kolşisin, d-propoksifen, Metilsalisilat, Fenilbutazon, Salisilik asit
Nonbarbitürat hipnotik	Karbromal, Kloral hidrat, Klorpromazin, (Diazepam), Difenhidramin, Etklorvinol, Meproamat, Metaqualon, Valproat
vetrankilizanlar	
İnorganikler ve alkoller	Etanol, Etilen glikol, Isopropanol, Metanol, Poliklorinat bifeniller, Paraquat, Paration
Antimikrobial ve antikanserler	Ampisilin, Karbenisilin, Tetrasiklin, Isoniazid, Kloramfenikol, Klorokin, Klindamisin, Dapson, (Doksorubisin), Karmustin
Kardiyovasküler ilaçlar	Beta blokörler, Kaptopril, (Digoksin), Diltiazem, (Disopiramid), Flekainid, Metoprolol, Nasetil-prokainamid, Prokainamid, Kinidin
Antidepresanlar	(Amitriptilin), (İmipramin), Trisiklikler*
Metaller ve diğerleri	(Alüminyum), Simetidin, Diquat, (Kursun), Lityum, Metilciva kompleksi, Paraquat, Sodyum klorat, Teofilin, (Fensiklidin), Fenoller, (Podofilin), Herbisidler, Solventler, Gazlar, İnsektisitler, Karbon tetraklorid, Amanitin, Etilen oksid
- Parantez içindekiler iyi temizlenmez veya şelatör ajan gerektirir.	
*Hemoperfüzyon veya yüksek etkinlikli diyalizle son zamanlarda klinik başarı bildirilmiştir.	

2.6.3.5. Hemofiltrasyon / Hemodiyafiltrasyon

Hemofiltrasyon; hemodiyalizden farklı değildir. Solüt ve sıvı (ultrafiltrat) yarı-geçirgen bir membran aracılığıyla kandan uzaklaştırılır. Ancak bu işlem konveksiyon ilkesine dayanır. Yarı-geçirgen membrana basınç uygulanır. Basınç farkı ile sıvı ve beraberinde daha büyük solütler aynı hızla geçiş gösterir(45). Bu işlemde yarı-geçirgen membranın diğer tarafında diyaliz sıvısı yoktur. İşlem anında fazla sıvı kaybı olabileceğinden, uygun sıvı replasmanı yapılmalıdır. Moleküler ağırlığı <10.000-40.000 dalton olanlar kandan uzaklaştırılabilir. Ancak birçok ksenobiyotik moleküler ağırlığı <1000 daltondur. Bu nedenle hemofiltrasyonun hemodiyalize bir üstünlüğü olduğu pek söylenemez(45).

Hemodiyafiltrasyon; hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun aynı zamanda uygulanması esasına dayanır. Bu yöntemde de yarı-geçirgen membran kullanılarak solüt ve sıvı uzaklaştırılır. Hemodiyafiltrasyon, hemodiyaliz ve hemofiltrasyondan daha etkilidir. Ancak ciddi heparinizasyon gerektirir. Maliyeti ve iş gücü ihtiyacı fazladır(45).

Tablo 16’da hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve hemodiyafiltrasyonun özellikleri birlikte gösterilmiştir (45).

Tablo 16: Hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve hemodiyafiltrasyonun özellikleri

Hemodiyaliz	Hemoperfüzyon	Hemodiyafiltrasyon
- Düşük dağılım hacmi (1L/kg)Vd(L/kg)=(mg)/konsantrasyon (mg/L) - Düşük endojen klirensi (<4 ml/dk/kg) - Düşük molekül ağırlıklı (100-2000 dalton) - Tek kompartmanda bulunma (Ekstrasellüler sıvı) - Suda çözünübilirliği yüksek - Düşük oranda proteine bağlanma özelliği	- Düşük dağılım hacmi (1 L/kg) - Düşük endojen klirensi (<4ml/dk/kg) - Aktif kömürle absorbe edilebilen - Tek kompartmanda bulunma (Ekstrasellüler sıvı)	- Düşük dağılım hacmi (<1 L/kg) - Tek kompartmanda bulunma - Düşük endojen klirensi (<4 ml/dak/kg) - Kullanılan filtreye bağlı olarak molekül ağırlığı <10.000-40.000

2.6.3.6. Kan değişimi (Exchange transfusion) ve plazma değişimi (Plasma transfusion) ya da plazmaferez

Masif hemolizle komplike olmuş zehirlenmelerde kan değişimi oldukça etkilidir. Böylelikle hem toksik madde temizlenir, hem de parçalanmış ve hemoglobinsiz eritrositler temizlenmiş olur. Kan değişimi ayrıca methemoglobinemi ve sülfhemoglobinemi ile komplike olmuş hidrojen sülfid zehirlenmesinde de endikedir (46-48).

Plazmaferez kan içeriğinin ekstrakorporal olarak ayrılarak filtre edilmiş plazma ürünlerine ayrılması olarak tanımlanır (45). Hemodiyalizle temizlenemeyen proteine sıkıca bağlanan maddelerle olan zehirlenmelerde kullanılmaktadır (46, 48, 49). Plazmaferez uygulanırken antikoagülasyona ve belli bir kan akımına ihtiyaç duyulur. Bu yöntemle immün kompleksler, proteine bağlı toksinler, otoantikorlar ve yüksek molekül ağırlıklı maddelerin kandan uzaklaştırılması sağlanır(45). En önemli

komplkasyonu antikoagulasyona bağılfatal aritmilerdir. Plazmaferez; diyalizle klirensi sağılanamayacak kadar büyükmoleküllü ağırlıklı olan, endojen klerensi olmayan, moleküler ağırlığı >150.000 dalton olan, proteinlere bağlanma oranı yüksek (%80) olan, dağılım hacmi düşük olan ksenobiyotiklerinuzaklaştırılmasında kullanılabilir(45).

Tablo 17’de plazmaferezin etkili olduğı zehirlenmeler listelenmiştir (45).

Tablo 17: Plazmaferezin etkili olduğı zehirlenmeler

Plazmaferezin etkili olduğı zehirlenmeler
• Amanita toksini • Tiroksin • Vinkristin • Digoksin-antikor kompleksi • Amitriptilin, maprotilin • Verapamil • Diltiazem • Karbamazepin • Yılan ısırıkları • Proteine bağlanan ağır metaller • Organofosfat zehirlenmeleri • Teofilin • Kafein • Amlodipin

Plazmaferez ile hemoperfüzyonun kombine edildiğı “plazma perfüzyonu” tekniğı metilparation zehirlenmesinde kullanılmıştır (51).

2.6.3.7. Karaciğer destek tedavisi veya ELAD (Extracorporeal Liver Asit Device)

Karaciğer destek tedavileri biyolojik, biyolojik olmayan ve hibrid sistemler olarak tanımlanmıştır. Moleculer Adsorbent Recirculating System (MARS)-(biyolojik olmayan), Bioartificial Liver Support System (BLSS)- (biyolojik), Modular Extracorporeal Liver Support (MELS)-(hibrid) gibi karaciğer destek tedavileri; albumine yüksek oranda bağlanan toksinlerin eliminasyonunda, fulminan karaciğer yetmezliğı, hepatik ensefalopati veya hepatorenal sendromun geliştiğı zehirlenmelerde kullanılabilir (45).

2.6.3.8. İntravenöz lipit tedavisi

İntravenöz lipit tedavisinin (İLE) toksikolojide bir antidot olarak kullanılması son yıllarda popülaritesi gittikçe artan bir konudur. Geçmiş elli yılda yalnızca lokal anestezi maddelerin sistemik toksisitesi (LAST) için kullanılmış olsa da; artık lipofilik ilaç intoksikasyonlarında kullanımı kendine yer bulmaktadır (52). İntravenöz lipit tedavisi uygulanan bupivakain, mepivakain ve lidokain ile ilgili olarak birçok olgu rapor edilmiştir (53-55).

Henüz olgular düzeyinde kullanılmış olan intravenöz lipit tedavisi ile ilgili uygulama dozu konusunda da farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı otörler bolus olarak (1,5 ml/kg %20 lipit emülsiyonu 1 dakikada) verilecek dozun ardından infüzyon (0,25-0,50 ml/kg/dk, yaklaşık 10 dakika) önermekteyken; bazı otörler sadece düşük doz ve göreceli olarak uzun süren infüzyon önermektedir(56). Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (US Food and Drug Administration) önerilerine göre maksimum güvenli infüzyon dozu ilk 24 saatte 12,5 ml/kg'ı aşmamalıdır, ancak bu parenteral beslenme için önerilen dozdur. Her ne kadar güvenli doz belirlenmesi için klinik çalışmalar gerekiyor olsa da; olgu raporlarında 42 ml/kg IV lipit verilen ve komplikasyonsuz olarak taburcu edilen hastalar bildirilmiştir (52, 57). Pediyatrik yaş grubunda bu tedavi ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır ve olgularla sınırlıdır. Allerjik reaksiyon, akut akciğer hasarı, pankreatit ve venöz tromboembolizm gibi yan etkileri bulunmaktadır (52).

Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO), ECCOR (Ekstrakorporal CO₂ uzaklaştırılması), ekstrakorporal hiperkolesterolemi tedavisi, ekstrakorporal fotokemoterapi, immunoabsorbsiyon diğer ekstrakorporal tedavi yöntemleridir. Tablo 18'de ekstrakorporal tekniklerin komplikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 18: Ekstrakorporal tekniklerin komplikasyonları

Tüm işlemlerde görülen komplikasyonlar	Hemoperfüzyona özgü komplikasyonlar	Plazmafereze özgü komplikasyonlar
Hipotansiyon	Trombositopeni	Koagülasyon faktörlerinde azalma
Kan kaybı	Lökopeni	Trombositopeni
Hematomlar	Hipokalsemi	Fatal aritmiler
Hava embolisi		DIC (Yaygın damar içi pıhtılaşma)
Kateter komplikasyonları		Parestezi, tetani, senkop
Metabolik disequilibrium		Tromboembolizm
Kanama diskrazileri (Antikoagülasyona bağlı)		Anafilaksi
		ARDS
		(Akut respiratuar distres sendromu)

2.6.4. Antidot Uygulanması

Antidotlar; belli bir zehire özgü olarak o zehiri etkisizleştiren, panzehir anlamına gelen maddelerdir. Ülkemizde, 16 Ekim 2009 tarih ve 27378 sayılı resmi gazetede yayınlanan “Yataklı Sağlık Tesislerinde Acil Servis Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkındaki Tebliğ” adlı bildiriye göre acil serviste bulundurulması gereken asgari ilaç listesinde antidotlar belirtilmiştir. Bu nedenle antidotların etki mekanizmalarının, potansiyel yarar veya zarar oranlarının iyi bilinmesi gerekmektedir (58). Tablo 15’de antidotlar ve kullanıldıkları zehirlenmeler gösterilmiştir (27, 58).

Tablo 19: Antidotlar ve kullanıldıkları zehirlenmeler

Antidot	Zehirlenme
Atropin	Organofosfat ve Karbamatlı insektisitler, Muskarinik etki gösteren mantarlar, AV iletinin bozulduğu bradiaritmiler
Digoksin spesifik antikor	Kardiyak glikozidler
Etanol	Metanol, etilen glikol
Flumazenil	Benzediazepinler
Fomepizol	Etilen glikol, metanol
Glikopirolat	Periferik muskarinik etkili zehirler
Glukagon	Kalsiyum kanal ve beta blokerler
Kalsiyum klorid/ Kalsiyum glukonat	Etilen glikol, Kalsiyum kanal ve beta blokerler, Hidroflorik asit
İnsülin	Kalsiyum kanal ve Beta blokerler
İntravenöz lipid emülsiyon tedavisi	Lokal anestezikler, Kalsiyum kanal ve Beta blokerler, Organofosfatlı insektisitler, Trisiklik antidepresanlar
Metilen mavisi	Naftalin, Siyanür, Benzen gibi methemoglobinemiye neden olan solventler, İfosfamid
N-asetilsistein	Parasetamol, Karbonmonoksit, Metil civa, Akrinilnitrit, karanfil yağı gibi hepatotoksik ajanlar, Sisplatin, radyo kontrast madde
Naloksan	Opioidler
Nalmefen	Opioid bağımlılığı
Naltrekson	Opioid bağımlılığı
Pralidoksim	Organofosfatlar ve karbamatlı insektisitler
Protamin	Heparin
Tiamin	Alkolizm, Beslenme bozukluğu, Etilen glikol
Vitamin K1	Warfarin
Siyanür antidot kiti	Siyanür
Botulinum antitoksini	Botulizm
Deferoksamin	Demir
DMSA (Succimer®)	Bakır, Kurşun, Arsenik, Civa
Penisilamin	Bakır, Kurşun, Arsenik, Civa
Kalsiyum EDTA	Kurşun, Çinko tuzları
Oksijen	Karbonmonoksit, Siyanür
Yılan antiserumu	Yılan zehiri
Akrep antiserumu	Akrep zehiri
Dimerkaprol (BAL)	Arsenik, Altın, Kurşun, Civa, Bakır

Zehirlenmelerin büyük kısmı sadece destek tedaviye ihtiyaç duyarlar. Akut zehirlenmelerde tedavinin ana amacı yaşamsal bulgularla ilgili tehditleri ortadan kaldırmak, hastaya sıkıntı veren semptomları rahatlatmak olmalıdır. Hastadan mümkün olan en fazla miktarda toksini uzaklaştırmak etkin ve doğru destek tedaviyle birlikte faydalı olmaktadır.

2.7. Sık görülen ilaç zehirlenme türleri ve tedavileri

2.7.1. Asetaminofen(Parasetamol)Zehirlenmesi

Asetaminofen(N-asetil-p-aminofenol, parasetamol) klinik kullanıma 1955 yılında girmiştir(59, 60). Dünyada en çok kullanılan analjeziktir. Dünyada yüzlerce preparatın içinde bulunmaktadır. Türkiye’de 2015 itibarıyla 300’den fazla ilaç preparatının içinde vardır. Suicid için alınan ilaçlar içinde en sık rastlanan preparattır. Ucuz ve kolay ulaşılır. İlk olarak 1966’da İskoçyada bir vakada hepatik nekroza sebep olabileceği anlaşılmıştır(60, 61). Kanada’da Calgary bölgesinde 10 yılı aşkın süreli asetaminofen zehirlenmelerinin incelendiği 1543 hastayı kapsayan geriye dönük bir çalışmada hastaların %4,5’inde hepatotoksisitenin olduğu ve ölüm oranının yaklaşık %0,1 olduğu belirtilmiştir(62). Hepatotoksisite için risk faktörleri ise intihar düşüncesi olmadan alım, alkol kötüye kullanımı ve altta yatan karaciğer hastalığı olarak bulunmuştur(60, 62). Asetaminofen Avrupa ve Amerika’da karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir(63, 64). Amerika’ da tüm karaciğer yetmezliği vakalarının %42’si asetaminofene bağlıdır ve yılda 300.000’den fazla hastane yatışının nedenidir(64, 65).1990’lardan beri asetaminofene bağlı karaciğer yetmezliğinin insidansı gittikçe artmaktadır(64, 66).

Asetaminofen zehirlenmesine bağlı karaciğer transplantasyonlarının araştırıldığı 7 ülkeyi içeren epidemiyolojik bir çalışmada tüm karaciğer organ nakli başvuruları içinde asetaminofen zehirlenmesinin %20’lik bir oranda olduğu belirtilmiştir. Bu oran İrlanda’da %52, İngiltere’de %28, Fransa’da %18, Hollanda’da %8, İtalya’da %1’dir(67).Avrupa ülkelerinde asetaminofen zehirlenmesine bağlı karaciğer organ nakli başvuruları birbirinden son derece farklı oranlarda bulunmuştur(67).Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar içinde asetaminofen zehirlenmesi en sık 6. nedendir(60).

Asetaminofen oral alımdan sonra mide ve ince bağırsaktan hızla emilir ve karaciğerde metabolize olur. Çocuklarda tedavi dozu 10-15mg/kg; yetişkinde ise 325-1000 mg 4-6 saatte birdir. Günlük önerilen maksimum doz çocuklarda 50-90mg/kg, yetişkinlerde ise 4 gr'dır(64). 250 mg/kg ve üzeri tek oral alım veya 24 saatin üzerinde 12 gr.'dan fazla alımda toksisite gelişme ihtimali yüksektir(Tablo 20)(68).Ciddi karaciğer toksisitesi 350 mg/kg'ın üzerinde alımlarda gelişir. Ciddi karaciğer toksisitesi aspartate aminotransferaz (AST) veya alanine aminotransferaz (ALT) 1000 IU/l'tnin üzerinde olarak tanımlanmaktadır(69).Parasetamol oral alımından 1.5-2 saat sonra serum konsantrasyonu pik yapar(70). Terapotik serum konsantrasyonları 10-20 mcg/ml (65-130 micromol/l't)'dir(60).

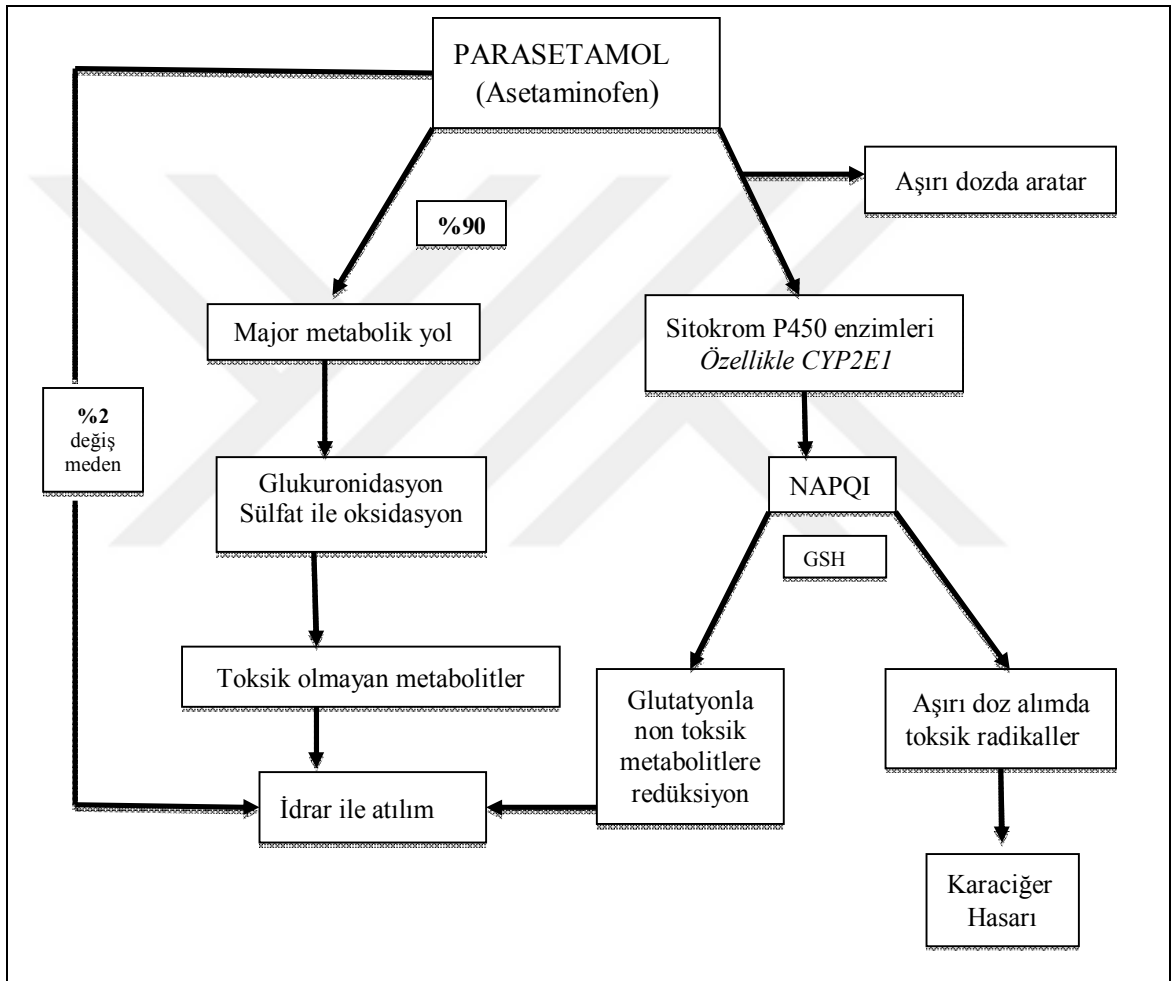
Tablo 20:Asetaminofenin toksisite oluşturmaya beklenen dozlar.

Alım şekli	Erişkin ve 6 yaş üstü	6 yaş altında
Akut tek doz alım	>200mg/kg veya 10 gr üstünde alım	≥200mg/kg alım
Tekrarlayan alımlar	>200mg/kg veya 10 gr üstünde alım 150mg/kg veya 6 gr, 48 saatten uzun süre >100mg/kg veya 4gr/gün alım, predispoze risk faktörleri olan kişilerde (Tablo 21)	≥200mg/kg alım, 24 saatlik dönemde ≥150mg/kg, 48 saatten uzun süre ile her 24 saatlik periyotta ≥100mg/kg, 72 saatten uzun süre ile her 24 saatlik periyotta

Tedavi dozlarında alındığında asetaminofenin %90'ı karaciğerde sülfat ve glukronit ile konjuge edilerek metabolize olur. Bu metabolitler daha sonra idrarla atılır(71). Yaklaşık %2'si değişmeden idrara çıkar. Geri kalan%8'lik kısım hepatik sitokrom p-450 enzimleri ile (CYP2E1,CYP1A2,CYP3A4) N-asetil p-benzokinoimin (NAPQI) isminde toksik ve yüksek oranda reaktif bir bileşiğe dönüştürülür(71, 72). Bu sitokrom enzimlerinden en önemlisi CYP2E1'dir (Şekil 2)(60).

Normal koşullarda NAPQI hızla glutatyon (GSH) ile toksik olmayan metabolitlerine dönüştürülür. Ancak asetaminofen zehirlenmesi, kronik alkolizm ve malnutrisyon gibi GSH eksikliğiyle seyreden durumlarda NAPQI toksik olmayan

metabolitlere dönüştürülemez ve karaciğer hasarına neden olur (64, 73, 74). NAPQI'nın hepatik hasara nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemektedir ancak sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girerek protein deformasyonuna neden olarak mitokondri hasarına ve böylece hücre ölümüne neden olduğu düşünülmektedir(64, 73). Buradaki mitokondri hasarı mitokondriyal zarın bütünlüğünün bozulması ve ATP üretiminin kesilmesine bağlıdır(64). Mitokondriyal proteinlerinin sitoplazmaya salınması ve ATP üretiminin kesilmesi hücre ölümüne neden olur(60).



Şekil 2: Parasetamolün normal ve yüksek dozlarda alındığında vücutta metabolizasyonu.

Büyük serili çalışmalarda akut tek defada yüksek doz alımlarının multipl alımlara kıyasla daha iyi prognozlu olduğu ve en kötü prognozlarının da alımdan 24 saat sonra başvuruların olduğu gösterilmiştir(59, 75). Asetaminofene bağlı karaciğer hasarı şu dört durumda oluşabilir(76):

- 1) Asetaminofen aşırı alımı
- 2) Aşırı sitokrom p450 aktivitesi
- 3) Karaciğer glukuronidasyon veya sülfatlama kapasitesinde düşme
- 4) Glutasyon depolarının tükenmesi

Asetaminofene bağlı karaciğer hasarı ihtimalini arttıran ve azaltan durumlar Tablo 21’de verilmiştir(60).

Tablo 21: Asetaminofen toksisite riskini artıran faktörler.

Toksisite Riski Yüksek	
• Kronik alkol alımı • Sigara kullanımı • Multipl doz alımı • Kazara aşırı alım • Kronik karaciğer hastalığı • Non-alkolik karaciğer yağlanması • CYP2E1 enzimini indükleyen ilaçlar: Antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) ve antitüberküloz ilaçlar: (isoniazid, rifampin) • Glukuronidasyonu etkileyen ilaçlar: trimetopirim-sülfametaksozal, zidovudin	• Bitkisel gıda takviyeleri ve bitkisel ilaçlar • Sitokrom izoenzimlerinde polimorfizmler • Malnütrisyon ve açlık • Yaşlılık • Gilbert sendromu • Glutasyon depolarının azalması • Crigler-Nagar • Fibratlar • Dubin-Johnson • Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar • CYP 450 indüklenmesi • Statin (bayanlarda)
Toksisite Riski Azalmış	
• Akut alkol alımı • 5 yaş altı çocuklar	• Tek alım • İntihar amaçlı alım

6000 hastanın üzerinde bir evrenle yapılan çalışmada NSAİ, fibratlar ve alkol alımı asetaminofen zehirlenmelerinde yüksek ölüm insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Statin kullanımı ise erkeklerde ölüm insidansını düşürmekteyken bayanlarda mortaliteyi arttırmıştır(60, 77).

Zehirlenmenin klinik seyri 4 basamağa ayrılır:

- 1) Evre 1 (30 dk-24 saat) : bulantı, kusma, terleme, solukluk, letarji, yorgunluk, laboratuvar tipik olarak normaldir.
- 2) Evre 2(24-72 saat): hastanın evre1'deki semptomları kaybolmuştur. Klinik olarak iyileşmiş gibi gözüktür. Karaciğer aminotransferaz enzimlerinde yükselme başlar. Bu yükselme vakaların %50'sinde ilk 24 saatte iken %100'ünde ilk 36 saate gerçekleşir(78). Evre 2'de sağ üst kadranda ağrısı ve hepatomegali görülür. Protrombin zamanı (PT) ve total bilirubinde artış, oligüri, renal fonksiyonda bozulma görülebilir.
- 3) Evre 3(72-96 saat): Evre 1'deki semptomların geri dönmesine ek olarak sarılık, konfüzyon, hepatik ensefalopati bulguları, amonyak artışı, karaciğer aminotransferazlarında belirgin artış ve kanama diyatezi gelişebilir. Akut böbrek yetmezliği, belirgin hepatotoksitesi olanların %10-25'inde, bariz karaciğer yetmezliği olanların ise yarısında görülür (72). Karaciğer biyopsisinde sitolizden sentrilobüler nekroza kadar değişen bulgular vardır. Sentrilobüler nekroz görülmesinin ana nedeni bu bölgede CYP2E1 konsantrasyonunun en yüksek olması ve buna bağlı burada NAPQI üretiminin en yüksek olmasıdır (76).
- 4) Evre 4 (4 gün-2 hafta): Evre 3'ü atlatabilenler tam olarak iyileşir. Asetaminofen zehirlenmesinde iyileşenlerde kronik hepatik disfonksiyon oluşmaz (76). Akut böbrek yetmezliği (ABY) tüm asetaminofen zehirlenmelerinde %2 oranında, karaciğer etkilenmesi olanlarda %5, ciddi zehirlenmelerde %10, karaciğer yetmezliği olanlarda ise yaklaşık %50 oranında ABY bildirilmektedir (79). ABY üre azotu ve kreatininde yükselme ile birlikte proteinüri, hematüri ve idrar analizinde granüler ve epitelyal hücre kümelerinin görülmesi ile karakterizedir (60).

Ayrııcı tanı Tablo 22'de özetlenmiştir.

Ensefalopatinin derecesi de önemlidir, Tablo 23'de kısaca değinilmiştir.

Tablo 22: Asetaminofen zehirlenmesinin ayırıcı tanısı

Viral Hepatitler	Hepatit markırları
Alkolik hepatit	AST/ALT 2'nin üzerindedir ve amino transferazlar nadiren 500IU/L'yi geçer
Hepatobiliyer hastalık	Öykü, USG, Muayene,
Reye sendromu	Salisilat kullanım öyküsü, Ateş, Çocuk
İskemik hepatit	Kalp yetmezliği bulguları ve ciddi uzamış hipotansiyon
Pankreatit	Öykü, Batın tomografisi, Lipaz

Tablo 23:Ensefalopatinin sınıflandırılması

Grade 1 Mental durum ve bilinç seviyesinde minor değişiklikler, normal GKS (Glasgow koma skoru) ve EEG
Grade 2 Letarji ve oryantasyonda bozulma, asteriksis GKS 12-15, EEG de jeneralize yavaşlama
Grade 3 Somnolans, uyarmak güç, GKS 8-11, EEG belirgin bozulmuş
Grade 4 Komatoz, deserebre postür, GKS<8, EEG belirgin bozulmuş

Tanı hikâyeye, kanda asetaminofen seviyelerinin bakılmasına ve ALT düzeyinde yükselmeye dayanır(80). İlk bakılan AST'nin 50 IU/L'nin üzerinde olmasının hepatik hasarı göstermede sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %79,5, %82,6, %95,5 ve %46,3 bulunmuştur. İlk gelişte bakılan PT değerinin sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerleri ise sırasıyla %82,1, %63,6, %94,9 ve %30,2 idi. AST'de, PT'de ölümü veya karaciğer transplantasyonunu belirlemede kullanışlı değildi (80). Karaciğer hasarını göstermesi bakımından INR daha sensitiftir fakat bu marker da riski erken tahmin etme yerine karaciğer hasarının düzelmesini gösterme bakımından daha kullanışlıdır(81, 82). Renal yetmezlik nadirdir. O nedenle de tarama için kullanışlı değildir, fakat ilk gelişte mevcutsa kötü prognozun göstergesidir (75). Günümüzde çalışılmakta olan zehirlenmede prognozu belirlemek için kullanılabilecek potansiyel markerlar miR-122, ısı şok proteinleri (HSP'ler),

HMGB1 (high mobility group box 1 protein) ve nekrozu gösteren K18'dir. HMGB1 kupffer hücrelerinde aktif toll-like reseptörlerdir (TLR'ler)(60).

Açıl karnitinlerin asetaminofen zehirlenmesine bağlı karaciğer hasarında ALT'den daha önce yükseldiği belirtilmektedir(83). Açıl karnitinler mitokondrinin içine beta oksidasyon için gönderilen yağ asidi metabolitleridir. Total yağ asitleri glikoneodeoksikolik asit ve tauroknodeoksikolik asit de öne sürülen karaciğer hasarını gösteren diğer biyomarkerlardır(83). Asetaminofen zehirlenmesinde apoptozisi gösteren başvuru anındaki M30 seviyelerinin karaciğer transplantasyonu veya ölümü öngörmede sensitivitesi %89 ve spesifitesi de %69 bulunmuştur(84). Asetaminofen zehirlenmesinden sonra AST yarılanma ömrü 15,1 (12,2-19,4) saat, ALT yarılanma ömrü ise 39,6 (32,9-47,6) saat olarak bulunmuştur(85). Yani Aminotransferazlar yükselmeye başlayınca ALT daha uzun süre yüksek kalmaktadır. Yazarlar NAC'ın tedavide kesilmesini ALT düşüşü yerine AST düşüşüne göre karar verilebileceğini savunmaktadırlar(60, 85).

Tedavi üç grupta toplanabilir:

- 1) Destekleyici
- 2) Asetaminofen absorpsiyonundan korunma
- 3) Antidot verme ve ilaç atılımını arttırma

İlk 2 saat içinde başvuranlara geniş lümenli orogastrik sonda ile mide yıkaması yapılabilir. Aktif kömür oral alımdan sonra 4 saat içinde verilmelidir (Doz:1 g/kg; maksimum doz: 50 g). 4 saat geçtikten sonra bir yararı gösterilmemiştir(64). Rumack-Matthew nomogramı akut asetaminofen alımlarında işe yarar(86). İlaç alımından sonraki 4. saat ve 24. saat düzeyleri önemlidir. Hepatotoksisite ve mortalite riskini gösterir. Ancak bazı sakıncaları vardır. Karaciğer hasarı olmadan asetaminofenin yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir(70). Bu nomograma göre antidot tedavisine başlamak için en az 4 saat beklenilmesi tavsiye edilmektedir. Şu anda kullanılan modifiye edilmiş Rumack-Matthew nomogramında 1970'lerde tedaviye başlama çizgisi 200mg iken şimdi USA ve Avustralya'da 150 mg'a düşürülmüştür(60).

Asetaminofen zehirlenme vakası genç kadın hastanın 100 mg civarı olan asetaminofen konsantrasyonu oranı nedeni ile tedavi verilmemesi ve buna bağlı kaybedilmesi nedeni ile İngiltere'de ve İrlanda'da tedaviye başlama çizgisi 2012'de 100mg/L olarak değiştirilmiştir(59). Hasta kademeli ve tekrarlayan dozlarda asetaminofenalarak zehirlenmişse tedavi kriterleri Rumack-Matthew nomogramına uymaz. Bu hastalarda N-asetil sistein tedavisi serum parasetamol seviyelerine

bakılmaksızın başlanır(87). N-asetil sistein (NAC) bir glutatyon prekürsörüdür. NAC ilk kez 1970'lerde İngiltere'de antidot olarak verilmeye başlanmıştır(59). Rumack-Matthew nomogramı 1975'te yayınlanmış olup bu makalede hiç hasta verisi bulunmamaktaydı(88). Akut aşırı doz alımından sonra erken verilen N-asetilsistein tedavisi, akut karaciğer yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatmada etkilidir. Ancak akut karaciğer yetmezliği geliştiğinde, karaciğer transplantasyonu rutin kullanılan tek hayat kurtarıcı tedavidir(64). NAC asetaminofen zehirlenmesinde hemodinamik instabiliteyi, hepatik klirensi ve serebral ödemi düzeltir(89). Asetaminofen zehirlenmesi haricinde gelişen akut karaciğer yetmezliklerinde de NAC kullanımı son yıllarda önerilmektedir. 2015 yılında yayınlanan bir meta-analizde bu hastalarda oral veya intravenöz NAC verilmesinin mortaliteyi etkilemediği belirtilmiştir. Bu meta-analizde NAC'ın yan etkileri bulantı, kusma, ishal ve konstipasyondur. Nadiren döküntü, ateş, baş ağrısı, sersemlik, hipotansiyon ve kistik fibrozisli bir hastalarda serum transaminaz seviyelerinde yükselme yaptığı bildirilmiştir(90). Asetaminofen alımından sonraki 12 saat içinde başvuran hastalarda 20 saatlik iv tedavi verilebilir. Bu protokole göre(91):

- 150 mg/kg NAC 200cc %5 dekstroz içinde 15 dakikada

- 50 mg/kg NAC 500cc %5dekstroz içinde 4 saatte ve -100 mg/kg NAC 1000cc %5dekstroz içinde 16 saatte olacak şekilde

- Toplam 300 mg/kg NAC 20 saat içinde verilir.

Parasetamol alımından sonra 18 saatten fazla süre geçmişse 72 saatlik oral tedavi uygundur. Bu protokol ise şöyledir(91):

- 140 mg/kg NAC peroral veya nazogastrikten yükleme dozu sonrası

- 70 mg/kg NAC peroral veya nazogastrikten 4 saatte bir 17 kez toplam 1330 mg/kg NAC 72 saat içinde verilir saatte 100 mg/kg'dan 200cc %5 dekstroz içinde NAC başlama ve sonraki 10 saat boyunca 1000cc %5 dekstroz içinde 200 mg/kg'dan idame NAC tedavisi en az eski rejimler kadar etkili bulunmuştur. Aynı zamanda anafilaktoid reaksiyonları ve kusmayı da azalttığı görülmüştür(92). İntravenöz tedavi özellikle kusması olanlarda, oral alımın kontrendike olduğu durumlarda (pankreatit, barsak tıkanıklığı vs. gibi), karaciğer yetmezliğinde ve hasta oral alımı tercih etmiyorsa önerilmektedir. NAC'ın yan etkileri anafilaktoid reaksiyonlar, bulantı ve kusmadır(59, 76, 80, 92). Anafilaktoid reaksiyonların bazı çalışmalarda%30'a kadar olan oranlarda antidotu kesmeyle sonuçlandığı bildirilmektedir. Bulantı ve kusmanın antidota mı yoksa zehirlenmeye mi bağlı olduğu henüz açıklık kazanmamıştır(92-94). Anafilaktoid reaksiyonlar 100 mg/l'nin altındaki asetaminofen konsantrasyonlarında yaklaşık 5 kat

daha sık olmaktadır(93). Avustralya’da yapılmış bir çalışmadan sonra bazı ülkelerde 15 dakikalık parasetamol infüzyon dozu yerine NAC’ın yan etkilerini azaltmak için 1 saatlik başlangıç infüzyon dozu önerilmektedir(95). Anafilaktoid reaksiyon geliştiğinde NAC’ın verilmesinde duraklama, intravenöz antihistaminik verilmesi ve wheezing varsa inhaler salbutamol verilmesi önerilmektedir. Asetaminofen zehirlenmesine bağlı akut karaciğer yetmezliği geliştirse nakil yapılmaz ise mortalite %36’dır(96). Karaciğer nakli yapılırsa taburculuk ihtimali %73’ dür(60, 64).

2.7.2. Aspirin ve salisilat zehirlenmeleri

M.Ö. 400’lere kadar tarihlenen, ağrı tedavisinde kullanılan bilinen en eski ilaçlardan olan salisilatlar söğüt ağacının yaprak ve kabuğunda bulunur ve ismini söğüt kelimesinin Latince ismi olan salix’ den alır. Salisilat kelimesi salisilik asidin esteri olup aynı anlamda kullanılır. Sodyum salisilat, magnezyum salisilat, diflunisal, salsalat, kolin salsalat, benarilat, salisilsalisilik asit ve asetil salisilikasit (ASA) gibi çok sayıda salisilik asit esteri bulunmaktadır. Tüm non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ) içinde piyasaya sürülen ilk ilaçtır (97). ASA 1897 yılında resmi tarihe göre Bayer laboratuvarlarında kimyager Felix Hoffmann kimilerine göre ise yine aynı laboratuvarıda görev yapan Arthur Eichengrün tarafından salisilik asidin mide etkilerini azaltmak amacıyla asetillenmesi ile elde edilmiştir. ASA, Asetil Cloridinin A harfi, salicinin üretildiği Spirea ulmaria bitkisinin ilk dört harfi ile o zamanlar ilaç sonlarına eklenen ‘in’ harflerinin birleştirilmesinden oluşan Aspirin® ticari markası ile 1899 yılında piyasaya sürülmüştür (97-100).

Aspirin, mide ve ince bağırsağın üst kısmından hızlı bir şekilde emilir. Alınmasından 30 dakika sonra plazmada hissedilebilir düzeye ulaşır. Terapotik dozun üçte ikisi bir saat içinde emilir ve pik seviyeye 2-4 saatte ulaşır. Aşırı doz oral alımlarda gastrik boşalma gecikir. Enterik kaplı aspirinler, gastrointestinal sistem absorbsiyonları daha geç olduğu için serum salisilat düzeyinde 12 saat veya daha fazla artışa neden olabilirler. Midede gıda olması ve alkali mide ortamı aspirinin emilimini azaltmaktadır. Aspirinin sodyum tuzları daha hızlı emilir. Antiasitler emilimi ve atılımı arttırır. Steroid kullanımı serum salisilat düzeyini azaltır. İdrarın alkalileşmesi salisilat atılımı arttırmaktadır (97, 101). Aspirin intestinal duvar, karaciğer ve eritrositlerde albümine geri dönüşümlü olarak bağlanan serbest salisilik aside hidrolize olur. Salisilik asit Aspirinin tüm tedavi edici ve toksik etkilerinden

sorumludur ve %50- 80 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır (97). Karaciğerde glukronik asit ve glisin ile konjuge edilir. Serbest salisilat ve konjuge edilmiş fraksiyonlar böbrekler yolu ile elimine edilirler. Toksik dozların alınması, 15-30 saat sürebilen yarılanma sürelerine neden olabilir (102). Fizyolojik pH 'dasalisilat moleküllerinin çoğu iyonize haldedir. Asidoz iyonize olmayan salisilat moleküllerin artışına neden olur, böylelikle kan beyin bariyerinde olduğu gibi hücre zarlarından geçiş kolaylaşır ve bu durum toksisitenin derinleşmesine neden olur (97).

Aspirin başlıca tromboksan A₂ (TXA₂), prostasiklin (PGI₂) olmak üzere siklik prostaglandinlerin (PG) biyosentezine müdahale ederek etki gösterir. Bu prostaglandinler membran fosfolipidlerinden kaynağını alan araşidonik asidin (AA) fosfolipaz A enzimi ile oksidasyona uğraması sonucunda oluşmaktadır. AA, siklooksijenaz (COX) enzimi ile PGG₂ ve PGH₂'ye dönüşürken; aspirin bu enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. COX enzimi, PGG₂'yi PGH₂'ye, PGH₂ ise TXA₂, PGI₂, PGD₂, PGE₂ ve PGF_{2α}'ye dönüştürür (97, 103). COX enziminin aminoasit dizilimleri farklı olan COX-1 ve COX-2 adlı iki alt izoformu bulunmaktadır. Aspirinin temel etki mekanizması, COX-1 ve COX-2 enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesidir. Bu inhibisyon COX-1 enziminin 529. noktasındaki serinin, COX-2'de ise 516 noktasındaki serinin asetilizasyonu ile olmaktadır. Asetillenen enzimin aktivitesi geri dönüşümsüz olarak baskılanmaktadır. Sonuçta ağrı ve ateş yüksekliğinden sorumlu PG'lerin ve bilinen en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan olan TXA₂ oluşumu azalmaktadır. Aspirinin COX-1'i COX-2 göre daha fazla inhibe eder. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar yanıt gösterebilen hücrelerde daha fazla oranda bulunmaktadır. COX izoenzimlerinin inhibisyonu Aspirin dozu ile ilişkilidir. Düşük doz Aspirin COX-1'i inhibe edebilirken, COX-2'nin inhibisyonu için ise, yüksek dozlar gerekmektedir. Aspirinin anti agregan ve antiinflamatuvar dozunun farklı olması bundan kaynaklanmaktadır (97, 104, 105).

Aspirin toksisitesi erişkinlerde miks solunumsal alkaloz ve yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ile karakterizedir (97, 106). Yüksek doz aspirin, medulla oblongatada yer alan solunum merkezini uyarır; pH ve parsiyel karbondioksit (PCO₂) değerlerine karşı duyarlılığını artırır. Toksisitenin başlangıç safhasında hiperventilasyon ve solunumsal asidoz gelişir. Solunumsal alkaloz hemoglobin-oksihemoglobin sistemi, intrasellüler hidrojen iyonunun estrasellüler katyonlarla yer değiştirmesi ve idrar bikarbonat atımı ile kompanse edilir (97, 107). Aspirin toksisitesinin ilerleyen safhalarında metabolik asidoz ve respiratuvar asidoz meydana gelebilir (108). Aspirin

toksitesi oksidatif fosforilasyonu bozarak aerobik metabolizmaya engel olur. Krebs döngüsünün inhibe olmasıyla pirüvik asidin üretimi artmaktadır, laktata dönüşen pirüvik asitin seviyesi artmaktadır, lipid metabolizmasının artması keton cisimlerini arttırmaktadır (108). Aspirin oksijen tüketimi, karbondioksit üretimi ve vücut ısısında artışa neden olmaktadır. Glukoz homeostazını etkileyerek hiperglisemiye neden olabileceği gibi genellikle normoglisemi, nadiren hipoglisemi gözlenmektedir (108-110).

Santral sinir sisteminde artan salisilat konsantrasyonu nöronal ve glial oksidatif fosforilasyonu bozmakta ve enerji tüketiminin artmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda nöronal fonksiyon bozukluğu ve serebral ödeme neden olmaktadır (109, 111). Aspirin zehirlenmesinde görülebilen işitme kaybı ve tinnitus; serum salisilat konsantrasyonu 25-40 mg/dL arasında olduğunda görülmeye başlamaktadır (112). Aspirin; COX inhibisyonu ile kohlear araşidonat konsantrasyonunu artırır. Artan araşidonat konsantrasyonu kohlear spinal ganglion üzerinde nöronal uyarıcı etkinliği olan N-metil-D-aspartik asit ve kalsiyum akımını artırır. Yine sitria vaskülaris içindeki prostoglandin sentezinin azalması ile Na⁺-K⁺-ATPaz pompasında yavaşlama oluşur. Bu yavaşlama ile oluşan vazokonstrüksiyon ise kohlear kan akımında azalma meydana getirir. Membran permeabilite değişiklikleri Korti organındaki saçlı hücrelerde turgor kaybına neden olur (113-116).

Aspirin zehirlenmesi, pulmoner kapiller permeabilite artışı ve bunu takip eden yüksek proteinli eksüdatif sıvının alveolar boşluk ve interstisyel alana birikmesi sonucu kardiyak olmayan akciğer ödemeine neden olabilir (97, 117). Serum salisilat konsantrasyonunun yüksek olması, geniş anyon açığı, azalmış serum potasyum seviyesi ve azalmış PCO₂ seviyesi aspirin zehirlenmesinde çocuklardaki risk faktörleridir (118).

Aspirin düşük dozlarda dahi eroziv ve hemorajik gastrite yol açabilir. Gastrik motilitede azalma ve pilor spazmı yapabilir. Yüksek dozlarda medüller kemoreseptör trigger zonu (KTZ) uyarır (119).

Aspirin dozu 300 mg/dl'nin üzerine çıktığında akut böbrek yetmezliğine neden olabilir (120). Aspirin zehirlenmelerinde anlamlı potasyum kayıpları KTZ'un uyarılması sonucu kusma nedeni ile oluşurken; solunumsal alkalozu kompanse etmek için idrarda sodyum, potasyum ve bikarbonat atılımı artar. Sonuç olarak vücuttan potasyum kaybı meydana gelir (97, 107).

Aspirin toksistesinde hipoprotrombinemi ve trombosit disfonksiyonuna bağlı hematolojik etkiler görülmektedir. Trombosit disfonksiyonu trombosit agregasyonundan

sorumlu olan TXA₂ oluşumunda azalma ile oluşmaktadır. Hipoprotrombinemi warfarine benzer şekilde K vitamini faktörlerinin inhibisyonuna neden olur (97). Kronik alımlarda salisilatlar kan beyin bariyerini daha kolay geçerler, albümine daha az bağlanırlar böylece serbest salisilat konsantrasyonu artar ve bu artış hücre içine daha fazla transferle sonuçlanır. Kronik alımlarda 40 mg/dl serum salisilat konsantrasyonu, akut alımlardaki 80 mg/dl ile aynı toksik değere sahiptir (97, 121). Pediatrik hastalarda kronik terapötik dozun üzerinde alımlar, akut toksisiteden daha ciddi problemlere yol açabilir. Salisilatlar anne sütüne geçer. Bazı diş jelleri, yüksek konsantrasyonlu metil salisilat içeren merhemler de toksisite kaynağı olabilir (45, 122).

Aspirin zehirlenmesinin en erken bulgu ve semptomları bulantı, kusma, terleme ve tinnitusdur (Tablo 24). Tipik olarak akut alımdan 1-2 saat sonra görülmeye başlar. Erişkinlerde toksisite ciddiyeti oral alım miktarı ve serum salisilat konsantrasyonu ile koreledir (Tablo 25).

Tablo 24: Aspirin zehirlenmesinin klinik belirtileri

Gastrointestinal

- Bulantı, kusma, karın ağrısı, gastrit motilite azlığı

Santral sinir Sistemi

- Tinnitus, işitme kaybı, konfüzyon, ajitasyon, letarji, koma, nöbet, uygunsuz ADH Sendromu

Pulmoner

- Taşipne, hiperpne, Akut akciğer hasarı

Kardiovasküler

- Taşikardi

Asit-baz, elektrolit anormallikleri

- Solunumsal alkaloz, Metabolik asidoz, Solunumsal asidoz, Hipokalemi, Hiponatremi, Hipernatremi

Metabolik değişiklikler

- Hipertermi, Terleme, Hipoglisemi, Hiperglisemi, Ketonemi, Ketonüri

Hematolojik

- Protrombin zamanında uzama trombosit disfonksiyonu
-

Tablo 25: Aspirin zehirlenmesi akut alımlarda doz-şiddet ilişkisi.

	Hafif	Orta	Şiddetli
Akut Oral Doz	<150 mg/kg	150–300 mg/kg	>300 mg/kg
Bulgu	Tinnitus	Taşıpne	Mental Durum
	İşitme kaybı	Ateş	Değ
	Baş dönmesi	Terleme	Nöbet
	Bulantı/kusma	Anksiyete Ataksi	Akut Akciğer
			Hasarı
			Disritmiler
			Böbrek Yetmezliği
			Şok

Çocuklarda ve yaşlılarda toksisite daha düşük serum seviyelerinde bile görülebilir. Klinik bulgular genellikle 30 mg/dl'nin üzerindeki serum salisilat düzeylerinde görülmeye başlar. Kulak çınlaması kronik aspirin kullananlarda kan düzeyinin 20 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda da görülebilmektedir. Aspirinin 150-300 mg/kg oral alımı toksik doz olarak kabul edilir ve 500 mg/kg'ın üzeri potansiyel letal dozudur. Akut zehirlenmelerde mortalite hızı %1 iken kronik zehirlenmelerde bu oran %25'ler civarındadır (97, 123).

Erişkinlerde Aspirin zehirlenmesi ile başvuran hastaların çoğu solunumsal alkaloz ve metabolik asidozun eşlik ettiği miks tipte asit-baz bozukluğu ile gelmektedir. Çoklu ilaç alımlarında Aspirin ile birlikte bradipne yapan sedatif ilaçlar alındığında solunumsal alkaloz yerine solunumsal asidoz görülebilir. Aspirin zehirlenmesinde yüksek anyon açıklı metabolik asidoz görülmesine rağmen yine Aspirinle birlikte çoklu ilaç alımlarında anyon açıklığın normal olduğu metabolik asidoz tablosu da bulunabilir(97, 124). Toksisite ilerledikçe asidoz kötüleşir.

SSS disfonksiyonu ajitasyon, letarji, konfüzyon, nöbet ve koma şeklinde kendini gösterebilir. SSS disfonksiyonu beyin ödeminin bir göstergesi olup hızlı ve agresif tedavi gereksinimi için bir belirteçtir. Tedavi ile serum salisilat düzeyinde azalmaya karşın SSS'de salisilat seviyesi artabilmektedir. Bu durum nörolojik fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine ve ölüme neden olabilir

Aspirin nadiren rabdomiyoliz, gastrik perforasyon ve gastrointestinal sistem kanamalarına neden olabilir. Toksisite için zayıf prognostik faktörler ateş, solunumsal asidoz, nöbet, koma ve kardiyak ritim bozukluklarıdır. Çocuklarda akut salisilat zehirlenmesi bilinen salisilat alım öyküsü ve birkaç saat içinde belirtilerin görülmesi ile

karakterizedir. Salisilat zehirlenmesi zamanı 12-24 saatler arasında ise; 4 yaş altı çocuklarda ve 1 yaş altı çocukların ise tamamına yakınında metabolik asidoz ve asidemi meydana gelebilir. Daha büyük çocuklarda ise solunumsal alkaloz, artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve metabolik alkalozun eşlik ettiği miks tip asit baz bozuklukları görülür(124).

Gebelik süresince yüksek dozda alınan salisilat plesanta yoluyla fetüse geçer. Fetüste rölatif asidemi yaparak fetal distres gelişmesine neden olur. Gebelik döneminde görülen salisilat zehirlenmesi fetüs ölümü ile ilişkilidir. Doğumda fetüs canlı ise fetal distres gerçekleşebileceği akılda bulundurulmalıdır(125).

Aspirin zehirlenmesinden şüphelenilen hastalarda ilk değerlendirme ateş, oksihemoglobin saturasyonu, solunum sayısı ve güvenilir bir vücut sıcaklığı ölçümünü içeren genel bir fizik muayeneden oluşmalıdır. Göğüs oskültasyonu pulmoner ödemi tanımaya, mental durum değerlendirmesi ise SSS toksisitesinin tespitine yardımcı olabilir. Erken arter kan gazı analizi (AKG) semptomatik hastalarda asit-baz durumunun ve kompensatuvar yanıtların değerlendirilmesini sağlar. Kan salisilat düzeyi hasta ilk geldiğinde alınır, kontrolü ise iki saat sonra yapılmalıdır. Eğer ikinci kan örneğindeki serum salisilat konsantrasyonu ilkinden yüksek ise kan seviyesinin sürekli monitorizasyonu için uzun süreler seri kan örnekleri alınmalıdır. Konsantrasyon seviyesi düşmeye başlayıncaya ve hastanın kliniği stabilize oluncaya kadar ölçümlere devam edilmelidir. Serum salisilat düzeyini gösteren testler oldukça güvenilirdir. Akut zehirlenmelerde serum salisilat konsantrasyonu, alınan salisilat dozu, hastanın yaşı, klinik özellikleri ve asit-baz durumu prognoz ve tedavinin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Asit-baz durumu hızlıca değişebilir ve AKG'nın monitörizasyonu tedavi algoritması için gereklidir. Zamana karşı serum salisilat konsantrasyonunu gösteren geleneksel Done nanogramı kısıtlayıcı ve yanıltıcı olabildiğinden artık önerilmemektedir. Serum elektrolitleri, glukoz, kan üre azotu ve kreatinin seviyesi istenmelidir. Hastalara ayrıca akciğer ve batin grafileri, elektrokardiyogram, tam kan sayımı ve idrar pH 'sı 'da istenebilir(97, 123, 124). Düşük pH ve bikarbonat seviyeleri ciddi hastalığa işaret etmektedir. Hasta asidozu kompanse edemediği zaman pH düşer. Laktik asit birikir ve serum bikarbonatı giderek azalır. Kan gazında $pH < 7,4$ olduğu zaman karbondioksit ve bikarbonat seviyesi düşer, hasta hemodinamik açıdan dekompanse hale gelir. Hasta entübe ise veya asidozla birlikte düşük PCO_2 ve bikarbonat seviyesi var ise hemodiyaliz gerekmektedir(126).

Tedavide öncelik hava yolu, solunum ve dolaşımın stabilizasyonu; sıvı kayıplarının yerine konması ve metabolik bozukluğun düzeltilmesi; gastrointestinal sistemin dekontaminasyonu ve salisilat yükünün azaltılmasıdır. Hayatı tehdit eden miktarlarda alan hastalar, gastrik lavaj ve aktif kömürden fayda görebilir. Salisilat pilor stenozunu indükleyebilir, midede bezoar oluşturabilir. Bir saatten önce alım öyküsü olan hastalarda gastrik lavaj faydalı olabilir. Boyutu büyük olan enterik kaplı veya salınımlı tabletleri, 40F orogastrik tüpten bile uzaklaştırmak zor olabilir(124).

Toksik dozda aspirin alımı sonrası tek doz aktif kömür 1-2 gram/kg uygulanır. Aspirin aktif kömüre bağlanır. Bununla birlikte aktif kömürün salisilatların toksik etkilerini azalttığına dair spesifik bir çalışma yoktur(124).

Salisilat toksikasyonlarında dehidrasyon, metabolizmanın artmasından dolayı erken dönemde ortaya çıkar ve iv sıvılar ile tedavi edilebilir. Potasyum düşmesi kontrol altına alınmalıdır. Başlangıç sıvı miktarı 20 ml/kg bolus şeklinde olmalıdır. Sıvı desteği hastanın idrar çıkışı 2-3 ml/kg/saat olacak şekilde düzenlenmeli; aşırı sıvı vermekten kaçınılmalı beyin ve akciğer ödeminin kötüleşmesi önlenmelidir. Verilecek mayi dekstroza içermelidir. Hipoglisemiye önlemek için sık aralıklarla kan glikoz düzeyi izlenmelidir(123).

Mekanizması bilinmemekle beraber salisilatlar, düşük pKa değerine sahiptir ve böbrek yoluyla elimine edilirler. İdrarın alkalizasyonu salisilatları iyon haline getirir ve eliminasyonunu artırır. Serum salisilat düzeyinin 35 mg/dl'nin üzerinde olduğu, anlamlı asit-baz düzensizliği olan veya salisilat düzeyi takiplerde yükselen hastalara idrar alkalizasyonu tavsiye edilir. Atılım için İdrar pH'sı 7,5-8,0 arasında olması gereklidir. Sodyum bikarbonat 1-2 mEq/kg dozunda 1-2 saat süresince verilir. Bu dozu 100-150 mEq sodyum bikarbonatın 1000 ml %5 dekstroza içine katılarak hazırlanan solüsyonunun infüzyonu takip eder. Doz ayarlaması idrar pH hedeflerine göre yapılır. İdrar alkalizasyonu, atılan salisilatın kendisinin idrar pH'sını düşürmesinden dolayı zordur. Ek olarak potasyum kaybının da düzeltilmesi idrar alkalizasyonu için gereklidir. Potasyum seviyesi 4,0-4,5 mg/dl arasında tutulmalıdır. Zorlu diürez anlamlı düzeyde salisilat atılımını sağlamadığı gibi beyin ve akciğer ödemi de artırabilir(123, 127).

Hemodiyaliz, serum salisilat yükünün hızla azaltılması ve elektrolit anormallikleri ve asit-baz tablosunu tam düzeltebildiği için ciddi zehirlenmelerde tercih edilen ekstrakorporeal bir tekniktir(124). Serum salisilat düzeyi akut alımlarda 100 mg/dl, kronik alımlarda 50 mg/dl'nin üzerinde olması; koma ve nöbetin içinde oluşu değişen mental durum; eş zamanlı alınan diğer maddelere bağlı gelişen endotrakeal

entübasyon; karaciğer veya böbrek yetmezliği; pulmoner ödem; şiddetli asit-baz dengesizliği; hızlı yükselen serum salisilat düzeyi ve konservatif tüm müdahalelere cevabın yetersiz kalması durumlarında hemodiyaliz endikasyonu vardır. Exchange transfüzyon konjenital salisilizm olan ender vakalarda ve genç infantlarda düşünülebilir. Anlamlı kardiyovasküler sistem hastalığı olan veya hipotansif hastalar 4 saatlik hemodiyalizi tolere edemeyebilirler. Daha az zahmetli fakat daha uzun süren hemofiltrasyon, hemodiafiltrasyon veya sürekli düşük etkili diyaliz kullanımı tolere edilebilir. Hemodiyaliz ya da diğer ekstrakorporeal teknikler, serum salisilat düzeyi <20 mg/dl'nin altına inene kadar uygulanmalıdır(97, 128).

Akut salisilat zehirlenmesi ile başvuran hastalarda hastaneye yatış pulmoner ödem, santral sinir sistemi semptomları (tinnitus harici), nöbet, asidoz, elektrolit dengesizliği, dehidrasyon, böbrek yetmezliği veya seri serum analizindeki artmış salisilat seviyeleri varsa gereklidir. Düşük serum seviyeleri olmasına rağmen kronik zehirlenmelerde oldukça anlamlı düzeyde salisilat zehirlenmesi bulguları görülebilmektedir. Salisilat zehirlenmesi bulgusu gösteren infantların tümü hastaneye yatırılmalıdır. Hastalar akut yüksek doz alımlarda seri salisilat ölçümlerinde azalma göstermeden taburcu edilmemelidir. Enterik kaplı veya salınımlı formlarında aşırı doz alan hastaların başlangıç serum salisilat düzeyi ne olursa olsun tedavi edilmelidir ve 24 saat boyunca bir düşüş seviyesi teyit edilene kadar seri serum salisilat konsantrasyonları ölçülmelidir. Suicid amaçlı alımlar psikiyatristler tarafından değerlendirilmelidir(123).

2.7.3. Antidepresanlarla Oluşan Zehirlenmeler

Anti depresan terimi depresyon, nörolojik ağrı, migren, enürezis ve dikkat eksikliğinde kullanılan bir grup farmakolojik ajanları tarifetmektedir (129). Anti depresanlar içinde trisiklik antidepresanlar, doksepin, imipramin, trimipramin, amoksapin, desipramin, nortriptilin ve protriptilin, tetrasiklik yapıdaki maprotilin, monosiklik yapıdaki bupropiyon, triazolopiridin trazodon ve serotonin geri alım inhibitörleri olan fluoksetin, sertralin ve paroksetin yer almaktadır(130, 131). Amitriptilin trisiklik antidepresan ilaçlar arasında en sık reçete edilen ilaçlardan birisidir. Yüksek etkinlikte ve ucuz olması nedeni ile ülkemizde doktorlar tarafından sıkça reçetelenmekte, hastalar tarafından da kolaylıkla reçetesiz elde edilebilmektedir (132, 133).

Antidepresanlar toksik etkilerini; Noradrenerjik ve serotenerjik sinir uçlarında noradrenalin ve serotonin geri alımının inhibisyonu, muskarinik reseptörler üzerinde antikolinerjik etki, direk alfa adrenerjik blokaj, kalp kasında hızlı sodyum kanallarında blokaj ile membran stabilize edici etki (kinidin benzeri etki), histamin reseptörlerinin inhibisyonu ve santral sinir sisteninde GABA-A reseptörlerini inhibe ederek gösterirler(134, 135). Toksik etkileri başlıca dolaşım ve merkezi sinir sistemi üzerinedir. Zehirlenme tablosu ilaçların kolinerjik ya da alfa adrenerjik reseptörleri bloke edici güçlerine ya da katekolamin geri alımını ve kalpte iletiyi baskılama özelliklerine bağlı olarak gelişir. Karaciğerde oluşan aktif metabolitleri ve enterohepatik dolaşıma girmeleri toksik etkilerini artırır. SSRI'in antikolinerjik etkileri yoktur.

GİS'den hızla emilip ve maksimum düzeye 2-8 saate ulaşırlar. Çoğunlukla karaciğerde metabolize olur ve yarı ömürleri 10 ile 80 saat arasında değişir. Doku konsantrasyonu kan konsantrasyonunun 5-100 katıdır. Plazma proteinlerine %70-98 oranında bağlanırlar ve lipofilik olmaları nedeni ile dağılım hacimleri yüksektir(136). Hipoalbuminemi ve asidozda serbest kısmı artar. Buna bağlı olarak zehirlenme tedavisinde hemodiyaliz ve hemoperfüzyon etkili değildir(137). Karaciğer yolu ile elimine edilirler. Trisiklik antidepresan ilaçlar vücutta %100'e yakın oranda metabolize edilirler ve idrarla değişmeden atılan fraksiyonları önemsizdir. Bu ilaçların karaciğerde metabolize olmaları üç yolak üzerinden olur; N-demetilasyon, N-oksidasyon, aromatik hidrolasyon. Belirli bir trisiklik antidepresanı aynı dozda alan kişilerde ilacın plazma konsantrasyonunun değişkenlik göstermesinin temel nedeni bu ilaçları metabolize eden CYP2D6 enziminin genetik polimorfizm göstermesidir(136, 138). Bu genetik polimorfizm nedeni ile bazı kişiler ilacı çok hızlı metabolize ederken bazıları çok yavaş metabolize eder ve dolayısı ile ilacın toksik ve terapötik etkileri bireysel farklılık gösterebilir. Tek doz 3,75 mg/kg desimipiramin verilen 173 olguluk bir seride serum konsantrasyonu 45 ng/ml ve klirens hızı ise, yaş ve kilo bağımsız, 0,74 l/kg/saat olarak bulunmuştur(139). Bu farmokokinetik farklılık ayrıca geniş dağılım hacmine ve yavaş absorpsiyon hızına ve metabolitlerinin ve esas bileşiğin enterohepatik resirkülasyonuna girmesine bağlı olabilir(136, 138).

Ciddi zehirlenme genellikle ilaç alındıktan sonraki 6 saat içinde oluşur(137). Yaşamı tehdit eden doz 10-20 mg/kg olmakla birlikte daha düşük dozlarda bile ciddi zehirlenmeler görülebilir. Çocuklarda 15 mg/kg'ı öldürücü olabilir. Küçük çocuklarda bir veya iki tablet ile bu doz eşiği aşılabılır. Bu nedenle TCA ilaç ile zehirlenme kuşkusu olan her çocuk hiçbir zehirlenme bulgusu olmasa bile en az 6-8 saat hastanede

gözlem altında tutulmalıdır(136).Nonsiklik antidepresanlar daha az toksiktirler. Genellikle tedavi dozunun 10 katından fazlası ile ciddi bir zehirlenme belirtisi oluşturmaz. Ancak seyrek de olsa konvülsiyon ve hipotansiyon yapabilirler.

Trisiklik antidepresan zehirlenmesinde antikolinerjik etkiler, kalp-damar ve merkezi sinir sistemi bulguları görülür(95). Bu etkiler opipramol ve mianserin zehirlenmesinde daha hafiftir. Maprotilin zehirlenmesinde antikolinerjik etkiler görülmez. Belirti ve bulgular genellikle ilaç alındıktan sonra 30-40 dakikada çıkar. Bu süre antikolinerjik etkileri nedeniyle mide boşalmasını geciktirdiklerinden 8 saate dek uzayabilir. Başlangıçta uyanık olan hastaların bilinci hızla kapanabilir ve konvülsiyonlar görülebilir. Ventrikül fibrilasyonu, tedaviye dirençli kardiyojenik şok, status epileptikus ve solunum yetmezliği sonucu ölüm ortaya çıkabilir.

Hastalarda antikolinerjik bulgular gözlenebilir. Uykuya eğilim, huzursuzluk, görsel ve işitsel sanrılar, deliryum, koma, midriyazis, deri ve mukozalarda kuruluk, terlemede azalma, taşikardi, hipertansiyon, mide ve bağırsak hareketlerinde azalma, idrar retansiyonu, miyoklonik sıçramalar ve yüksek ateş görülür.

Kalp damar sistemi bulguları genellikle ilk 8 saat içinde gelişir, iletide bozulma, aritmiler ve hipotansiyon gözlenir. Tipik EKG bulgusu PR, QRS ve QT aralıklarında uzamayla birlikte giden sinüs taşikardisidir. Değişik derecelerde atriyoventrikül blok, ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonu, QT uzamasıyla giden atipik ya da polimorfik ventrikül taşikardisi (Torsade de Pointes) görülebilir. Bradikardiler ciddi zehirlenme ve kötüye gidişin habercisidir.

Merkezi sinir sistemi bulgularından konvülsiyonlar, miyoklonik sıçramalar, koma ve solunum baskılanması görülebilir. Konvülsiyonların yol açtığı kas yıkımına bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir. TCA dışındaki antidepresanlar daha çok depresyon tedavisinde kullanılan ve daha az toksik ilaçlardır. Ancak serotonin geri alım inhibitörü olan Sitolopramin EKG’de QT aralığı uzaması ve ‘Torsade de Pointes’e neden olabilir. Bupropiyona bağlı konvülsiyon ve Fluoksetine bağlı tremor, ajitasyon, reflekslerde artış, klonus, deliryum, ateş, ishal, taşikardi, hipertansiyon, midriyazis konfüzyon ile prezente olan “Serotonin Sendromu” görülebilir(140). İlacın alımından sonraki 6 saat içinde aşağıdaki bulgulardan biri ya da daha fazlasının saptanması komplikasyon gelişimi açısından risk faktörüdür; QRS süresinin >0,1 sn.mental durum değişikliği, kardiyak aritmiler ve ileti defekleri nöbet, solunum baskılanması, hipotansiyon.

Öykü, belirti ve bulgulara dayanarak konur. Bilinç bulanıklığı, koma ya da konvülsiyonlarla gelip EKG’de QRS genişlemesi (0,10 sn den uzun) olan tüm vakalarda bu ilaçlarla zehirlenme akla gelmelidir. EKG’de en tipik bulgular sinüs taşikardisi, PR, QT uzaması ve QRS genişlemesidir. Kan ve idrarda ilaç düzeylerinin ölçülmesi tanıya yardımcıdır ancak tedavinin düzenlenmesine katkısı yoktur. Ciddi zehirlenmelerde serum elektrolitleri, kreatininin fosfokinaz ve kan gazları ölçülmelidir. Ayırıcı tanıda konvülsiyon ve koma nedenleri ile EKG’de QRS genişlemesi ve QT uzaması yapan diğer ilaçlar göz önüne alınmalıdır.

Gerekliyse temel ve ileri yaşam desteği verilir. Varsa koma, konvülsiyon ve hipotansiyon tedavi edilir. Trisiklik antidepresanlara bağlı konvülsiyon tedavisinde kardiyotoksik etkiyi artırabileceğinden fenitoin kullanılmamalıdır. Nabız alınamayan ventrikül taşikardisinde öncelikle defibrilasyon yapılmalıdır. Bulguları olan tüm hastalar EKG ile izlenmeli, bulgusu olmayan hastalarda bile izlem en az 8 saat sürdürülmelidir. EKG’de QRS süresi 0,10 sn.’den uzunsa, hipotansiyon ve ventrikül aritmisi varsa sodyum bikarbonat 1 mEq/kg ven içine infüzyon ya da yavaş enjeksiyon (5-10 dakikada) yoluyla uygulanır. Kontrol EKG’de QRS genişlemesi ve hipotansiyon sürüyorsa aynı doz yinelenir. Nabız alınabilir ventrikül taşikardisi varsa lidokain uygulanır. Ven içine yetişkinde 1-1,5 mg/kg bolus ve 1-4 mg/dk infüzyon, çocukta 1 mg/kg bolus ve 20-50 mikrogram/kg/dk infüzyon biçiminde verilir. Ektopik atımlar sürerse 0,5-1 mg/kg’lık dozlar 10 dakika aralıklarla yinelenenir. Ven içine uygulanan toplam doz çocukta ve yetişkinde 3 mg/kg’ı aşmamalıdır. Serum potasyum düzeyleri düzeltilmelidir. “Torsade de Pointes” tedavisinde yetişkinde 1 g, çocukta 25-50 mg/kg ven içine 6 saatte bir magnezyum sülfat verilir. Sınıf 1a anti aritmikler (prokainamid, disopramid, amiodaron) kardiyotoksiteyi artıracığından kullanılmamalıdır(141).

Özgül antidotu yoktur. Fizostigmin kalpte ileti bozukluklarına, asistoliye neden olabileceği ve konvülsiyonları artırabileceğinden kullanılmamalıdır. Serotonin Sendromunda, serotonin antagonisti etkileri bulunan siproheptadin, klorpromazin, risperidon ve metiserjid yararlı olabilir(142, 143). Siproheptadin ağız yoluyla yetişkinde 4-8 mg 1-4 saatte bir, çocukta 0,25 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda 6 saatte bir verilir. Gatrik lavaj, ne kadar erken yapılırsa etkinliği o kadar yüksektir. Yüksek dozlarda (>10 mg/kg) TCA alındığı durumlarda da ilk 6 saat içinde mide yıkaması yapılmalıdır. Aktif kömür bilinci açık hastalarda ağız yolu ile bilinci kapalı hastalarda endotrakeal entübasyondan sonra nazogastrik sonda ile verilir. Ciddi zehirlenmelerde 4-6 saat arayla yinelenen dozlarda uygulanabilir. Hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve zorlu diürez etkili

değildir. Çok yüksek dozdaki alımlarda, plazma proteinleri doygunluğa ulaştıktan sonra ilacın plazmada serbest kısmı da artacağı için diyaliz yöntemleri faydalı olabilir(41).

2.7.4. Kardiyovasküler sistem ilaçları ile olan zehirlenmeler

Bu gruptaki ilaçlarla zehirlenmelerin önemi, sık görülmesinden ziyade küçük miktarlarda bile mortalite ve morbiditelerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Bu grupta önde gelen zehirlenmeler kalp glukozidleri, özellikle beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi antihipertansif ilaçlara bağlı olarak gelişir(144).

2.7.4.1Beta blokerler

Bu ilaçlar kardiyoselektif olanlar (Beta 1 reseptörler üzerinden etkili) ve olmayanlar (Beta 1 ve beta 2 reseptörler üzerinden etkili) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kardiyoselektif olanlar: Asebutolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol, celiprolol, metaprolol vb. Kardiyoselektif olmayanlar: Serteolol, labetolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol vb. Alfa-adrenerjik blokerler klas II anti aritmik ilaçlardır. Terapötik olarak hipertansiyon, angina, aritmiler, miyokard enfarktüsü, tirotoksikoz, migren ve glokom gibi hastalıklarda kullanılırlar (144).

Katekolaminlerin beta-reseptörleri üzerindeki etkilerini antagonize ederek kalbin kasılma gücünü ve iletiyi baskırlar. Yüksek dozlarda beta reseptör seçicilikleri ortadan kalkar. Her ilaç parsiyel agonist aktivite, membran stabilize edici etki, kardiyoselektivite ve lipit çözünürlüğü açısından farklılıklar gösterir. Hızlı emilirler ve belirtiler 1-3 saat içinde ortaya çıkar. Yüksek doz alımında toksisite süresi uzayabilir. Toksik Doz: Kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar ya da diüretiklerle birlikte kullanıldığında, beta blokerlerinin dolaşım sistemi üzerindeki etkileri şiddetleneceği için tedavi dozlarında bile ciddi zehirlenme bulgularına ve ölüme neden olabilirler. Akut alınma durumunda, günlük tedavi dozunun 2-3 katında yaşamı tehdit edici bulgular görülür(144). Tablo 26’da bazı beta reseptör blokerlerinin eşik zehirlenme dozları görülmektedir(145).

Tablo 26: Beta reseptör blokerlerinin eşik zehirlenme dozları

İlaç	Yetişkin (mg)	Çocuk (mg/kg)
Asebutolol	>600	>12
Atenolol	>200	>2
Karvedilol	>50	>0.5
Labetolol	>400	>20
Metoprolol	>400	>2.5
Nadolol	>320	>2.5
Propranolol	>240	>4
Sotalol	>160	>4
Timolol	>160	Güvenli dozu yok

Klinik tablo değişiklik gösterir. Bradikardi başta olmak üzere hipotansiyon, birinci derece AV blok ve dal blokları görülebilir. Şiddetli zehirlenmelerde p dalgasında kaybolma, AV tam blok, asistoli ve intraventriküler ileti kusurları gelişebilir. Sotalol klas III aktivitesinden dolayı diğerlerinden ayrılır, QT uzamasına ve ventriküler taşiaritmilere yol açabilir. Parsiyel agonistler (özellikle pindolol) taşikardi ve hipertansiyon geliştirme riski taşırlar. Merkezi sinir sistemi bulguları lipitte çözünenlerde daha belirgindir. Letarji, pupilla dilatasyonu, halüsinasyonlar, solunum depresyonu, koma ve konvülsiyon görülebilir. Diyabetlilerde hipoglisemi, yatkınlığı olanlarda bronkospazm gelişebilir.

Tedavide mide boşaltılmalıdır. Gastrik lavaj öncesi çocuklarda 0.03 mg/kg dozunda atropin kullanılması vagal stimulasyona bağlı oluşabilecek kardiyovasküler kollapsı önler. Özellikle yavaş salımlı preparatlarla olan zehirlenmelerde aktif kömür tekrarlayan dozlarda kullanılmalıdır. Hastalar en az 8 saat, yavaş salımlı preparatlarda 12 saat süreyle izlenmelidir. Kan basıncı, kalp hızı, EKG bulguları ve solunum takip edilmelidir. Bradikardi ve hipotansiyon oluşması durumunda 50-150 µgr/kg intravenöz veya 50 µgr/kg/saat intravenöz infüzyon şeklinde glukagon kullanılabilir. Eğer yetersiz kalırsa izoprenalin 0.02 gr/kg/dak infüzyon yapılabilir. Dopamin, dobutamin ve atropin kullanılabilir. Adrenalin ve noradrenalin kullanımı periferik vazokonstriksiyona yol açabilecekleri için önerilmemektedir. Pacemaker takılması ve sotalol zehirlenmesinde

lidokain kullanımı diğer öneriler arasındadır. Konvülziyonlarda diazepam, şiddetli bronkospazmda salbutamol ve terbutalinkullanılabilir.

2.7.4.2 Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati, supraventriküler aritmi, migren ve anjina pectoris tedavisinde kullanılırlar(146). Zehirlenme, ilaç etkileşmelerine bağlı olarak tedavi dozlarında, kazayla ya da intihar amacıyla bu ilaçların yüksek dozda alınmasıyla oluşur.

Hücre içine kalsiyum girişini azaltarak koroner ve periferik damarlarda genişleme, kalbin kasılma gücünde azalma, atrium ventrikül iletilisinde yavaşlama ve sinüs düğümünde baskılanma yaparlar. Periferik damar direncinin düşmesine bağlı olarak refleks taşikardi görülebilir(141).

Beta blokerler, nitratlar ya da diüretiklerle birlikte kullanıldığında, kalsiyum kanal blokerlerinin dolaşım sistemi üzerindeki etkileri şiddetleneyeceği için tedavi dozlarında bile ciddi zehirlenme bulgularına ve ölüme neden olabilirler. Akut olarak alındığında günlük tedavi dozlarını aşan dozların tümü toksik kabul edilir(141). Küçük çocuklarda tek bir tabletin alınması öldürücü olabilir(147).

Hipotansiyon ve bradikardi sıktır. EKG’de PR uzaması (verapamil ile tedavi dozunda bile), QT uzaması ile birlikte ventrikül aritmileri (“Torsade de Pointes”, özellikle biperidil ile), ikinci veya üçüncü derece kalp bloğu olabilir(148). Kardiyojenik olmayan akciğer ödemi, uykuya eğilim, bilinç değişiklikleri, bulantı, kusma, metabolik asidoz ve hiperglisemi görülür(141).

İlaç alma öyküsü ile birlikte hipotansiyon ve bradikardi gibi bulgularla tanı konur. İlaç etkileşmesi yönünden hastanın altta yatan hastalığı ve kullandığı diğer ilaçlar sorgulanmalıdır. Hipotansiyon ve bradikardinin eşlik ettiği atriyoventriküler bloklarında QRS’te uzama yoksa kalsiyum kanal blokerü zehirlenmesi düşünülmelidir. Sempatolitik ve beta bloker ilaçlarla zehirlenmelerde de benzer bulgular görülebilir (144).

Tedavide kusturma yapılmaz. Yüksek dozda alınmışsa ilk 1 saat içinde aktif kömür verilmelidir. Mide yıkaması yaşamı tehdit edecek miktarda ilaç alınmasından sonraki 1 saat içinde yapılır. Modifiye salıveren tabletlerle oluşan zehirlenmelerde geç dönemde de mide yıkaması önerilir Kalsiyum kanal blokerlerinin proteinlere bağlanma oranı yüksek olduğundan hemodiyaliz ve hemoperfüzyon etkisizdir. Modifiye salıveren

tabletler yüksek dozda alındığı yinelenen dozda aktif kömür önerilir. Ağız yoluyla kalsiyum kanal blokörü almış, belirti ve bulgusu olmayan hastalar en az 6 saat gözlenmelidir. Sürekli salıveren ve modifiye salıveren tablet alanlar en az 18 saat gözlenmelidir. Sürekli salıveren verapamil içeren tablet alanlar ve klinik belirtileri olan tüm hastalar EKG izlemiyle en az 24 saat gözlem altında tutulmalıdır. Hipotansiyonu olan hastada konjestif kalp yetmezliği yok ise 10-20 mL/kg serum fizyolojik infüzyonla verilir. Hipotansiyon, tek başına sıvı tedavisine yanıt vermiyorsa düşük doz dopamin verilir. Dopamine yanıt alınamazsa adrenalin infüzyon uygulanır. Hipotansiyonun eşlik edebileceği tüm aritmiler tedavi edilir(141). Kalsiyum kanal blokerü zehirlenmesinde antidot olarak kalsiyum ve glukagon kullanılır(149). Bu tedavilere yanıt vermeyen vakalarda insülin ve glikoz kullanılır(150, 151). Burada insülin düzeyi yükseltirirken glikoz düzeyi normal tutularak insülinin pozitif inotropik etkisinden yararlanılması amaçlanır. Ven içine 0,5-1 Ü/kg bolus biçiminde verilir, sonrasında 250 Ü regüler insülin 250 mL serum fizyolojik içinde seyreltildikten sonra 0,5-1 Ü/kg/saat hızda infüzyonla sürdürülür. İnsülin ile birlikte glikoz tedavisi için çocukta % 10'luk çözeltisinden 2,5-5 mL/kg, kan şekeri 100-150 mg/dl arasında tutulacak biçimde yinelenen dozlarda verilir. Başlangıçta 4 saatte 30 dakikada bir, daha sonra saatte bir kan glikoz düzeyi ölçümü yapılır. Kan potasyum düzeyi 2,5 mEq/dl üzerinde tutulmalıdır. Tüm bu girişimlere yanıt vermeyen bradikardisi olan hastalara kalp pili takılır(144).

2.7.4.3 Digoksin zehirlenmesi

Yarılanma ömrü yaklaşık 36 saattir ve oral alımında ilacın %60-85'i gastrointestinal sistemden emilir. Çocukların digoksine olan toleransları erişkinlerden daha fazladır. Terapötik düzeyleri süt çocuklarında 2-4 ngr/ml, daha büyük çocuklarda ise 1-2 ngr/ml'dir(144).

Digoksin ventrikül kası ve purkinje lifleri üzerine direk etki gösterir. Atriyal kastaki iletim hızını düşürür, otomasiteyi arttırır ve refrakter dönemi uzatır. A-V nodunda digoksin refrakter dönemi azaltır, otomasiteyi arttırır. İndirek olarak vagal uyarıyı arttırır, sempatik deşarjı azaltır. Sonuç olarak, ventrikül hızını düşürürken kardiyak outputu arttırır(144).

50 µgr/kg ve üzeri doz alınması ile oluşur. Alımdan sonraki 6 saat boyunca yapılacak kan düzeyi ölçümü anlamlı değildir. Ayrıca kan düzeyleriyle klinik bulgular

her zaman ilişkili değildir. Akut zehirlenmelerde bulantı, kusma, ishal, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, hiperkalemi, bulanık görme ve renkli görme görülebilir. Kalple ilgili olarak bradiaritmiler ve AV bloklu atriyal taşikardiler, atriyal fibrilasyon, ventriküler ektopik atımlar, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi taşiaritmiler oluşabilir. Kronik zehirlenmede hiperkalemi yerine hipokalemi gözlenir(144).

Tedavide aktif kömür ve katartik kullanılır. Bunlar yapılamıyorsa gastrik lavaj ve dekontaminasyon uygulanabilir. Mide yıkamanın vagal tonusu arttırarak bradikardiyi ağırlaştıracağı unutulmamalıdır. Hemodinamik bozukluğa yol açmayan aritmiler genellikle tedaviye gereksinim göstermez. Atropin bradiaritmi ve AV blokta 10-30 µgr/kg dozunda maksimum 400 µgr/kg olacak şekilde kullanılabilir. Gerekirse geçici pacemaker uygulanabilir. Taşiaritmilerde öncelikle potasyum düzeltilmelidir. Antiaritmik olarak fenitoin, lidokain, amiodaron ve propranolol kullanılabilir. Myokard depresyonu yapma riski nedeniyle prokainamid, kinidin, disopiramid ve flekainid kullanılmamalıdır. Hayati durumlarda 25 µl gibi düşük dozlarda başlamak üzere kardiyoversiyon uygulanabilir. Durdurulamayan aritmiler ve potasyum seviyelerinin >6 mmol/L olması gibi şiddetli durumlarda digoksin antikorları (Digibind ®) kullanılmalıdır. Her flakon yaklaşık 0.6 mg digoksin bağlar. Ağızdan alınan doz biliniyorsa digoksin dozu oral doz x 0.8 olarak, bilinmiyorsa digoksin dozu, “serum ilaç konsantrasyonu (ng/ml) x 5.6 x vücut ağırlığı (kg)/1000= vücut yükü” formülüyle hesaplanır. Hesaplanan doz 30 dakikadan uzun sürede intravenöz uygulanır. Kuşkulu kardiyak arrest durumlarında intravenöz bolus uygulanabilir(144).

3. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Çalışmamız nedeniyle Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Acil Servisi'ne Ocak 2009 - Haziran 2016 tarihleri arasında getirilen yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen (ortalama 44 ± 18 ay) 655 zehirlenme olgusudahil edildi. Malatya ili ve çevre illerden hastaların başvurduğu, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine 01.01.2009-01.06.2016 tarihleri arasında getirilen 0-18 yaş aralığındaki ilaca bağlı zehirlenme olgu dosyaları tablo 8'de belirtilen tanı kodlarına göre geriye dönük tarandı ve 655 ilaç zehirlenme vakası saptandı.

Tablo 27: Zehirlenme tanı kodları

A05	T37.5	T40.2	T43	T45.3	T47.6	T50.0	T53	T56.7	T60.2	T63.8	X41	Y12
A05.0	T37.8	T40.3	T43.0	T45.4	T47.7	T50.1	T53.0	T56.8	T60.3	T63.9	X42	Y13
A05.1	T37.9	T40.4	T43.1	T45.5	T47.8	T50.2	T53.1	T56.9	T60.4	T64	X43	Y14
A05.2	T38	T40.5	T43.2	T45.6	T47.9	T50.3	T53.2	T57	T60.8	T65	X44	Y15
A05.3	T38.0	T40.6	T43.3	T45.7	T48	T50.4	T53.3	T57.0	T60.9	T65.0	X45	
A05.4	T38.1	T40.7	T43.4	T45.8	T48.0	T50.5	T53.4	T57.1	T61	T65.1	X46	
A05.8	T38.2	T40.8	T43.5	T45.9	T48.1	T50.6	T53.5	T57.2	T61.0	T65.2	X47	
A05.9	T38.3	T40.9	T43.6	T46	T48.2	T50.7	T53.6	T57.3	T61.1	T65.3	X48	
T36	T38.4	T41	T43.8	T46.0	T48.3	T50.8	T53.7	T57.8	T61.2	T65.4	X49	
T36.0	T38.5	T41.0	T43.9	T46.1	T48.4	T50.9	T53.9	T57.9	T61.8	T65.5	X58	
T36.1	T38.6	T41.1	T44	T46.2	T48.5	T51	T54	T58	T61.9	T65.6	X59	
T36.2	T38.7	T41.2	T44.0	T46.3	T48.6	T51.0	T54.0	T59	T62	T65.8	X59.0	
T36.3	T38.8	T41.3	T44.1	T46.4	T48.7	T51.1	T54.1	T59.0	T62.0	T65.9	X59.9	
T36.4	T38.9	T41.4	T44.2	T46.5	T49	T51.2	T54.2	T59.1	T62.1	W57	X60	
T36.5	T39	T41.5	T44.3	T46.6	T49.0	T51.3	T54.3	T59.2	T62.2	X20	X61	
T36.6	T39.0	T42	T44.4	T46.7	T49.1	T51.8	T54.9	T59.3	T62.8	X21	X62	
T36.7	T39.1	T42.0	T44.5	T46.8	T49.2	T51.9	T55	T59.4	T62.9	X22	X63	
T36.8	T39.2	T42.1	T44.6	T46.9	T49.3	T52	T56	T59.5	T63	X23	X64	
T36.9	T39.3	T42.2	T44.7	T47	T49.4	T52.0	T56.0	T59.6	T63.0	X24	X65	
T37	T39.4	T42.3	T44.8	T47.0	T49.5	T52.1	T56.1	T59.7	T63.1	X25	X66	
T37.0	T39.8	T42.4	T44.9	T47.1	T49.6	T52.2	T56.2	T59.8	T63.2	X26	X67	
T37.1	T39.9	T42.5	T45	T47.2	T49.7	T52.3	T56.3	T59.9	T63.3	X27	X68	
T37.2	T40	T42.6	T45.0	T47.3	T49.8	T52.4	T56.4	T60	T63.4	X28	X69	
T37.3	T40.0	T42.7	T45.1	T47.4	T49.9	T52.8	T56.5	T60.0	T63.5	X29	Y10	
T37.4	T40.1	T42.8	T45.2	T47.5	T50	T52.9	T56.6	T60.1	T63.6	X40	Y11	

Merkezimizde zehirlenme ile başvuran tüm hastalar için 24 saat hizmet vermekte olan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Zehir Merkezi (UZEM) (<http://www.rshm.saglik.gov.tr/uzem>) 114 nolu telefonda aranmaktadır. Tüm zehirlenmelere adli kayıt tutulmaktadır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS for Windows, version 17,0 yazılım programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve % ile tanımlandı.



4. BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen (ortalama 44 ± 18 ay) 655 vaka saptandı. 1 ay-2 yaş, 2-7 yaş, 7-13 yaş, 13-18 yaş olmak üzere 5 farklı yaş grubu oluşturuldu. Tablo 28 ve şekil 3’de vakaların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı gösterilmiştir. Buna göre; toplam zehirlenmelerin %62.4’ü kız çocuklarda görülürken, %37.6’sı erkek çocuklarda görülmekteydi. Zehirlenmeler en yüksek oranda 2-7 yaş grubunda görülmekteyken en az 7-13 yaş grubunda görülmekteydi. Zehirlenmelerin 1 ay-7 yaş arası erkek çocuklarda daha fazla görüldüğü, 7-18 yaşında ise kız çocuklarda daha fazla görüldüğü saptandı. Özellikle 13-18 yaşında zehirlenmelerin %87.6’sinin kız çocuklarda görüldüğü saptandı.

Tablo 28: Vakaların yaş gruplarına göre demografik özellikleri

Yaş grupları		Cinsiyet		Toplam
		Kız	Erkek	
1 ay-2 yaş	n	18	22	40
	%	%45	%55	%6.11
2-7 yaş	n	161	181	342
	%	%47.2	%52.8	%52.21
7-13 yaş	n	19	13	32
	%	%59.4	%40.6	%4.89
13-18 yaş	n	211	30	241
	%	%87.6	%12.4	%36.85
Toplam	n	409	246	655
	%	%62.4	%37.6	%100



Şekil 3: Yaş ve cinsiyete göre vaka dağılım grafiği

Tablo 29’da gösterildiği üzere vakaların büyük bir kısmında önceden mevcut olan bir kronik hastalık yoktu. Vakalara en çok eşlik eden kronik hastalıklar %7 görülme sıklığıyla psikiyatrik hastalıklardı. Psikiyatrik hastalıkların ardından en sık eşlik eden hastalık ise %2.1 sıklık ile epilepsiydi.

Tablo 29: Vakalarda kronik hastalık varlığı

Kronik hastalık varlığı		n	%
Kronik hastalık yok		579	88.4
Kronik hastalık var	Psikiyatrik hastalıklar	46	7.0
	Epilepsi	14	2.1
	Kronik böbrek yetmezliği	1	0.2
	Kalp hastalığı	1	0.2
	Obezite ve diğer endokrin hastalıklar	7	1.1
	Diğer nörolojik hastalıklar	3	0.5
	Ortopedik sorunlar	1	0.2
	Üriner sistem hastalıkları	1	0.2
	Gastrointestinal sistem hastalıkları	1	0.2
	Solunum sistemi hastalıkları	1	0.2
	Toplam	76	11.6
Genel toplam		655	100.0

Olguların % 85.8’lik kısmı tablo 30’da gösterildiği üzere Malatya ilinde ikamet etmekteydi, % 14.2’lik kısmı ise diğer illerden başvuruyordu.

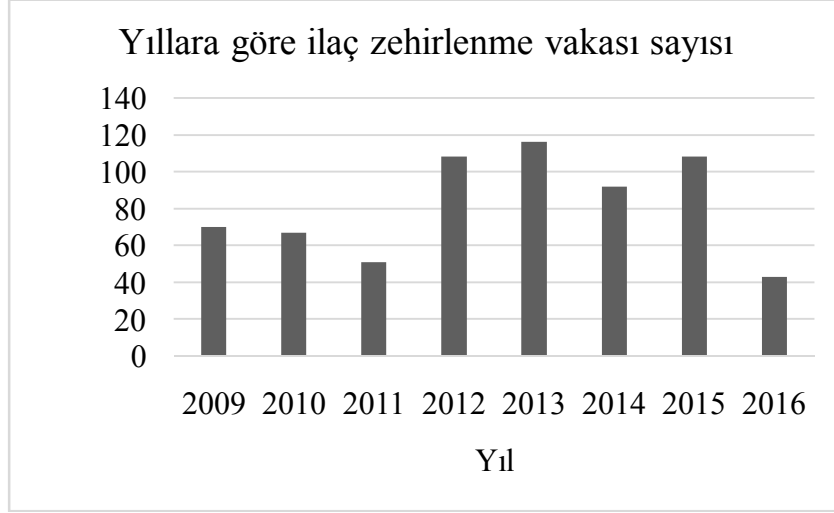
Tablo 30: Vakaların ikamet yeri

İkamet yeri	n	%
Malatya dışı	93	14.2
Malatya	562	85.8
Toplam	655	100.0

2009 yılından 2016’ya kadar vakaların dahil edildiği çalışmamızda en fazla zehirlenme vakası ile tablo 31’de gösterildiği gibi 116 vaka ile 2013 yılında karşılaştığı tespit edildi. Şekil 4’de yıllara göre ilaç zehirlenme vakası sayısı gösterilmiştir. 2016 yılında yılın ilk 6 ayı başvuran vakalar dahil edilmiştir. Son 6 ayda başvuran vakalar dahil edildiğinde bu oranın daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir.

Tablo 31: Vakaların başvuru yılı

Başvuru yılı	n	%
2013	116	17.7
2012	108	16.5
2015	108	16.5
2014	92	14.0
2009	70	10.7
2010	67	10.2
2011	51	7.8
2016	43	6.6
Toplam	655	100.0

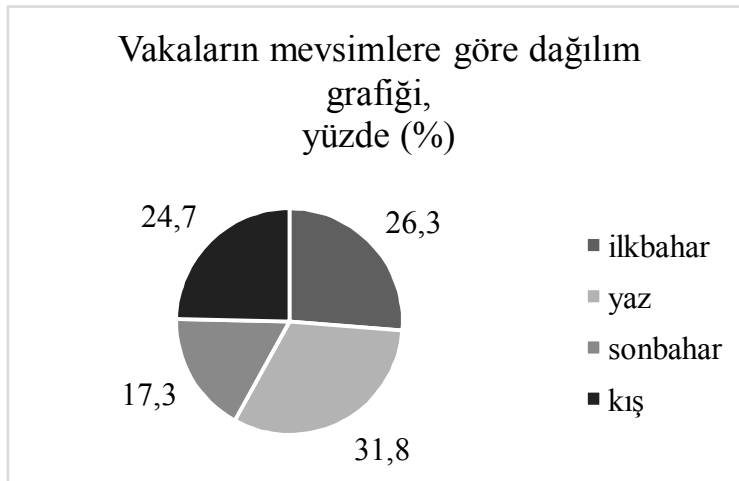


Şekil 4: Yıllara göre ilaç zehirlenme vakası sayısı

Zehirlenme nedeniyle en çok başvuru yapılan mevsim 208 vaka ile yaz mevsimi idi. Tablo 32 ve şekil 5’de vakaların başvurduğu mevsimler gösterilmiştir.

Tablo 32: Vakaların başvuru mevsimi

Başvuru mevsimi	n	%
Yaz	208	31.8
İlkbahar	172	26.3
Kış	162	24.7
Sonbahar	113	17.3
Toplam	655	100.0



Şekil 5: Vakaların başvuru mevsimi

Tablo 33’de gösterildiği üzere zehirlenmeler büyük bir olasılıkta ev ortamında görülmektedir.

Tablo 33: Olayın gerçekleştiği yer

Olayın gerçekleştiği yer	n	%
Ev	621	94.8
Ev dışı ortam	23	3.5
Sağlık kuruluşu	1	0.2
Bilinmiyor	10	1.5
Toplam	655	100

Tablo 34’de zehirlenmelerin başvuru saatleri gösterilmiştir.

Tablo 34: Vakaların başvuru saati

Başvuru saati	n	%
1	38	5.8
2	9	1.4
3	11	1.7
4	7	1.1
5	3	0.55
6	3	0.5
7	8	1.2
8	8	1.2
9	7	1.1
10	27	4.1
11	29	4.4
12	32	4.9
13	41	6.3
14	40	6.1
15	42	6.4
16	29	4.4
17	37	5.6
18	39	6.0
19	31	4.7
20	37	5.6
21	49	7.5
22	54	8.2
23	46	7.0
24	28	4.3
Toplam	655	100,0

Tablo 35’de zehirlenme vakalarının hastaneye başvuruncaya kadar geçen süreleri gösterilmiştir. Buna göre hastaların %50.7’si ilk 2 saat içerisinde hastaneye başvurmuştur. Hastalar en yüksek oranda (%30.1)1-2 saatlik sürede hastaneye başvurmuşlardır.

Tablo 35: Vakaların hastaneye başvuruya kadar geçen süreleri

Hastaneye başvuruncaya kadar geçen süre	n	%
0-1 saat	135	20.6
1-2 saat	197	30.1
2-3 saat	98	15.0
3-4 saat	59	9.0
4-5 saat	34	5.2
5-6 saat	27	4.1
6-12 saat	74	11.3
12-24 saat	25	3.9
24-36 saat	3	0.6
36-48 saat	2	0.4
>48 saat	1	0.3
Toplam	655	100

Tablo 36’da gösterildiği üzere; hastaların sadece %25.8’i ilk olarak merkezimize başvururken hastaların %74.2’si başka hastanelere başvurduktan sonra merkezimize gelmişlerdir.

Tablo 36: Vakaların ilk başvurdıkları merkezler

İlk başvuru alan hastane	n	%
Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Acil Bilim Dalı	169	25.8
Diğer	486	74.2
Toplam	655	100.0

Tablo 37’de ilaç zehirlenmesi olan vakaların kaç ilaca maruz kaldıkları belirtilmiştir. Buna göre vakaların %73.1’i tek ilaç almışlardır.

Tablo 37: Çoklu ilaç zehirlenmelerinde alınan ilaç türü sayısı

Alınan ilaç tür sayısı	n	%
1	479	73.1
2	71	10.8
3	59	9.0
4	16	2.4
≥ 5	30	4.7
Toplam	655	100

Tablo 38’de gösterildiği gibi vakaların %87.2’si için ulusal zehir danışma merkezi aranmıştır.

Tablo 38: Vakalar için ulusal zehir danışma merkezi (114) aranma durumu

Ulusal zehir danışma merkezi (114) aranma durumu	n	%
Evet	571	87.2
Hayır	84	12.8
Toplam	655	100

Tablo 39’da gösterildiği gibi vakaların büyük bir kısmında zehirlenme bulgusu başvuruda saptanmamıştır.

Tablo 39: Vakalarda başvuruda zehirlenme bulgusu varlığı

Başvuruda zehirlenme bulgusu varlığı	n	%
Başvuruda zehirlenme bulgusu yok	515	78,6
Başvuruda zehirlenme bulgusu var	140	21,4
Toplam	655	100

Tablo 40’da vakalarda başvuru anında saptanan semptom ve bulgular listelenmiştir. Buna göre en sık karşılaşılan semptom kusma iken en sık karşılaşılan bulgu santral sinir sistemi (SSS) bulgularıdır.

Tablo 40: Başvuru anında mevcut semptom ve bulgular

BAŞVURU ANINDA MEVCUT SEMPTOM VE BULGULAR					
Semptomlar	n	%	Bulgular	n	%
Kusma	45	6.9	SSS bulguları	91	13.9
Uykuya meyil	38	5.8	Letarji	5	0.8
Bulantı	21	3.2	Konvulziyon	4	0.6
Bilinç bozukluğu	16	2.4	Ajitasyon	3	0.5
Baş dönmesi	15	2.3	Midriyazis	3	0.5
Bayılma	13	2.0	Ataksi	1	0.2
Karın ağrısı	8	1.2	Hipotonisite	1	0.2
Halsizlik	8	1.2	Apati	1	0.2
Yürüyememe	5	0.8	Hipotermi	0	0
Çarpıntı	2	0.3	Diğer	73	11.1
Konuşamama	2	0.3	GİS bulguları	58	8.9
Titreme	2	0.3	KVS bulguları	3	0.5
Yüzde kızarıklık	2	0.3	Üriner sistem bulguları	2	0.3
İshal	1	0.2	Solunum sistemi bulguları	0	0
Öksürük	0	0	Mukoza hiperemisi	0	0
Nefes alamama	0	0			
Tükürükte artış	0	0			
Ateş	0	0			

Toplam 243 vakada analjezik, antienflamatuar ya da antipiretik kullanımı tablo 41’de gösterilmiştir. En sık %16.5 ile parasetamol olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 41: Analjezik / antienflamatuar / antipiretik kullanımı

Analjezik / antienflamatuar / antipiretik kullanımı	n	%
Parasetamol	108	16.5
İbufen	25	3.8
Salisilat	17	2.6
Diğer NSAİİ	93	14.2
Toplam	243	37.1

Tablo 42’de bir veya daha fazla SSS ilacı alan kişi sayısının 212 olduğu belirtilmiştir. En fazla zehirlenme görülen SSS ilacı antidepresan iken, en sık zehirlenme ile karşılaşılan antidepresanın selektif seratonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 42: Bir veya daha fazla SSS ilacı alan kişi sayısı

Bir veya daha fazla SSS ilacı alan kişi sayısı	212	%
Bir veya daha fazla antiepileptik alan kişi sayısı	71	10.8
Valproik asit	26	4.0
Karbamazepin	16	2.4
Fenitoin	2	0.3
Fenobarbital	6	0.9
Diğer	35	5.3
Bir veya daha fazla antidepresan alan kişi sayısı	102	15.6
SSRI	58	8.9
Amitriptilin	32	4.9
Trisiklik antidepresan	7	1.1
diğer	8	1.2
Hipnotik	1	0.2
Sedatif	9	1.4
Antipsikotik	53	8.1
Risperidon	14	2.1
Diğer SSS ilaçları	21	3.2

Tablo 43’de gösterildiği üzere en sık zehirlenmesi görülen kardiyovasküler sistem ilacı %5.0 ile kalsiyum kanal blokörü olarak saptanmıştır. Tüm zehirlenmelerin %14’ünün kardiyovasküler sistem (KVS) ilacına bağlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 43: Kardiyovasküler sistem ilacı alımı

Kardiyovasküler sistem ilacı alımı	n	%
Kalsiyum kanal blokörü	33	5.0
Anjiotensin II reseptör blokörü	14	2.1
Digoksin	3	0.5
Antihiperlipidemik	3	0.5
Diğer KVS ilaçları	39	60
KVS ilacı alan kişi sayısı	92	14.0

Çalışmamızda en sık görülen ilaç zehirlenmesi %37.1 ile NSAİİ iken, 2. sıklıkta görülen ilaç zehirlenmesi SSS ilaçlarına bağlı zehirlenmelerdir. Tablo 44’de diğer daha nadir görülen ilaç zehirlenmeleri listelenmiştir. Buna göre en sık görülen 3. ilaç zehirlenme etkeninin KVS ilaçları olduğu saptanmıştır.

Tablo 44: Diğer ilaç alımları

Alınan ilaç	n	%
Antibiyotikler	64	9.8
Gastrointestinal sistem ilaçları	45	6.9
Kombine soğuk algınlığı ilaçları	44	6.7
Mineraller	42	6.4
Hormon ilaçları	32	4.9
Solunum sistemi ilaçları	30	4.6
Kas gevşeticiler	26	4.0
Antihistaminikler	23	4.5
Diyabet ilaçları	18	2.7
Antiseptikler	13	2.0
Bilinmeyen ilaç	13	2.0
Vitaminler	12	1.8
Kolşisin	8	1.2
Antikoagulanlar	2	0.3
Diğer ilaçlar	25	3.8

Tablo 45’de gösterildiği üzere ilaç zehirlenmelerinin çok yüksek oranda oral alım sonrası meydana geldiği saptanmıştır.

Tablo 45: İlacın alım şekli

İlacın alım şekli	n	%
Oral	651	99.4
IM/IV	2	0.3
Nazal	2	0.3
Toplam	655	100

Tablo 46’da gösterildiği üzere ilaç zehirlenmelerinin en sık olarak kaza sonucu meydana geldiği saptanmıştır. Zehirlenmeyle başvuran olgular arasında intihar girişimi oranının %32.9 ile oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Tablo 47’de gösterildiği gibi bu intihar vakalarının %93.6’sı ilk kez teşebbüştür.

Tablo 46: Olayın gerçekleşme şekli

Olayın gerçekleşme şekli	n	%
Kaza	405	61.9
İntihar	216	32.9
Terapotik hata	32	4.9
Bilinmiyor	2	0.3
Toplam	655	100

Tablo 47: İntihargirişimi ise kaçınıcı intihar girişimi olduğu

İntihargirişimi ise kaçınıcı intihar girişimi olduğu	n	%
1	202	93.6
2	11	5
>2	3	1.4
Toplam	216	100

Tablo 48’de zehirlenme vakalarına başvuru öncesinde olay mahalinde veya öncesinde başvurduğu merkezlerde yapılan işlemler belirtilmiştir. Hastalara en sık yapılan müdahalenin hastaların %58’ine uygulanan gastrik lavaj olduğu saptanmıştır.

Tablo 48: Başvuru öncesinde başka merkezlerde yapılan işlemler

Başvuru öncesinde başka merkezlerde yapılan işlemler	n	%
Gastrik lavaj	380	58.0
Kömür	377	57.6
Destek tedavisi	121	18.5
Kusturma	24	3.7
Yoğurt/Süt	12	1.8
Antidot	6	0.9

Tablo 49’da İnönü Üniversitesi Çocuk Acil Ünitesi’nde hastalarımıza yapılan müdahaleler belirtilmiştir. Buna göre yüksek oranda yapılan işlemin %70.5 ile gözlemde tutmak ve IV sıvı verilmesi destek tedavi olduğu saptanmıştır.

Tablo 49: İnönü Üniversitesi Çocuk Acil Ünitesinde yapılan işlemler

İnönü Üniversitesi Çocuk Acil Ünitesi’nde yapılan işlemler	n	%
Destek tedavi	462	70.5
Kömür	164	25.0
Gastrik lavaj	122	18.6
Antidot	50	7.6
Kusturma	2	0.3
Diürez	1	0.2

Tablo 50’de gösterildiği gibi tüm hastaların % 27.1’inin çocuk yoğun bakıma yatırılarak destek tedavi verildiği saptanmıştır.

Tablo 50: İnönü Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Servisinde yapılan işlemler

İnönü Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Servisi’nde yapılan işlemler	n	%
Destek tedavi verilen vaka	178	27.1

Tablo 51’de belirtildiği gibi; vakaların %92.5’ine laboratuvar tetkiki yapılmıştır ve bu hastaların %34.9’unda patolojik laboratuvar sonucu tespit edilmiştir.

Tablo 51: Laboratuvar tetkiki yapılan vaka sayısı

Laboratuvar tetkiki yapılan vaka	606	92.5
• Patolojik laboratuvar sonucu	228	34.9

Tablo 52’de belirtildiği gibi hemogramda en sık saptanan patolojik parametrenin %14.2 ile lökositoz, en sık görülen patolojik koagülasyon parametresinin INR uzaması (Bkz. tablo 53), en sık görülen biyokimyasal parametrenin hiperglisemi (Bkz. tablo 54) olduğu saptanmıştır.

Tablo 52: Vakalarda saptanan hemogram parametreleri

Hemogramda tespit edilen parametreler	n	%
Normal PLT	592	90.4
Normal HGB	542	82.7
Normal WBC	508	77.6
Lökositoz	93	14.2
Anemi	69	10.5
Trombositoz	15	2.3
Lökopeni	10	1.5
Trombositopeni	3	0.5
Hemogram bakılan vaka sayısı	611	93.3

Tablo 53: Vakalarda saptanan koagülasyon parametreleri

Koagülasyon parametrelerinin düzeyleri	n	%
PT normal	535	81.7
INR normal	521	79.5
aPTT normal	519	79.2
INR uzamış	24	3.7
aPTT uzamış	17	2.6
PT uzamış	11	1.7
aPTT kısa	9	1.4

Tablo 54: Vakalarda saptanan biyokimyasal parametreler

Vakalarda saptanan biyokimyasal parametreler	n	%
Glikoz seviyesi		
Normal	540	82.4
Hiperglisemi	70	10.7
Hipoglisemi	1	0.2
BUN seviyesi		
Normal	606	92.5
Yüksek	4	0.6
Düşük	1	0.2
Kreatinin seviyesi		
Normal	607	92.7
Yüksek	4	0.6
Total protein düzeyi		
Normal	606	92.5
Düşük	4	0.6
Yüksek	1	0.2
Albumin		
Normal	604	92.2
Düşük	7	1.1
AST		
Normal	602	91.9
Yüksek	8	1.2
Düşük	1	0.2
ALT		
Normal	608	92.8
Yüksek	2	0.3
Düşük	1	0.2
Na		
Normal	582	88.9
Düşük	29	4.4
Cl		
Normal	604	92.2
Yüksek	6	0.9
Ca		
Normal	598	91.3
Düşük	10	1.5
Yüksek	3	0.5
P		
Normal	602	91.9
Düşük	5	0.8
Yüksek	4	0.6

Tablo 55’de gösterildiği gibi hastaların sadece %2.7’sinde kan gazında patoloji tespit edilmiştir.

Tablo 55: Kan gazında saptanan parametreler

Kan gazında saptanan parametreler	n	%
Normal	352	53.7
Asidoz	12	1.8
Alkaloz	6	0.9
Bakılmamış	285	43.5
Toplam	655	100

Tablo 56’de vakalarda bakılan C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri gösterilmiştir. Buna göre hastaların %79.4’ünde CRP normal sınırlarda saptanmıştır.

Tablo 56: Vakalarda bakılan CRP düzeyleri

CRP düzeyleri	n	%
Normal	520	79.4
Yüksek	34	5.2
Bakılmamış	101	15.4
Toplam	655	100

Tablo 57’de vakalarda bakılan kardiyak parametreler belirtilmiştir. Hastaların %70’ine kardiyak parametrelerin bakılmadığı ve bakılan hastalardan yalnızca birinde patolojik değer olarak troponin yüksekliği olduğu saptanmıştır.

Tablo 57: Vakalarda bakılan kardiyak parametreler

Kardiyak panel (troponin, CK, CK-MB)	n	%
Tümü normal	196	29.9
Troponin yüksekliği	1	0.2
Bakılmamış	458	70
Toplam	655	100

Tablo 58’de tam idrar tetkikinde tespit edilen normal dışı bulgular gösterilmiştir. Zehirlenme vakalarının %8’ine tam idrar tetkiki (TİT) yapıldı. TİT bakılan bu 53 vakanın 18’inde patolojik bulgu tespit edilmiş olup en sık görülen patolojik TİT bulgusunun >5 lökosit (WBC) olduğu saptandı.

Tablo 58: Tam idrar tetkikinde tespit edilen normal dışı bulgular

Tam idrar tetkikinde tespit edilen normal dışı bulgular	n	%
Düşük dansite	4	7.5
Yüksek dansite	3	5.6
1+ protein	7	13.2
2+ protein	3	5.6
1-5 WBC	7	13.2
>5 WBC	8	15
1-5 RBC	8	15
>5 RBC	5	9.4
Normal tam idrar tetkiki	35	66
Patolojik tam idrar tetkiki	18	34
Toplam tam idrar tetkiki bakılan vaka	53	100
Tam idrar tetkiki bakılmamış	602	92
Toplam	655	100

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı zehirlenmeleri, acil servislere başvurunun önemli bir bölümünü oluşturur. Tüm zehirlenme olgularının % 40 kadarı ilaç zehirlenmeleridir(152). Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı Ulusal Zehir Merkezi'ne 2000-2004 yılları arasında Türkiye'nin her tarafından bildirilen 0-18 yaşları arasındaki 43939 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada çocukların % 71,4'ünün ilaç zehirlenmesi olduğu görülmüştür (153). Acil servise zehirlenme nedeniyle getirilen çocuk olguların tüm acil olgular içindeki oranı ile zehirlenme vakalarının içinde ilaç zehirlenmelerinin oranı ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülke içinde bölgeden bölgeye farklılıklar göstermektedir (17). Ülkemizde yapılan çalışmalara göre acil servise olan müracaatlarda zehirlenmelerin ilaçla gerçekleştirilme oranının yıllara göre artış gösterdiği görülmektedir (154).

Amerikan Zehir Denetim Merkezleri Birliği (AAPCC) Zehirli Maddelere Maruziyet Gözetim Sistemi 2014 yılı raporuna göre bildirim yapılan tüm zehirlenme olgularının (yaklaşık 2.2 milyon vaka) % 35.6'sinin 3 yaş altı, % 47.7'sinin 6 yaş altında görüldüğü rapor edilmiştir. Bu rapora göre pediatrik zehirlenmelerde 13 yaş altında erkeklerde fazla görülürken, daha büyüklerde ise kızlarda fazla saptanmıştır (17). İbrahim H. ve ark. Çukurova Üniversitesi'nde yaptığı çalışmada ilaç zehirlenmesi nedeni ile yatırılan olguların 364'ü (% 63.9) kız, 206'sı (% 36.1) erkek ve kız/erkek oranı 1.76:1 olarak saptanmıştır. Kasem ve arkadaşlarının 2010 yılında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yaptığı tez çalışmasında ilaç zehirlenmelerinin kızlarda (% 65,5) erkeklerden (% 34,5) daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda toplam ilaç zehirlenmelerinin % 62.4'ü kız çocuklarda görülürken, % 37.6'sı erkek çocuklarda görülmekteydi. İlaç zehirlenmeleri en yüksek oranda (%52.2) 2-7 yaş grubunda

görülmekteyken, en az oranda (%4.8) 7-13 yaş grubunda görülmekteydi. Zehirlenmelerin zirve yaptığı 2-7 yaş grubunda erkek vaka sayısı (181 kişi) kız vaka sayısından (161 kişi) fazla iken 13-18 yaş grubunda kız vaka sayısının (211 kişi) erkek vaka sayısına (30 kişi) göre daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde İspanya’da 2,157 zehirlenme olgusunun incelendiği çalışmada olguların % 67’sinin dört yaşından küçük olduğu saptanmıştır (155). Özdemir ve ark.’nın 2251 olgunun dahil edildiği 23 yıllık Hacettepe Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım çalışmasında zehirlenmeler beş yaşından küçük vakalarda erkek cinsiyetin ve on üç yaşından büyük vakalarda kız cinsiyetin ön planda olduğu görülmüştür (9). Andıran ve ark.’nın 489 olgunun dahil edildiği çalışmasında on yaşın altında erkeklerde; on yaşın üstünde ise kızlarda daha fazla zehirlenme görüldüğü bulunmuştur (156). Lamireau T. ve ark. Fransa’da yedi yıl içindeki zehirlenme olgularının incelendiği çalışmasında dört yaşından küçük erkeklerde ve 12-15 yaş kızlarda olmak üzere iki pik yaptığı gösterilmiştir (157).

Tüm zehirlenmelerdeki mortalite oranlarını; Uçar ve arkadaşları (Karadeniz Bölgesi) % 3.9 (158), Tunç ve arkadaşları (Isparta) % 0.3 (159), Hıncal ve arkadaşları (Ankara) % 4.9 (8), Orbak ve arkadaşları (Erzurum) ise % 2.7 olarak bulmuşlardır (160). Amerikan Zehir Denetim Merkezleri Birliği (AAPCC) Zehirli Maddelere Maruziyet Gözetim Sistemi 2014 yılı raporuna göre zehirlenmeler de ölüm sıklığı tüm zehirlenme vakalarında 1,173 olarak tespit edilmiştir (17). Bizim serimizde 655 ilaçla zehirlenme olgusunda 6 vakaya karaciğer yetmeliğine yönelik karaciğer nakli yapılmıştır. Karaciğer nakli yapılan 2 vaka takipte kaybedilmiştir. Buna göre merkezimizde ilaç intoksikasyonu nedeniyle gelişen eksitus sayısı 2, mortalite oranı % 0.3’dür.

Çalışmamızda vakaların büyük bir kısmında önceden mevcut olan bir kronik hastalık yoktu. Vakalara en çok eşlik eden kronik hastalıklar % 7 görülme sıklığıyla psikiyatrik hastalıklardı. Psikiyatrik hastalıkların ardından en sık eşlik eden hastalık % 2.1 sıklık ile epilepsiydi.

Türkiye’de çocuk acil servislerine zehirlenme nedeni ile başvurular tüm başvuruların %0,3-2,9’unu oluşturmaktadır (161, 162). Çalışmamızda hastanemize ilaç zehirlenmesi nedeniyle başvuru oranı % 1.08 olarak bulunmuştur.

Zehirlenme olguları ilkbahar ve yaz aylarında daha çok görülmektedir. Zehirlenme ajanları çoğunlukla çocukların ulaşımının kolay olduğu peroral ilaçlar ve temizlik ürünleridir (9). Ulusal Zehir Danışma Merkezi’nin (UZEM) 2008 yılı

kayıtlarına göre ilaç zehirlenmeleri daha çok yaz aylarında meydana gelmektedir (163). Akçay ve ark.'ı yaptıkları çalışmada, zehirlenme olgularının en sık yaz mevsiminde (% 37.7), Kalaycı ve ark.'ı olguların ilkbahar ve yaz mevsimlerinde (164, 165). Hallaç ve ark.'ı 1985-1996 yılları arasındaki 10 yılda 563 olguyu incelemiş ve zehirlenmelerin ilkbahar ve yaz aylarında daha çok olduğunu görmüşlerdir (158). Ülkemizde yapılan başka çalışmalarla benzerlik göstermektedir (9, 166, 167). Çalışmamızda ilaçlarla zehirlenmelerinin % 31.8 oranında yaz mevsiminde ve % 26.3 ilkbahar mevsiminde görüldüğü saptanmıştır. Bu mevsimlerde kış mevsimine göre aile büyüklerinin evde daha az sıklıkta bulunmaları etkili olmaktadır.

Amerikan Zehir Denetim Merkezleri Birliği (AAPCC) Zehirli Maddelere Maruziyet Gözetim Sistemi 2014 yılı raporuna göre ilaç zehirlenmelerinde ilk sırada analjezikler yer almaktadır. Geçmiş yıllardaki salisilat üstünlüğü bugün yerini parasetamole bırakmıştır (17). Caballero ve arkadaşlarının İspanya'da yaptığı bir çalışmada acil servise zehirlenme nedeniyle başvuruların % 48'inin ilaçlarla gerçekleştiği gösterilmiştir (168). Mintegi ve arkadaşlarının çalışmasında zehirlenmelerin % 54,7'sinin ilaçlarla (en sık parasetamol) ile gerçekleştiği gösterilmiştir (155). Özdemir ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada en sık zehirlenme ajanları analjezikler olarak saptanmıştır (169). Çalışmamızda en sık analjezikler ve santral sinir sistemi ilaçlarına bağlı zehirlenmeler saptandı. En sık görülen ilaç zehirlenmesi analjezik ilaçlar olarak saptandı. Analjezik ilaç zehirlenmelerinde ilk sırada % 16.5 ile parasetamol yer almaktadır (Tablo 42).

Asetaminofen Avrupa ve Amerika'da karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir (63, 64). Amerika'da tüm karaciğer yetmezliği vakalarının %42'si asetaminofene bağlıdır ve yılda 300.000'den fazla hastane yatışının nedenidir (64, 65). 1990'lardan beri asetaminofene bağlı karaciğer yetmezliğinin insidansı gittikçe artmaktadır (64, 66). Asetaminofen zehirlenmesine bağlı karaciğer transplantasyonlarının araştırıldığı 7 ülkeyi içeren epidemiyolojik bir çalışmada tüm karaciğer organ nakli başvuruları içinde asetaminofen zehirlenmesinin %20'lik bir oranda olduğu belirtilmiştir. Bu oran İrlanda'da %52, İngiltere'de %28, Fransa'da %18, Hollanda'da %8, İtalya'da %1'dir (67). Avrupa ülkelerinde asetaminofen zehirlenmesine bağlı karaciğer organ nakli başvuruları birbirinden son derece farklı oranlarda bulunmuştur (67). Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar içinde asetaminofen zehirlenmesi en sık 6. nedendir (60). Bölgedeki karaciğer nakil merkezi olan hastanemizin bu açıdan verileri önemlidir. Merkezimizde son yedi yılda 259 pediatrik hastaya karaciğer nakli yapılmış olup bu

vakalar içerisinde 6 (%2.3) hasta ilaç intoksikasyonu nedeni ile karaciğer nakli olmuştur. 2 Hasta nakil sonrası kaybedilmiştir.(Yayınlanmamış veri).

Analjeziklerden sonra ikinci sırada intoksikasyonu görülen ilaç grubu SSS ilaçlarıdır. Bu grupta en sık rastlanan grup antidepresanlar iken, en sık zehirlenme başvurusu yapılan antidepresanın selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) grubu olduğu tespit edilmiştir. İlaç zehirlenmesi çalışmamızda analjezikler ve SSS ilaçlarından sonra sıklık sırasında 3. olarak kardiyovasküler sistem (KVS) ilaçları yer almaktadır.

Çocuklar sık ve kolay eriştikleri, kendi kullandıkları ilaçlarla zehirlenmektedirler. Bu nedenle ilaç paketleme ve güvenlik önlemlerinin artırılması önemlidir (9). Nazan Ü. ve ark. Erciyes Üniversitesinde yaptığı bir çalışmada zehirlenmelerin çoğunluğunun mekan olarak evde (% 87,6) ve alım şekli olarak oral yolla (% 91,4) gerçekleştiği bildirilmiştir (166). Belirtilen çalışmada ilaç dışı etkenler de çalışmaya dahil edilmiş olup çalışmamızda tek başına ilaç zehirlenmeleri Amerika'daki verilere benzer biçimde zehirlenmelerin çoğunluğunun mekan olarak % 94 gibi büyük bir oranda ev ortamında gerçekleştiği görülmektedir (17). Ankara Ulusal Zehir Danışma Merkezi'ne başvuran zehirlenme olgularının % 93,3'ünün ilacın alım şekli olarak oral yolla zehirlendiği bildirilmiştir (163). Çalışmamızda tek başına ilaç zehirlenmelerinin ilacın alım şekli açısından çok yüksek oranda % 99.4 oral alım sonrası meydana geldiği saptanmıştır. Ülkemizde küçük çocukların evde sıklıkla yalnız bırakılmaları, ilaçların çocukların kolayca erişebilecekleri yerlerde bulundurulması ve ambalajlarının korumasız olması zehirlenme olasılığını arttırmaktadır.

Çalışmamızda vakaların sadece % 25.8'i ilk olarak merkezimize başvurduğu saptandı. Vakaların büyük çoğunluğunun ilk basamak olarak başka hastanelere başvurduktan sonra hastanemize yönlendirilmiş oldukları veya kendilerinin başvurdukları saptandı. Bunda en önemli neden hastanemiz çocuk acil ünitesinin şehir merkezine 15 kilometre uzakta olmasıdır. Buna bağlı olarak 112 vasıtası ile ve bireysel başvurular ilk olarak Malatya şehir merkezinde bulunan Malatya Beydağı Devlet Hastanesine yapılmaktadır. Çalışmamızda zehirlenme vakalarının % 50.7'si ilk 2 saat içerisinde hastaneye başvurmuştur. Hastalar en yüksek oranda (% 30.1) 1-2 saatlik sürede hastaneye başvurmuşlardır. Mintegi ve ark'nın yaptığı çalışmada olguların % 61,3'ünün toksik madde alımından sonra bir saat içinde hastaneye başvurduğu saptanmış (155).

Zehirlenme olgularının çoğu asemptomatik seyretmektedir ve sadece destekleyici tedavi uygulanmaktadır. İlk bir saat içinde başvuran toksik dozda ilaç alımı olan vakalara mide lavajı ve endikasyon varlığında aktif kömür uygulanmaktadır. Gürkan G. ve ark. çalışmasında hastalarda başvuru sırasında gözlemlenen en sık bulgu % 44 oranıyla kusma olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada başvuruda semptomu olmayan vaka oranı % 23 olarak bulunmuştur (170). Çalışmamızda vakalarımızın büyük bir kısmında (% 78.4) zehirlenme bulgusu başvuruda saptanmamıştır. En sık saptanan semptom kusma iken en sık karşılaşılan bulgu santral sinir sistemi (SSS) bulgularıdır (Tablo 40). Semptomu olan olgularda semptomların ne zaman geliştiği dosya verilerinden ayırt edilememiştir.

Yılmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilaç zehirlenmesi olgularının % 82.1'ine aktif kömür, % 55.1'ine mide yıkama uygulaması yapıldığı saptanmıştır (171). Akbay ve ark. yaptığı çalışmada olguların % 53.6'sına aktif kömür uygulandığı saptanmıştır (172). Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Çocuk Acil Ünitesi'nde hastalarımıza en sık yapılan işlemin % 70.5 oranıyla hidrasyon ve semptomatik tedavi olduğu saptanmıştır. Bunu sırasıyla % 25 oranıyla aktif kömür uygulanması ve % 18.6 oranıyla gastrik lavaj uygulaması izlemektedir(bazı hastalara üç veya iki işlem eş zamanlı uygulanmıştır). Bu oranın düşük olmasında zehirlenme vakalarının büyük çoğunluğuna ilk müdahalenin Malatya Beydağı Devlet Hastanesi'nde yapılmasına bağlı olduğunu bununla birlikte vakaların % 87.2'sinin Ulusal Zehir Danışma Merkezi(UZEM)'ne danışılmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

IŞ Güzel ve ark. 2011 Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesinde yapmış oldukları çalışmada vakaların %59.4'ü için Ulusal Zehir Danışma Merkezi(UZEM) arandığı bildirilmiş. Bu çalışmada UZEM aranan hastalarda gereksiz mide lavajı ve aktif kömür uygulamasının önüne geçildiği bununla birlikte hastanede kalış süresinin anlamlı ölçüde azaldığı bulunmuş (173).

İsrail'de kaza sonucu çocukluk çağı zehirlenmelerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaneye başvuru öncesinde hastaların % 18'ine süt içirildiği ve % 8'inin ise kusturulduğu görülmüştür ancak bu tedavilerin sonuç üzerine olumlu etkileri gözlenmemiştir (174). Çalışmamızda olguların % 3.7'sinin sağlık kuruluşuna ulaşmadan önce ailesi tarafından çeşitli yöntemler uygulanarak (parmakla orofaringiyal uyarma, tuzlu su içirme vb.) kusturulmaya çalıştırıldığı, % 1.8'ine ise yoğurt veya süt içirildiği öğrenildi. Hacettepe Üniversitesi'nde 2008 yılında yapılmış olan tez çalışmasıyla bizim çalışmamızdaki bulgular arasında paralellik olduğu görülmüştür (9).

Trakya Üniversitesi Çocuk Acil Ünitesi'nde 1998-2003 yılları arasında zehirlenme nedeniyle yatırılarak izlenen hastaların değerlendirildiği çalışma dahastaların% 13,6'sına antidot verildiği saptanmıştır (175). Sakarya bölgesinde zehirlenme nedeniyle acile başvuran olguların % 6,3'üne ve Eskişehir bölgesinde zehirlenme nedeniyle acile başvuran çocukların ise% 8,4'üne antidot verildiği saptanmıştır (172, 176). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde % 7.6 hastaya antidot tedavisi uygulandığı saptandı. Bunlar içerisinde en büyük kısmı parasetamol zehirlenmesi sonrası uygulanan N-asetil sistein antidot tedavisi oluşturmaktaydı.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan ve etkenlerin çoğunlukla ilaç olduğu ve kaza sonucu alındığı bir çalışmada, zehirlenmelerin en çok 13:00-18:00 saatleri arasında görüldüğü, annenin meşgul olduğu saatlerde meydana geldiği, hastaların ise en çok 19:00-24:00 saatleri arasında, yani babanın eve dönüşünden sonra hastaneye getirildikleri gösterilmiştir (177). Çalışmamızda benzer şekilde en çok % 37.7 oranda 19:00-24:00 saatleri arasında hastaların acil servise getirildiği saptanmıştır.

Mintegi ve ark.'nın yaptığı çalışmada olguların % 61,3'ünün toksik madde alımından sonra bir saat içinde hastaneye başvurduğu, % 10,3'ünün başvuru öncesi tedavi edildiği, % 83,3'ünün acil servisten taburcu edildiği, % 15,2'sinin yatırılarak izlendiği, % 1,5'inin ise yoğun bakım ünitesinde izlendiği bildirilmiştir (155). Nalliah ve ark. zehirlenme nedeniyle başvuran hastaların % 87'sinin acil servisten taburcu edildiğini bildirmiştir (178). Vildan ve ark.'nın Samsun'da yaptıkları çalışmada hastaların % 46'sının çocuk yoğun bakımda takip edilerek taburcu edildiği saptanmıştır (179). Öner ve ark. çalışmalarında olguların % 4.4'ünün yoğun bakım servisinde yatarak tedavi edildiğini (175), Kondolot ve ark. ise yoğun bakımda takip ettikleri olgu sayısının toplam olgularının % 5.7'si olduğunu bildirmişlerdir (7). Çalışmamızda tüm ilaç zehirlenmesi vakalarının % 27.1'ine çocuk yoğun bakım servisine yatırılarak destek tedavi verildiği, % 82.9'unun acil serviste gözlem amaçlı yatırıldığı ve gözlem süresi dolunca taburcu edildiği saptandı. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre yoğun bakım yatış oranımızın fazla olmasının nedeninin, çocuk yoğun bakım ünitemizin il içi ve il dışı sevkle fazla hasta kabul edebilecek donanımına sahip olması ve bölge açısından ulaşılabilir lokalizasyonda olmasına bağlı olduğu düşünmekteyiz.

Gürkan G. ve ark. çalışmasında zehirlenmelerin % 90.8'inin kaza sonucuyla gerçekleştiği, % 7.5 intihar girişimi olduğu saptanmıştır (170). Çalışmamızda

zehirlenmeyle başvuran olgular arasında intihar girişimi oranının % 32.9 ile oldukça yüksek olduğu saptanmıştır.

Fuat G. ve ark. Samsun’da 2011 yılında yaptıkları çocuklarda ilaç zehirlenmeleri konulu tez çalışmasında laboratuvar bulguları olarak % 11.1 lökositoz, % 5.1 hiponatremi, % 3.1 metabolik asidoz, % 1.5 hipokalemi, % 1.6 koagülasyon bozukluğu, % 0.8 karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, % 0.4 böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, % 0.5 idrar tetkiklerinde bozulma saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan vakaların % 92.5’ine laboratuvar tetkiki yapılmıştır ve bu hastaların % 34.9’unda patolojik laboratuvar sonucu tespit edilmiştir. Normal değerler her yaş için ayrı olarak referans kaynak tablolarından belirlenmiştir (152). Çalışmamızda hemogramda en sık saptanan patolojik parametre % 14.2 ile lökositoz, en sık görülen patolojik koagülasyon parametresi INR uzaması, en sık görülen biyokimyasal parametre hiperglisemi olarak saptanmıştır. Hastaların sadece % 2.7’ sinde kan gazında patoloji tespit edilmiştir. Hastaların % 79.4’ünde C-Reaktif Protein (CRP) normal sınırlarda saptanmıştır. Hastaların % 70’ine kardiyak parametrelerin bakılmadığı ve bakılan hastalardan yalnızca birinde patolojik değer olarak troponin yüksekliği olduğu saptanmıştır. Zehirlenme vakalarının % 8’ine tam idrar tetkiki (TİT) çalışıldı. TİT çalışılan bu 53 vakanın 18’inde patolojik bulgu tespit edilmiş olup en sık görülen patolojik TİT bulgusunun >5 lökosit (WBC) olduğu saptandı.

6. SONUÇ

Çocukluk çağı zehirlenmeleri morbiditenin önemli ve önlenebilir bir nedenidir. Beş yaş altı grupta kaza sonucu, adölesan yaş grubunda intihar amaçlı zehirlenmelerin sık olduğu, ilaçların en önemli zehirlenme etkeni olduğu bulunmuştur. Zehirlenme olguları sıklıkla kendi yaş grubunda kullanılan ve toplumda yaygın kullanımı olan ilaçlarla gerçekleşmektedir. Yaş gruplarına göre bu klinik ve epidemik özelliklerin bilinmesi, nedene yönelik zaman kaybetmeden tanı ve tedavi yapılması gerekli önlemler alınarak ilaç zehirlenmelerinin toplumda görülme sıklığının azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Buna göre ilaçların muhafaza edilmesi, ambalajlanması, zehirlenme potansiyeli yüksek ilaçların belirlenmesi, ev içi güvenlik tedbirlerine yönelik eğitim verilmesi, sağlık personelinin ilaç zehirlenmeleri konusunda bilgilerinin güncellenmesi ve hizmet içi eğitilmesi, çocuklara ve ebeveynlere eğitim verilmesi, ilaç zehirlenmelerini önleyici sağlık politikaları geliştirilmesi gerekmektedir. Ülkemizde sık zehirlenmeye neden olan ilaçlar için ilaç içerikleri ve ambalajlarına yönelik kanuni düzenlemeler yapılmalıdır.

Ülkelerin zehirlenme durumunu belirlemesi, buna göre karşılaştığı risk ve tehditlere gerekli önlemleri alması gerekmektedir. Çalışmamızın, Doğu Anadolu Bölgesi'nde görülen çocukluk çağı zehirlenme olgularının epidemiyolojik özelliklerini yansıtması nedeniyle alınması gereken önlemlere yol göstereceğini ümit etmekteyiz. Bu çalışma Türkiye'deki ilaç zehirlenmesi vakalarının sadece bir bölümünü yansıtmaktadır. Ülkemizde önemli zehirlenme etkenlerinin ortaya konulması için, ülke genelinde farklı merkezlerin deneyimlerinin paylaşılmasını sağlayacak standardize edilmiş formlarla çok merkezli çalışmaların yapılması gereklidir.

7. ÖZET

Amaçlar: İlaç zehirlenmeleri çocukluk çağının önlenebilir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle her ülkenin kendi zehirlenme durumunu belirlemesi, kendine özgü risk ve tehditlere göre önlemler alması gerekmektedir. Bu çalışmada; çocukluk çağı ilaç ile zehirlenmelerinin demografik yapısının ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, tanı ve tedavi değişikliklerinin araştırılması ve mortalite üzerine etkili olan faktörlerin saptanması ile mevcut tablonun ortaya konulması hedeflenmiştir, böylece zehirlenmelerin önlenmesi, tanı ve tedavi uygulamalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Turgut Özal Tıp Merkezi çocuk acil servisine Ocak 2009 - Haziran 2016 tarihleri arasında getirilen yaşları 1 ay-18 yaş arasında değişen (ortalama 44±18 ay) 655 zehirlenme olgusu geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma, Malatya ili ve çevre illerden hastaların başvurduğu, Turgut Özal Tıp Merkezi çocuk acil servisine 01.01.2009-01.06.2016 tarihleri arasında getirilen 0-18 yaş aralığındaki ilaca bağlı zehirlenme olgu dosyaları geriye dönük taranarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 409'u kız (%62.4), 246'sı erkek (%37.6) olmak üzere toplam 655 olgu analiz edilmiştir. İlaç zehirlenmesi olgularının tüm acil hasta başvurularına oranı % 1,08 olarak tespit edilmiştir. Toplam 655 olgunun % 6.11'inin 1 ay -2 yaş aralığında, %52.2'si 2-7 yaş aralığında % 4.9'unun 7-13 yaş aralığında, % 36.8'inin ise 13-18 yaş aralığında olduğu saptandı. İlaç zehirlenmelerin % 62.1'inin kaza, % 33'ünün intihar girişimi, % 4.9'unun ise kullanım hatası sonucu ortaya çıktığı tespit edildi. İlaç zehirlenmelerin %94.8'inin ev içi, %5.2'sinin ev dışı ortamda gerçekleştiği belirlendi. Tüm ilaç ile zehirlenme olguları arasında cinsiyet açısından fark saptanmıştır (%62.4 kız, %37.6 erkek). Hastanemiz çocuk acil servisine başvuran olguların 562'si il içinden 93'ü il dışından gelmiştir. İlaç zehirlenmelerin yaz ve

ilkbahar aylarında arttığı görülmüştür. Zehirlenmelerin zirve yaptığı 2-7 yaş grubunda erkekler (181 kişi) kızlardan (161 kişi) fazla iken 13-18 yaş grubunda kızların (211 kişi) erkeklere (30 kişi) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda 1ay-7 yaş grubu zehirlenmelerin tamamının kaza gibi tedbir alınarak önlenebilecek zehirlenmeler olduğu görülmüştür. Buna göre ilaçların muhafaza edilmesi, ambalajlanması, zehirlenme potansiyeli yüksek ilaçların belirlenmesi, ev içi güvenlik tedbirlerine yönelik eğitim verilmesi, sağlık personelinin ilaç zehirlenmeleri konusunda bilgilerinin güncellenmesi ve hizmet içi eğitilmesi, çocuklara ve ebeveynlere eğitim verilmesi, ilaç zehirlenmelerini önleyici sağlık politikaları geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Zehirlenme; çocukluk çağı; epidemiyoloji

8. ABSTRACT

Aims: Drug poisoning is preventable morbidity and mortality cause in the childhood period. In our study examine the demographic and clinical characteristics of childhood drug poisonings, detection the effective factors on mortality, research modifications in diagnosis and treatment and thus recommendations for the prevention of poisonings are aimed.

Materials and methods: Drug poisoning cases (n:655) aged between 1 month-18 years who applied to the Pediatrics Emergency Unit of Turgut Ozal Medical Center between January 2009- June 2007 were evaluated retrospectively. The study made by scanning retrospective files of drug poisoning cases to 1 month-18 years patients refers to Turgut Ozal Medical Center, Children's Emergency Department between 01.01.2009-01.06.2016 from provinces of Malatya and the surroundings.

Results: In our study; 409 female (62.4%) and 246 men (37.6%) for a total of 655 patients were analyzed. Drug poisoning cases were found to be 1.08% of all applications for emergency patients. In the total of 655 patients, 6.11% were between 1 month – 2 age range, 52.21% were between 1-7 age range, 4.9% were between 7-13 age range 36.85 % were between 13-18 age range. It was noted that 62.1% of poisonings was accident whereas, 33 % was suicide attempts and 4.9 % therapeutic mistakes. It was determined that 94.8% of the drug poisoning cases occurred at home and 5.2% occurred outside the home. All of poisoning cases differ in terms of gender (62.4% female, 37.6% male). 562 admitted to the emergency department of pediatric hospital were from inside province, 93 were from outside of the province. It has been found that due to an accident drug and non-drug poisonings increases during the summer and spring months. Peaked in the age group of 1-7 men poisonings (181

people) was higher than the girls (161 persons) 13-18 age group girls (211 persons) were found to be more than men (30 people).

In our study, it was found that all of the 1 month- 7 age group poisonings were accidents which can be prevented by taking measures Accordingly, the storage of drug materials, packaging, identification of potential drugs, in-house training for security measures, updating information on the drug poisoning of health personnel, training for parents and their children, politicians to take structural, development of drug poisoning preventive health policies is therefore required.

Key Words:Poisoning; childhood; epidemiology



9. KAYNAKLAR

1. Debus AG. Paracelsus and the medical revolution of the renaissance; a 500th anniversary celebration. Paracelsus, five hundred years; three american exhibits National Library of Medicine, Washington, DC. 1993;3.
2. Atilla R OC. Klinik Toksikolojinin Dünya'daki Durumu Türk Farmakoloji Derneği. 1. Klinik Toksikoloji Sempozyumu. "Klinik Toksikoloji Nedir?". İzmir. Program Özet Kitabı2005.
3. İ. D. Toksikoloji. Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi 4.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul2005.
4. tdk. Türk dil kurumu güncel Türkçe sözlük; 2016; Available from: http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.579c5bfb14c158.17471967.
5. Aydın S, Köksal Ö, Fedakar R, Emircan S, Durmus O. 1996-2004 yıllari arasindaki eriskin zehirlenme olgulari. Uludag Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;32:25-7.
6. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 1: general management. Archives of disease in childhood. 2002;87(5):392.
7. Kondolot M, Akyıldız B, Görözen F, Kurtoğlu S, Patıroğlu T. Çocuk acil servisine getirilen zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2009;52(2):68-4.
8. Hincal F, Hincal A, Müftü Y, Sarıkayalar F, Ozer Y, Cevik N, et al. Epidemiological aspects of childhood poisonings in Ankara: a 10-year survey. Human toxicology. 1987;6(2):147-52.
9. Özdemir R, Bayrakci B, Teksam Ö, Yalçın B, Kale G. Thirty-three-year experience on childhood poisoning. The Turkish journal of pediatrics. 2012;54(3):251.
10. Bilgiler A-G. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu Özeti.
11. Yılmaz A, Biçer S, Sezer S, Gülcan M, Aydoğan AH. Çocukluk çağı zehirlenme olgularının epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin incelenmesi. Jinekoloji Obstetrik Pediatri Dergisi. 2005;11:148-54.
12. Gauvin F, Bailey B, Bratton SL. Hospitalizations for pediatric intoxication in Washington State, 1987-1997. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2001;155(10):1105-10.
13. Toksikoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları no: 73 Ankara Üniversitesi Basımevi 2005 www.ankara.edu.tr; 2005.

14. Erkozan MF. Çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif analizi. 2015.
15. Eldridge DL, Van Eyk J, Kornegay C. Pediatric toxicology. Emergency medicine clinics of North America. 2007;25(2):283-308.
16. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, AB DAH, Bronstein AC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. Clinical Toxicology. 2008.
17. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. Clinical toxicology. 2015;53(10):962-1147.
18. Aji DY, İlder Ö. Türkiye de Çocuk Zehirlenmeleri. Türk Pediatri Arşivi. 1998;33(3).
19. ÇAKIR ZG. Zehirlenmeler ve Genel Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Journal of Emergency Medicine-Special Topics. 2016;2(1):1-10.
20. Seydaoğlu G. Zehirlenme epidemiyolojisi. Acilde Klinik Toksikoloji. 1. Baskı ed. Adana: Adana Nobel Tıp Kitabevi; 2009.
21. Ergun B, Cevik AA, Ilgın S, Atılı O, Saracoglu A, Acar N, et al. Acute Drug Poisonings in Eskisehir, Turkey: A retrospective study. Turk J Pharm Sci. 2013;10:303-12.
22. BİÇER S, Keleş Ays, Aydoğan G. Ethnologic Study of Childhood Intoxications. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics. 2007;16(4):217.
23. Hasan A, Çalkavur Ş, Olukman Ö, Rana U, Mustafa B. Childhood poisoning: evaluation of cases in the last two years. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics. 2002;11(4):186.
24. Başkanlığı RSHM. T.C. Sağlık Bakanlığı birinci basamağa yönelik zehirlenmeler tanı ve tedavi rehberleri: Yücel Ofset Matbaacılık Turizm Sanayi Tic. Ltd. Şti. Kazım Karabekir Cad. Kültür Çarşısı No: 7/12 06060 Ulus - Ankara; 2007.
25. Dökmeci İ. Akut Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. ; 1999.
26. Dart RC RBHW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR. Current pediatric diagnosis and treatment. 18th edition ed: NY: Mc Graw-Hill 2007.
27. Çamurdan Ad, Beyazova U. Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinde Değerlendirme ve Genel Tedavi Yaklaşımları. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences. 2006;2(5):5-10.
28. U. Beyazova U LÜL. Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri1. Baskı. Ankara1988.
29. Bar-Oz B, Levichek Z, Koren G. Medications that can be fatal for a toddler with one tablet or teaspoonful. Pediatric Drugs. 2004;6(2):123-6.

30. P. Rosen RB, SR. Hayden, J. Schaidler, R. Wolfe. Poisoning, Toxidromes. The Five Minute Emergency Medicine Consult. In: Lippincott Williams and Wilkins. Maryland, Baltimore1999.
31. Isbister GK, Kumar VVP. Indications for single-dose activated charcoal administration in acute overdose. Current opinion in critical care. 2011;17(4):351-7.
32. Chyka P, Seger D, Krenzelok E, Vale J. Position paper: Single-dose activated charcoal. Clinical toxicology (Philadelphia, Pa). 2004;43(2):61-87.
33. Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, Höjer J, Benson B, Hoppu K, et al. Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. Clinical Toxicology. 2015;53(1):5-12.
34. Christophersen A, Hoegberg L. Techniques used to prevent gastrointestinal absorption. Goldfrank's Emergency Toxicology 8th ed New York, NY: McGraw Hill. 2006:109-23.
35. Proudfoot A, Krenzelok E, Vale J. Position paper on urine alkalinization. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. 2004;42(1):1-26.
36. Buckley NA, Eddleston M. The revised position papers on gastric decontamination. Clin Toxicol (Philadelphia). 2005;43(2):129-30.
37. Albertson TE, Owen KP, Sutter ME, Chan AL. Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. International journal of emergency medicine. 2011;4(1):1.
38. Greene S, Harris C, Singer J. Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient. Pediatric emergency care. 2008;24(3):176-86.
39. Olson KR. Activated charcoal for acute poisoning: one toxicologist's journey. Journal of medical toxicology. 2010;6(2):190-8.
40. Prosser J, Goldfrank L. Zehirlenen hastaya yaklaşım. Satar S Acilde Klinik Toksikoloji Adana: Nobel Tıp Kitabevi. 2009:67-74.
41. Flomenbaum N. Goldfrank's toxicologic emergencies: McGraw-Hill New York; 2006.
42. Boyle JS, Bechtel LK, Holstege CP. Management of the critically poisoned patient. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. 2009;17(1):1.
43. Holstege CP, Dobmeier SG, Bechtel LK. Critical care toxicology. Emergency medicine clinics of North America. 2008;26(3):715-39.
44. Lawrence DT, Bechtel L, Walsh J, Holstege C. The evaluation and management of acute poisoning emergencies. Minerva medica. 2007;98(5):543-68.
45. Kılıçaslan İ. Zehirlenmelerde Ekstrakorporal Tedavi Seçenekleri. Türkiye Klinikleri Journal of Emergency Medicine-Special Topics. 2016;2(1):19-25.

46. Poyrazoğlu Mh, Gürgöze Mk, Akyıldız Bn, Dursun İ. Zehirlenme Tedavisinde Diyaliz Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences. 2006;2(5):11-5.
47. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Comprehensive clinical nephrology. 2th ed. Philadelphia: Mosby: Elsevier Health Sciences; 2003.
48. Burkhart K. Diagnosis and management of the critically poisoned patient. Critical care toxicology Elsevier Mosby. 2005:963-74.
49. C. Kitiyakara JW, AR. Nissenson. Diyaliz Tedavisi: Ankara Güneş Kitabevi; 2004.
50. Garella S, Lorch J. Hemodialysis and hemoperfusion for poisoning. American Kidney Foundation Nephrology Letter. 1993;10:1-20.
51. Luzhnikov E, Yaroslavsky A, Molodenkov M, Shurkalin B, Evseev N, Barsukov U. Plasma perfusion through charcoal in methylparathion poisoning. The Lancet. 1977;309(8001):38-9.
52. Güneysel Ö. İlaç Zehirlenmelerinde İntravenöz Lipid Tedavisi. Türkiye Klinikleri Journal of Emergency Medicine-Special Topics. 2016;2(1):26-9.
53. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2006;105(1):217-8.
54. Charbonneau H, Marcou TAP, Mazoit J-X, Zetlaoui PJ, Benhamou D. Early use of lipid emulsion to treat incipient mepivacaine intoxication. Regional anesthesia and pain medicine. 2009;34(3):277-8.
55. Dix SK, Rosner GF, Nayar M, Harris JJ, Guglin ME, Winterfield JR, et al. Intractable cardiac arrest due to lidocaine toxicity successfully resuscitated with lipid emulsion. Critical care medicine. 2011;39(4):872-4.
56. Fettiplace MR, Akpa BS, Rubinstein I, Weinberg G. Confusion About Infusion: Rational Volume Limits for Intravenous Lipid Emulsion During Treatment of Oral Overdoses. Annals of emergency medicine. 2015;66(2):185.
57. Bucklin MH, Gorodetsky RM, Wiegand TJ. Prolonged lipemia and pancreatitis due to extended infusion of lipid emulsion in bupropion overdose. Clinical toxicology. 2013;51(9):896-8.
58. BİLİR Ö. Zehirlenmelerde Güncel Antidotlar. Türkiye Klinikleri Journal of Emergency Medicine-Special Topics. 2016;2(1):11-8.
59. Bateman DN. Changing the management of paracetamol poisoning. Clinical therapeutics. 2015;37(9):2135-41.

60. Mücahit E, Yayla M. Asetaminofen (Parasetamol) Zehirlenmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Emergency Medicine-Special Topics. 2016;2(1):51-7.
61. Davidson D, Eastham W. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. British Medical Journal. 1966;2(5512):497.
62. Myers RP, Li B, Fong A, Shaheen AAM, Quan H. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. BMC public health. 2007;7(1):1.
63. Ghallab A. Highlight report: acetaminophen hepatotoxicity. Archives of toxicology. 2015;89(12):2449-51.
64. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. Archives of toxicology. 2015;89(2):193-9.
65. Blieden M, Paramore LC, Shah D, Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. Expert review of clinical pharmacology. 2014;7(3):341-8.
66. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology. 2005;42(6):1364-72.
67. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Bernuau J, Bissoli F, Horsmans Y, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. British journal of clinical pharmacology. 2015;80(3):599-606.
68. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). Gastroenterology. 1995;109(6):1907-16.
69. Prescott L. Paracetamol overdosage. Drugs. 1983;25(3):290-314.
70. Forrest JA, Clements J, Prescott L. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clinical pharmacokinetics. 1982;7(2):93-107.
71. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, Slattery JT. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2000;67(3):275-82.
72. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. Critical reviews in toxicology. 2001;31(1):55-138.
73. Jaeschke H, Williams CD, Ramachandran A, Bajt ML. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. Liver International. 2012;32(1):8-20.

74. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clinics in liver disease*. 2013;17(4):587-607.
75. Pakravan N, Simpson K, Waring W, Bates C, Bateman D. Renal injury at first presentation as a predictor for poor outcome in severe paracetamol poisoning referred to a liver transplant unit. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(2):163-8.
76. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis. <http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-inadults-pathophysiology-presentation-anddiagnosis>
77. Suzuki A, Yuen N, Walsh J, Papay J, Hunt CM, Diehl AM. Co-medications that modulate liver injury and repair influence clinical outcome of acetaminophen-associated liver injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(8):882-8.
78. Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Annals of emergency medicine*. 1995;26(1):49-53.
79. Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995;6(1):48-53.
80. Levine M, O'Connor AD, Padilla-Jones A, Gerkin RD. Comparison of prothrombin time and aspartate aminotransferase in predicting hepatotoxicity after acetaminophen overdose. *Journal of Medical Toxicology*. 2016;12(1):100-6.
81. Green TJ, Sivilotti ML, Langmann C, Yarema M, Juurlink D, Burns MJ, et al. When do the aminotransferases rise after acute acetaminophen overdose? *Clinical toxicology*. 2010;48(8):787-92.
82. Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *Bmj*. 2011;342(9):d2218.
83. Bolt H. Highlight report: biomarkers of acetaminophen-induced liver injury. *Archives of toxicology*. 2015;89(11):2193-4.
84. Possamai LA, McPhail MJ, Khamri W, Wu B, Concas D, Harrison M, et al. The role of intestinal microbiota in murine models of acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Liver International*. 2015;35(3):764-73.
85. Curtis RM, Sivilotti ML. A descriptive analysis of aspartate and alanine aminotransferase rise and fall following acetaminophen overdose. *Clinical toxicology*. 2015;53(9):849-55.

86. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical toxicology*. 2006;44(1):1-18.
87. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;73(2):285-94.
88. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55(6):871-6.
89. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(3):285-92.
90. Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in “non-acetaminophen” acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2015;39(5):594-9.
91. Yarema MC, Johnson DW, Berlin RJ, Sivilotti ML, Nettel-Aguirre A, Brant RF, et al. Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Annals of emergency medicine*. 2009;54(4):606-14.
92. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HR, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014;383(9918):697-704.
93. Bateman DN, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin ME, Peart L, et al. Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;78(3):610-8.
94. Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. *Netherlands Journal of Medicine*. 2014;72(5):251-7.
95. Kerr F, Dawson A, Whyte IM, Buckley N, Murray L, Graudins A, et al. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Annals of emergency medicine*. 2005;45(4):402-8.

96. Craig D, Lee A, Hayes P, Simpson K. Review article: the current management of acute liver failure. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(3):345-58.
97. Katırcı Y. Aspirin ve Salisilat Zehirlenmeleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Emergency Medicine-Special Topics*. 2016;2(1):44-50.
98. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *British Medical Journal*. 2000;321(7276):1591.
99. Folts JD. The history of aspirin. *Texas Heart Institute Journal*. 2007;34(3):392.
100. Pearlman BL, Gambhir R. Salicylate intoxication: a clinical review. *Postgraduate medicine*. 2009;121(4):162-8.
101. Drummond R, Kadri N, St-Cyr J. Delayed salicylate toxicity following enteric-coated acetylsalicylic acid overdose: a case report and review of the literature. *CJEM*. 2001;3(01):44-6.
102. Roberts LJ MJ. Goodman and Gilman's
The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw Hill 2001.
103. Awtry E, Loscalzo J. Aspirin Circulation. 2000; 101 (10): 1206–18. PubMed View Article Google Scholar.
104. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Jama*. 2001;286(8):954-9.
105. Clappers N, Brouwer M, Verheugt F. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart*. 2007;93(2):258-65.
106. Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE, Schrier RW. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Archives of internal medicine*. 1978;138(10):1481-4.
107. O'Malley GF. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emergency medicine clinics of North America*. 2007;25(2):333-46.
108. Lim CS, Marcelo CB, Bryant SM. Those Salicylate Cases-How Sweet Are They? *American journal of therapeutics*. 2014.
109. Hill JB. Salicylate intoxication. *New England Journal of Medicine*. 1973;288(21):1110-3.
110. Thurston JH, Pollock PG, Warren SK, Jones EM. Reduced brain glucose with normal plasma glucose in salicylate poisoning. *Journal of Clinical Investigation*. 1970;49(11):2139.
111. Miyahara J, Karler R. Effect of salicylate on oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments. *Biochemical Journal*. 1965;97(1):194-8.

112. Adams JG. Emergency Medicine: Clinical Essentials (Expert Consult--Online): Elsevier Health Sciences; 2012.
113. Puel J. Cochlear NMDA receptor blockade prevents salicylate-induced tinnitus. *B ENT*. 2007;2:19-22.
114. Puel J-L, Guitton MJ. Salicylate-induced tinnitus: molecular mechanisms and modulation by anxiety. *Progress in brain research*. 2007;166:141-6.
115. Ramsden R, Latif A, O'malley S. Electrocochleographic changes in acute salicylate overdosage. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1985;99(12):1269-73.
116. Ruel J, Chabbert C, Nouvian R, Bendris R, Eybalin M, Leger CL, et al. Salicylate enables cochlear arachidonic-acid-sensitive NMDA receptor responses. *The Journal of Neuroscience*. 2008;28(29):7313-23.
117. Hormaechea E, Carlson RW, Rogove H, Uphold J, Henning RJ, Weil MH. Hypovolemia, pulmonary edema and protein changes in severe salicylate poisoning. *The American journal of medicine*. 1979;66(6):1046-50.
118. Gonzolez ER, Cole T, Grimes MM, Fink RA. Recurrent ARDS in a 39-year-old woman with migraine headaches. *CHEST Journal*. 1998;114(3):919-22.
119. Romankiewicz J, Reidenberg M. Factors that modify drug absorption. *Rational drug therapy*. 1978;12(10):1.
120. D'Agati V. Does aspirin cause acute or chronic renal failure in experimental animals and in humans? *American journal of kidney diseases*. 1996;28(1):S24-S9.
121. Gaudreault P, Temple AR, Lovejoy FH. The relative severity of acute versus chronic salicylate poisoning in children: a clinical comparison. *Pediatrics*. 1982;70(4):566-9.
122. Seger DL, Murray L. Aspirin and nonsteroidal agents. *system (CNS)*. 2002;4:5.
123. Seger DL ML. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice Aspirin and nonsteroidal agents. 8th ed: Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
124. Levitan R LFSIT-nJ, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, eds. . Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 8th ed. . New York: McGraw-Hill; 2015.
125. Palatnick W, Tenenbein M. Aspirin poisoning during pregnancy: increased fetal sensitivity. *American journal of perinatology*. 1998;15(01):39-41.
126. Greenberg MI, Hendrickson RG, Hofman M. Deleterious effects of endotracheal intubation in salicylate poisoning. *Annals of emergency medicine*. 2003;41(4):583-4.
127. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Brent J, Vale JA. Does urine alkalinization increase salicylate elimination? If so, why? *Toxicological reviews*. 2003;22(3):129-36.

- 128.Lund B, Seifert SA, Mayersohn M. Efficacy of sustained low-efficiency dialysis in the treatment of salicylate toxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(7):1483-4.
- 129.Koszevska I, Rybakowski JK. Antidepressant-induced mood conversions in bipolar disorder: a retrospective study of tricyclic versus non-tricyclic antidepressant drugs. *Neuropsychobiology*. 2009;59(1):12-6.
- 130.US K. Trisiklik antidepresan zehirlenmeleri. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2001;22(4):496-512.
- 131.Liebelt E, Francis P. Cyclic antidepressants. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies 7th ed* New York: McGraw Hill. 2002:865-74.
- 132.Gürkan G, Saraç A, Ertan Ü, Yüksel S, Yüksek M. Çocukluk çağı zehirlenmelerinde artan tehlike: Amitriptilin. *Fırat Tıp Dergisi*. 2007;12(1):041-3.
- 133.Naci Ö, Vatansever Ü, Turan Ç, Okutan Ö, Şimşek A, Duran R, et al. Çocuklarda sık görülen zehirlenmelerden biri: amitriptilin zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2004;13(3):123-8.
- 134.Nakashita M, Sasaki K, Sakai N, Saito N. Effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants on the three subtypes of GABA transporter. *Neuroscience research*. 1997;29(1):87-91.
- 135.Glassman AH, Bigger JT. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants: a review. *Archives of general psychiatry*. 1981;38(7):815-20.
- 136.Satar S. Trisiklik Antidepresan Zehirlenmelerinde Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Emergency Medicine-Special Topics*. 2016;2(1):58-63.
- 137.Rosenbaum TG, Kou M. Are one or two dangerous? Tricyclic antidepressant exposure in toddlers. *The Journal of emergency medicine*. 2005;28(2):169-74.
- 138.Swartz Cm, Sherman A. The treatment of tricyclic antidepressant overdose with repeated charcoal. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1984;4(6):336-40.
- 139.COHEN LG, Biederman J, Wilens TE, Spencer TJ, Mick E, Faraone SV, et al. Desipramine clearance in children and adolescents: absence of effect of development and gender. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999;38(1):79-85.
- 140.Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148(6):705-13.
- 141.Tunçok Y, Kalyoncu N. TC Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberi. 2. Baskı Ankara: Yücel Ofset Matbaacılık Tic Ltd Şti. 2007;1.

142. Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clinical neuropharmacology*. 2005;28(5):205-14.
143. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Life sciences*. 2000;68(1):29-39.
144. ÜM Ş. Kardiyovasküler İlaçlar. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2001;22(4):486-90.
145. Fleisher GR, Ludwig S. Textbook of pediatric emergency medicine: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
146. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and β -blocker toxicity. *Toxicological reviews*. 2004;23(4):223-38.
147. Lee DC, Greene T, Dougherty T, Pearigen P. Fatal nifedipine ingestions in children. *The Journal of emergency medicine*. 2000;19(4):359-61.
148. Michael JB, Sztajnkrzyer MD. Deadly pediatric poisons: nine common agents that kill at low doses. *Emergency medicine clinics of North America*. 2004;22(4):1019-50.
149. Bailey B. Glucagon in β Blocker and Calcium Channel Blocker Overdoses: A Systematic Review. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2003;41(5):595-602.
150. Megarbane B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and β -blocker poisoning. *Toxicological reviews*. 2004;23(4):215-22.
151. Boyer EW, Duic PA, Evans A. Hyperinsulinemia/euglycemia therapy for calcium channel blocker poisoning. *Pediatric emergency care*. 2002;18(1):36-7.
152. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. 2016.
153. Geçim No, İkinciogulları D, Harman-Cı N. Ulusal Zehir Merkezine yapılan çocukluk çağı vaka başvurularının değerlendirilmesi: 5 yıllık retrospektif çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences*. 2006;2(5):1-4.
154. Bucak İH, Turgut M, Tümgör G, Eynallı A. Çukurova bölgesinde üçüncü basamak bir hastanede 2006-2010 yılları arasında çocukluk çağı ilaç zehirlenmelerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2015;9(2).
155. Mintegi S, Fernández A, Alustiza J, Canduela V, Mongil I, Caubet I, et al. Emergency visits for childhood poisoning: a 2-year prospective multicenter survey in Spain. *Pediatric emergency care*. 2006;22(5):334-8.
156. Andýran N, Sarýkayalar F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *The Turkish journal of pediatrics*. 2004;46:147-52.

- 157.Lamireau T, Llanas B, Kennedy A, Fayon M, Penouil F, Favarell-Garrigues J, et al. Epidemiology of poisoning in children: a 7-year survey in a paediatric emergency care unit. *European Journal of Emergency Medicine*. 2002;9(1):9-14.
- 158.Hallaç İK, Poyrazoğlu MH, Aydın K, Kurtoğlu S, Üstünbaş HB. Çocukluk çağı zehirlenmeleri: Son 10 yılın değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi*. 1996;31(3).
- 159.Tunç B, Örmeci A, Dolgun A, Karaca H. Isparta bölgesinde çocukluk çağı zehirlenme nedenleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1995;38:211-8.
- 160.Orbak Z, Selimoğlu M, Alp H. Erzurum bölgesinde çocuklarda zehirlenme vakalarının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1996;39:497-504.
- 161.Biçer S, Sezer S, Çetindağ F, Kesikminare M, Tombulca N, Aydoğan G, et al. Acil Çocuk Kliniği 2005 Yılı Akut Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi.
- 162.Demirgan EB, Erol M, Demirgan S, Yiğit Ö, Türkay M. Çocuk Acil Polikliniğine Başvuran İlaç ile Zehirlenme Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi.
- 163.Özcan N, Merkezi İDUZD. yılı çalışma raporu özeti. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2009;66(3):29-58.
- 164.Akçay A, Gürses D, Özdemir A, Kılıç İ, Ergin H. Denizli ilindeki çocukluk çağı zehirlenmeleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005;6:15-9.
- 165.Kalaycı A, Akyüz M, Yılmaz E, Ceviz N, Karakelleoğlu C. Çocukluk çağında zehirlenme nedenleri. *Yeni Tıp Dergisi*. 1994;11:4-7.
- 166.Tekerek NÜ, Dursun A, Akyıldız BN. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi.
- 167.McGuigan MA. Common culprits in childhood poisoning. *Pediatric Drugs*. 1999;1(4):313-24.
- 168.Caballero Vallés P, Dorado Pombo S, Díaz Braseró A, Eugenia García Gil M, Yubero Salgado L, Torres Pachó N, et al., editors. Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el área sur de la Comunidad de Madrid: estudio VEIA 2004. *Anales de medicina interna*; 2008: SciELO Espana.
- 169.Özdemir D, Yiş U, Kalkan Ş, Duman M, Ünal N. Akut çocukluk çağı zehirlenmeleri. *JAEM*. 2003;1:36-8.
- 170.Genç G, Avni Saraç D, Ertan Ü. Çocuk Hastanesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. *Evaluation*. 2007;74:78.
- 171.Yılmaz HL, Derme T, Yıldızdaş D, Alhan E. Çukurova Bölgesi'ndeki Çocukluk Çağı Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. *Risk*.45:49.

- 172.Akbay-Öntürk Y, Uçar B, Doçenti P. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi.
- 173.Güzel IŞ, Kibar AE, Vidinlisan S. Çocuk acil servisine başvuran zehirlenme vakalarının demografik özelliklerinin incelenmesi. Genel Tıp Derg. 2011;21:101-7.
- 174.Uziel Y, Adler A, Aharonowitz G, Franco S, Fainmesser P, Wolach B. Unintentional childhood poisoning in the Sharon area in Israel: a prospective 5-year study. Pediatric emergency care. 2005;21(4):248-51.
- 175.Öner N, İnan M, Vatansever Ü, Turan Ç, Çeltik C, Küçükuğurluoğlu Y, et al. Trakya bölgesinde çocuklarda görülen zehirlenmeler Orijinal Araştırma. Türk Pediatri Arşivi. 2004;39(1).
- 176.Soyucen E, Aktan Y, Saral A, Akgün N, Numanoğlu AÜ. Sakarya bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin geriye dönük değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2006;49(4):301-6.
- 177.Çam H, Kıray E, Taştan Y, Özkan HÇ. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil servisinde izlenen zehirlenme olguları Orijinal Araştırma. Türk Pediatri Arşivi. 2003;38(4).
- 178.Nalliah RP, Anderson IM, Lee MK, Rampa S, Allareddy V, Allareddy V. Children in the United States make close to 200,000 emergency department visits due to poisoning each year. Pediatric emergency care. 2014;30(7):453-7.
- 179.Güngör V, Yıldırım NK. Yeni açılan ikinci düzey çocuk yoğun bakım birimimizde yatan zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. Turkish Pediatrics Archive/Türk Pediatri Arşivi. 2016;51(1).