

KLİNİK TOKSİKOLOJİ

NON-STEROİDAL ANTIENFLAMATUVAR İLAÇLAR İLE MEYDANA GELEN ZEHİRLENMELER

17 Ekim 2016

24 Ekim 2016

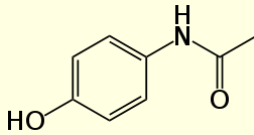
Doç. Dr. Sibel Özden
İ.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

1

ASETAMİNOFEN (PARASETAMOL)

N-asetil-p-aminofenol (APAP)

Analjezik, antipiretik, zayıf antiinflamatuvar (aspirinden farkı)



Tek başına ya da opioid analjezikler, sedatifler, dekonjestanlar, ekspektoranlar ve antihistaminikler ile birlikte kombinasyonları halinde kullanılıyor.

Geniş bir kullanım alanına sahip olduğu için zehirlenmelere oldukça sık rastlanmaktadır.

2

- GI sistemden hızlıca absorbe olur.
- Kanda maksimum seviyelere 0,5-2 saat içinde erişir.
- Plasenta ve kan-beyin engelini geçer.
- Zayıf COX-1 ve COX-2 inhibisyonu (siklooksijenaz inhibisyonu)

3

Karaciğerde metabolize olur:

- Glukuronid konjugasyonu (%40-67)
- Sulfat konjugasyonu (%20-46)

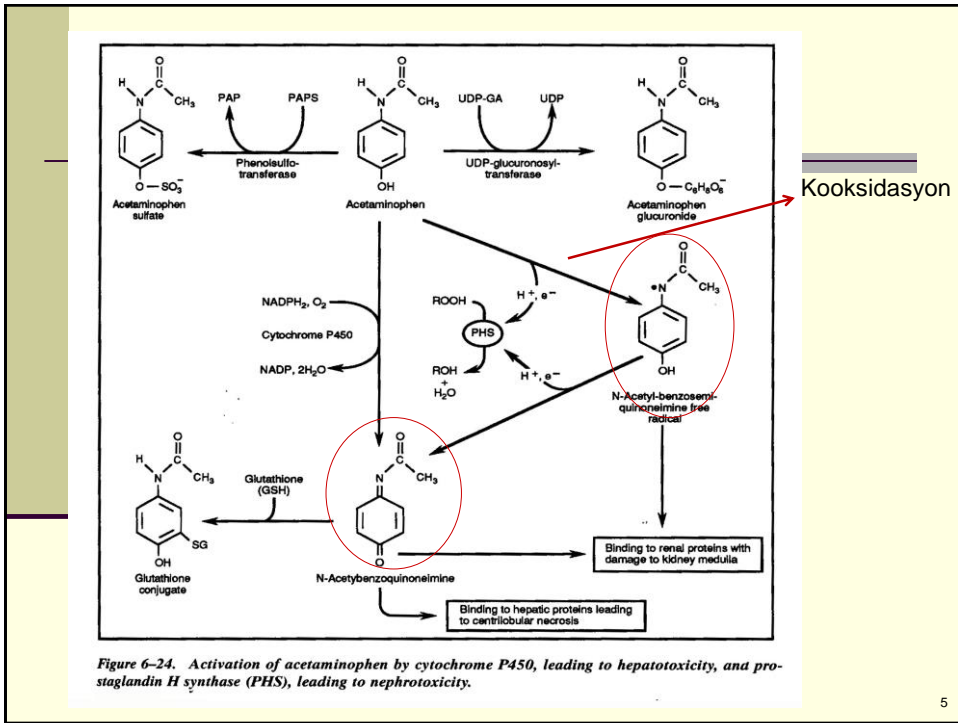
inaktif metabolitle idrar ile atılır.

- Değişmemiş APAP (%5)
- %5-15'i sit-P450 oksidazlar (**CYP2E1, CYP1A2**) ile okside olur,

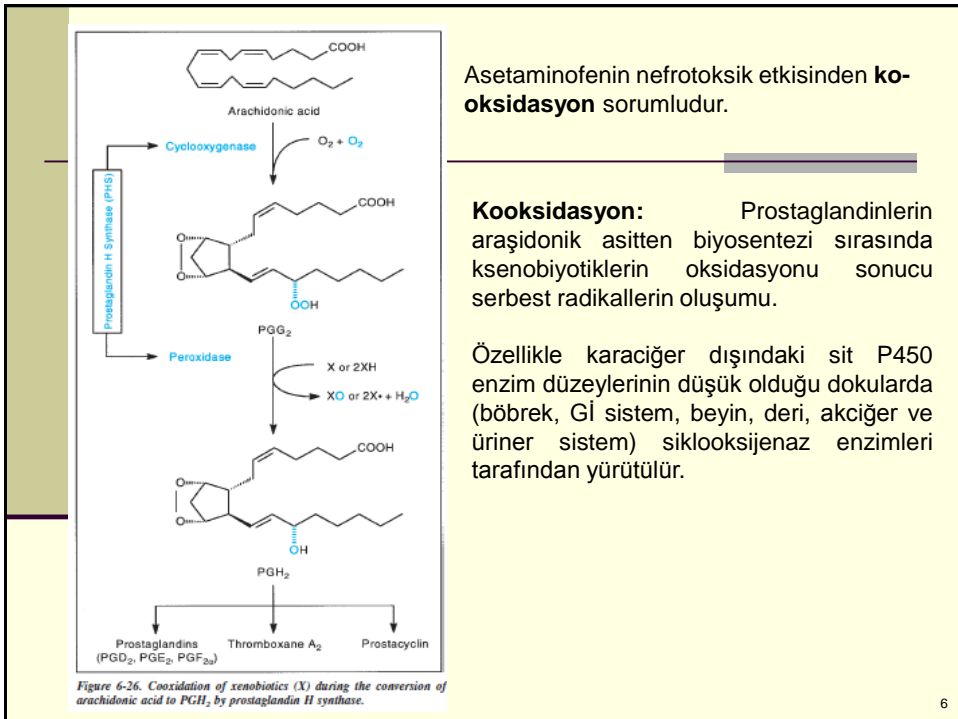
N-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI) oluşur. (biyoaktivasyon!)

Glutatyon ile konjüge olarak idrar ile atılır.

4



5



6

- **Günlük maksimum doz:**
erişkinlerde (> 50 kg) ⇒ 4 g
çocuklarda (< 50 kg) ⇒ 75 mg/kg
- **Tek alımda toksik doz:**
erişkinlerde ⇒ 7-7.5 g
çocuklarda ⇒ 150 mg/kg

7

New Steps Aimed at Cutting Risks from Acetaminophen

The Food and Drug Administration (FDA) has taken new steps to reduce the risk of severe liver injury associated with acetaminophen, a widely used pain- and fever-reducing drug.

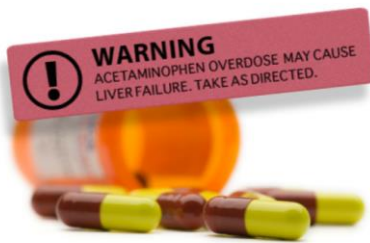
On Jan. 13, 2011, FDA announced it is

- asking all makers of prescription products that contain acetaminophen to limit the amount of the drug to 325 milligrams per tablet or capsule
- requiring a Boxed Warning on all prescription acetaminophen products that highlights the potential risk for severe liver injury. Boxed Warnings are FDA's strongest warnings for prescription drug products, used for calling attention to serious or life-threatening risks

In addition, FDA is requiring a Warning on labels of all prescription products that contain acetaminophen that highlights the potential for allergic reactions. These allergic reactions include swelling of the face, mouth, and throat; difficulty breathing; itching; and rash.

Used effectively in both prescription and over-the-counter (OTC) products, acetaminophen is among the most commonly used drugs in the United States.

Acetaminophen is used in many prescription products in combination with other drugs, usually opioids such as codeine (Tylenol with



Codeine), oxycodone (Percocet), and hydrocodone (Vicodin). Examples of other prescription acetaminophen combination products may be found in the List of Marketed Acetaminophen-Containing Prescription Products, available online at www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm239874.htm. The label may not spell out the whole word or may have an abbreviation, such as APAP, AC, Acetaminophn, Acetaminoph, Acetaminop, Acetamin, or Acetam.

Reports of Severe Liver Injury
FDA continues to receive reports of severe liver injury associated with the use of products that contain acetaminophen.

Sandra Kweider, M.D., deputy director of FDA's Office of New Drugs, says the agency's most recent action is aimed at making pain medications

containing acetaminophen safer for patients to use.

"Overdoses from prescription products containing acetaminophen account for nearly half of all cases of acetaminophen-related liver failure in the U.S., many of which result in liver transplant or death," says Kweider.

Most of the cases of severe liver injury occur

- took most of an acetaminophen-containing product
- took more than one product at the same time
- drank alcohol

"There is a risk that patients will continue to be injured by their h

"Overdoses from prescription products containing acetaminophen account for nearly half of all cases of acetaminophen-related liver failure in the U.S."

8

Toksisite Mekanizması

Doz aşımında;

- Glukuronid ve sülfat konjugasyonu metabolik yolları doyuma ulaştır,
- Glutasyon (GSH) depoları da tükenir,



NAPQI oluşumu artar.



- Karaciğer hücrelerinde proteinlerin sistein artıklarına kovalan bağla bağlanarak hücre ölümüne sebep olur.
- Böbreklerde oluşan **N-asetil-benzosemikinonimin** akut tubuler nekroza sebep olur.
- Benzer olarak diğer organlarda (kalp, pankreas, santral sinir sistemi) da hasar meydana gelmekte.

9

Risk Faktörleri ???

- Uzun dönem yüksek doz
 - Yetersiz beslenme (anoreksi nervosa) → glutasyon depolarının tükenmesi
 - Sit-P450 enzimlerinin (**CYP2E1, CYP1A2**) indüksiyonu:
 etanol, izoniazid, rifampin, fenitoin, karbamazepin → **CYP2E1**,
 sigara dumanı, yanmış gıdalar (PAH'lar) → **CYP1A2**
- ↓
- Hızlı ve yüksek metabolizma
 Toksik metabolit konsantrasyonunda artış
 Glutasyon depolarının rejenerasyonu için yetersiz zaman
- Karaciğer yetmezliği → yetersiz eliminasyon
 - Yaş

10

Klinik Belirtiler

- Başlangıç bulguları genellikle belirsiz (spesifik değil)
- Doz aşımında gecikmiş akut toksisite ⇒ karaciğer hasarı !
 - ✓ bu aşamada ise antidot tedavisi daha az etki göstermekte.

11

Akut asetaminofen toksisitesinin klinik seyri 4 aşamada açıklanabilir:

Alımdan sonra geçen zaman (s: saat)	Belirti ve semptomlar	Laboratuar Bulguları
0.5-24 s 1	İştahsızlık, mide bulantısı, kusma, solgunluk, terleme, sıkıntı	Hepatik transaminazlar (AST, ALT) ↗
24-72 s 2	Sağ üst kadranda ağrı, renal fonksiyon bozukluğu, taşikardi, hipotansiyon	AST, ALT en yüksek bilirubin ve protrombin zamanı ↗
72-96 s 3	Karaciğer nekrozu, sarılık, pıhtılaşma bozukluğu, koma, mide bulantısı ve kusma, aritmi, akut renal yetmezlik, ölüm	AST, ALT en yüksek (20.000 IU/ml)
4-14 gün 4	Hepatik bozukluğun iyileşmesi (eğer zarar reversibl ise)	Temel seviyelere dönüş

12

- Hedef organ hasarı alımdan 24-48 saat içinde ortaya çıkan geç bir bulgudur.
- Zehirlenmenin öyküsü önemli !!!

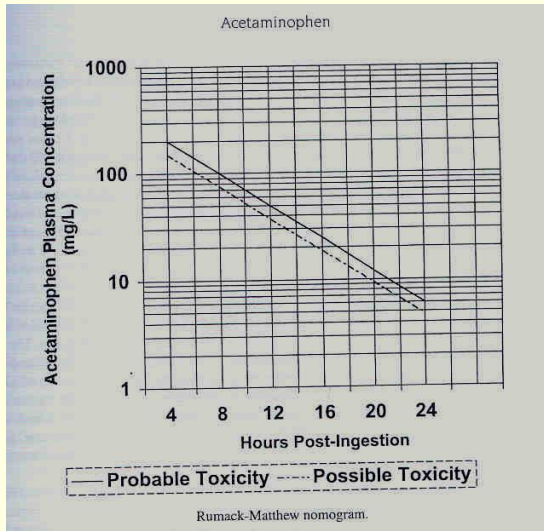
13

Laboratuvar Bulguları

- **Serum parasetamol düzeyi tanı ve tedavi için önemlidir.**
- Tek doz alımından 4 saat sonra parasetamol düzeyi ölçülmeli ve Rumack-Matthew nomogramı kullanılarak toksisite durumu belirlenmelidir.
- Şüpheli bir durum varsa 8. saatte de parasetamol düzeyi ölçülmelidir.
- Kronik ve tekrarlanan alımlarda nomogramın önemi yok.
- Nomogram, asetaminofen zehirlenmesinde tedaviyi yönlendiren temel araçtır.

14

Rumack-Matthew nomogramı



15

- İlk 4 saatte parasetamol düzeyi 200 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde karaciğer hasarı riski çok yüksektir.
- Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin 1000 IU/L üstüne çıkması karaciğer hasarının başladığını gösterir.
- Aşırı doz alımını takiben 8 saat içinde N-asetilsistein (NAC) tedavisine başlanması %100'e yakın pozitif sonuçlar vermektedir.

16

Tedavi

Absorbsiyonun engellenmesi

Aktif kömür ve mide yıkama

ilk 1 saat kullanımda etkindir.

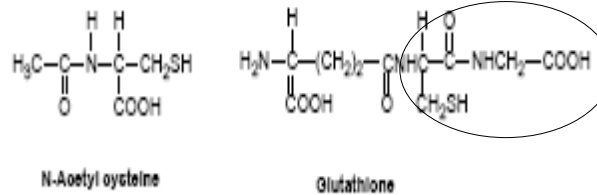
Antidot tedavisi: N-asetilsistein (NAC)

NAC, **N-asetil-p-benzokinonimin**'in oluşumunu engeller ve detoksifikasyon kapasitesini artırır.

NAC, bir sistein ve glutatyon (GSH) prekürsörü olarak glutatyon seviyelerini artırır. Böylece, sülfidril donörü olarak **N-asetil-p-benzokinonimin**'i bağlayarak sistein ve merkaptürik asit konjugatlarına dönüştürür.

Ayrıca, serbest radikalleri süpürücü etkisi ile şiddetli karaciğer hasarını da iyileştirdiği belirtilmektedir.

17



18

- NAC'ın Türkiye'de ticari preparatları var.
- Oral ve i.v. uygulanır.
- Oral uygulamada aktif kömür ile birlikte kullanılmamalı.
- i.v. uygulama, karaciğer yetmezliği olan hastalarda, bulantı kusma nedeniyle oral alamayan hastalarda ve gebelerde tercih edilmelidir.

Eliminasyonun artırılması

- Hemoperfüzyon

19

SALİSİLATLAR

- Analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik, antitrombotik etkili
- Soğuk algınlığı preparatlarında, kas ağrısı şikayetlerinde (metil salisilat), diyare tedavisinde (bizmut subsalisilat)

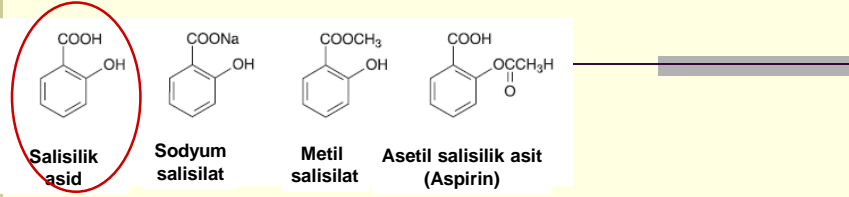
çeşitli formülasyonlarda kullanılmaktadır.



- Çocuklar için güvenilir ambalajmanın kullanıma girmesiyle salisilatlar ile meydana gelen zehirlenmelerin sıklığı azalmıştır.
- Ayrıca, alternatif olarak geliştirilen asetaminofen ve ibuprofen gibi türevlerin varlığı da salisilatların kullanımını azaltmıştır.

20

Salisilat Formları



Salisilik asit tıbbi olarak aktif bir maddedir. Oral yoldan alındığında iritan özelliğe sahiptir. Bu yüzden esterleri şeklinde kullanılır.

Salisilatlar ile meydana gelen zehirlenmelere ve ölümlere halen daha rastlanmaktadır.

Zehirlenmeler, akut olarak kaza ile ya da intihar amacıyla; ya da kronik olarak birkaç gün tekrarlanan dozlarda maruziyet sonucu meydana gelmektedir.

21

Farmakokinetik

- Mideden absorpsiyon hızlı.
- Absorpsiyonu 1. derece kinetiğine göre olmaktadır.
- Kanda maksimum seviyelere 1-2 saat içinde erişir.
- Gastrik yolun tıkanması ve midenin doluluğu salisilatların absorpsiyonunun gecikmesine sebep olabilir.
- Plasentaya ve anne sütüne geçer.
- Aspirin, emilim sonrasında karaciğer ve kanda **salisilik aside** metabolize olur ve tüm vücut sıvıları ve dokularına dağılır.

22

- Salisilik asid, terapötik dozlarda %80-90 oranında plazma proteinlerine (albümin) bağlanır.

Aşırı dozda

Proteinlere bağlanma %90'dan %75'lerin altına düşer (doyuma ulaştığı için) ⇒ toksisite daha belirgin olarak ortaya çıkar.

23

Salisilik asitin atılımı doza bağlıdır:

Düşük dozda ⇒

- karaciğerde glukuronidasyon ile salisilürik aside dönüşür ve büyük kısmı bu şekilde böbreklerden atılır,
- az bir kısmı ise salisilik asit olarak değişmeden atılır.

Yüksek dozda ise ⇒

- salisilik asit 0 derece kinetiğine göre sabit hızda metabolize edilir ⇒ yarılanma ömrü uzar
- büyük bir kısmı idrar yolu ile değişmeden atılır.

24

Akut toksik doz:

150-200 mg/kg (orta derecede toksisite)

300-500 mg/kg (şiddetli derecede toksisite)

Letal doz:

500 mg/kg

Kronik zehirlenme:

100 mg/kg ↑ (2 günden fazla süreyle kullanımdan sonra ortaya çıkabilir)

25

Antiinflamatuar etkisi, prostaglandin sentezinin inhibisyonu sonucu oluşmaktadır.

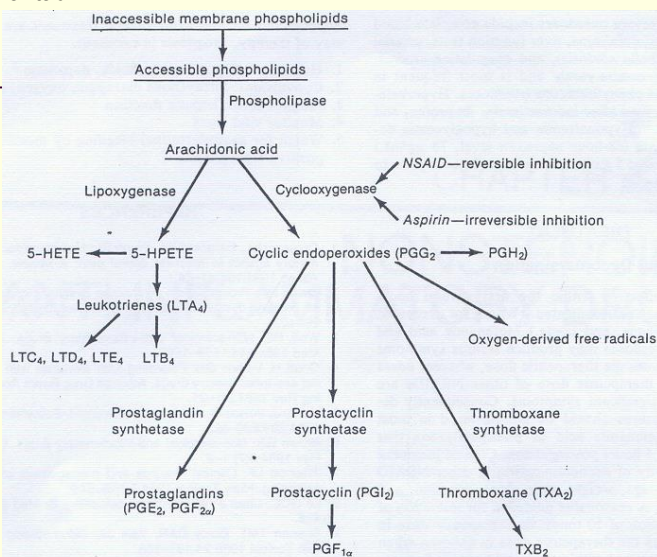


FIGURE 21-2. Arachidonic acid cascade. PGG₂, PGH₂, PGE₂, PGF₂, and PGF₁ = prostaglandins G₂, H₂, E₂, F₂, and F₁; PGI₂ = prostacyclin I₂; TXA₂ and TXB₂ = thromboxanes A₂ and B₂; LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄ = leukotrienes A₄, B₄, C₄, D₄, and E₄; 5-HPETE = hydroperoxy acids; 5-HETE = hydroxy acids. Adapted from Wolf RE: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Arch Intern Med 1984;144:1659. Copyright 1984 American Medical Association. Used with permission.

26

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu

siklooksijenaz enzimlerinin (COX-1 ve COX-2) irreversibl inhibisyonu

Prostaglandinler,

inflamasyona
midenin koruyucu mukus tabakalarının yapımı,
böbrek fonksiyonları,
kardiyovasküler sistem,
solunum sistemi,
santral sinir sisteminde
fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde rol alırlar.

27

Toksisiteye sebep olan mekanizmalar

Salisilat zehirlenmeleri ⇒ salisilizm

Salisilat zehirlenmelerinde ⇒ birçok biyokimyasal değişimler aynı anda ortaya çıkar.

28

❖ Solunum merkezinin stimölasyonu

Hiperventilasyon gelişir.

- CO₂ atılımı ve plazma pH'ı artar ve sonuç olarak solunum alkalozu meydana gelir.
- Dehidratasyon ve dengeleyici olarak metabolik asidoz gelişir.

29

❖ Oksidatif fosforilasyon zincirinde bozulma

ATP oluşumu önlenir.

- Glikoliz artar. Laktik asit ve piruvik asit artar. Hipoglisemi ve metabolik asidoz ile sonuçlanır.
- Enerji tüketimine karşı vücut yağların oksidasyonunu sağlar. Metabolik asidoz ile sonuçlanır.

30

❖ **Kapiler geçirgenliğin artması sonucu akciğer ödemi**

❖ **Trombosit fonksiyonunu etkiler ve pıhtılaşma zamanını arttırlar.**

Salisilatlar yüksek derecede iyonize halde \Rightarrow kan-beyin bariyerini geçemez

Fakat salisilat zehirlenmelerinde \Rightarrow **metabolik asidoz**

salisilatların non-iyonize fraksiyonları \uparrow

santral sinir sistemine nüfuz etme oranı $\uparrow \Rightarrow$

santral sinir sistemi toksisitesi gelişir.

31

Klinik Belirtiler

Asemptomatik

-

Hafif

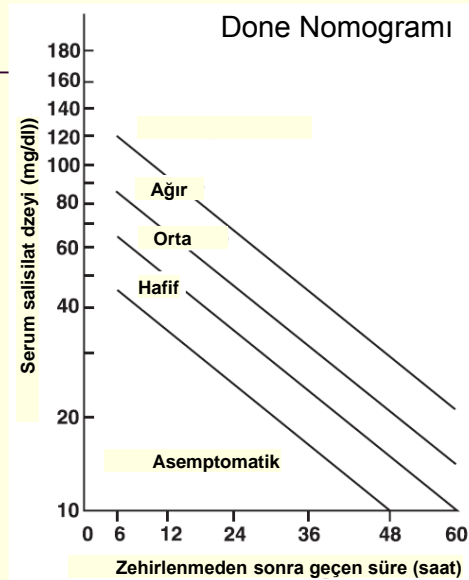
Derin ve hızlı solunum,
terleme, dehidratasyon,
uyuşukluk

Orta

Koma, konvülsiyon,
siyanoz, solunum yetersizliği

Ağır

Koma ve ölüm



32

Akut Toksikite

Gastrointestinal sistem:

İlacın direkt teması ve prostaglandin sentez inhibisyonu sonucu hücre koruyucu prostaglandin sentezinin azalması hemorajik gastrit oluşumuna neden olabilir.

Bulantı, kusma, yanma, epigastrik dolgunluk hissi oluşabilir.

Risk faktörleri: geçirilmiş ülser öyküsü, GI kanama öyküsü, yüksek doz, diğer NSAİ veya antikoagülanlar ile birlikte kullanımı, yanı sıra alkol ve sigara tüketimi.

33

Hematolojik etkiler:

Yüksek doz aspirin karaciğerde protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin sentezini doza bağımlı olarak azaltmaktadır. Dolayısıyla pıhtılaşma zamanı artar.

Santral sinir sistemi:

Başlangıçta salisilatlar (plazmada 30-35mg/dl olduğunda) SSS'de solunum sistemini direkt olarak uyararak solunum hızını artırır, derin ve hızlı solunum gelişir. Bu durum **respiratuvar (solunumsal) alkaloz** ile sonuçlanır.

Plazma salisilat düzeyleri arttıkça solunum merkezi baskılanır. Sonuç olarak artmış anyon açıklı metabolik asidoz gelişir.

SSS üzerine baskılayıcı etkisi konfüzyondan komaya ilerleyen bilinç değişiklikleri yapabilir. Ciddi zehirlenmelerde konvülsiyon ve beyin ödemi gelişebilir.

34

Böbrek:

Aspirin, prostaglandin sentez inhibisyonuna bağlı olarak böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranını azaltır, böbrek damarlarında vasküler geçirgenliği artırır, tübüllerden su ve sodyum geri alımını arttırarak atılımını azaltır. Böylece vücutta su ve tuz retansiyonu gelişir. Akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Proteinüri salisilat zehirlenmesinde böbrek hasarını gösteren en erken bulgudur.

Akciğer ödemi:

Akciğer damar geçirgenliğinde artmaya bağlı olarak gelişir.

35

Salisilizmin akut döneminde tipik klinik bulgular:

Bulantı, kusma,

Kulak çınlaması (tinnitus)

Terleme

Hiperventilasyon

Hipertermi

Çoęu hastada solunumsal alkaloz ve metabolik asidozdan oluşan bileşik tip kan gazı bozukluğu vardır.

36

Antipiretik bir ajan olarak aşırı dozda aspirin temperatürü nasıl yükseltir ?

- Aspirin oksidatif fosforilasyon zincirinde bozulmaya sebep olur. Sonuçta oksijen ve glukoz kullanımı ve ısı üretimi artar. Bu da hipertermi, hiperventilasyon ve hipoglisemiye sebep olur.

37

Kronik Toksikite

Kronik salisilat zehirlenmesi çoğunlukla yaşlılarda romatoid artrit, osteoartridi tedavi etmek amacıyla kaza ile doz aşımı sonucu gerçekleşir.

İşitme kaybı ve kulak çınlaması, mide bulantısı, kusma, nefes darlığı, hiperventilasyon, taşikardi, hipertermi görülür.

Nörolojik bozukluklar (konfüzyon, deliryum, ajitasyon, hiperaktivite, halünasyonlar, felç ve koma) yaygındır.

Salisilat zehirlenmeleri ölümcül olabilir mi ???

EVET: kardiyovasküler kollaps, serebral ödem ya da akciğer ödemi sonucu ölüm gerçekleşir.

Ölüm, kronik zehirlenmelerde (daha düşük salisilat düzeylerinde) akut zehirlenmelerden daha fazla gerçekleşir.

Çünkü, salisilatlar polar bileşikler ve kan-beyin bariyerini çok yavaş geçerler. Uzun süreli maruziyetlerde kan-beyin engelini geçerek SSS toksisitesi gerçekleşir.

38

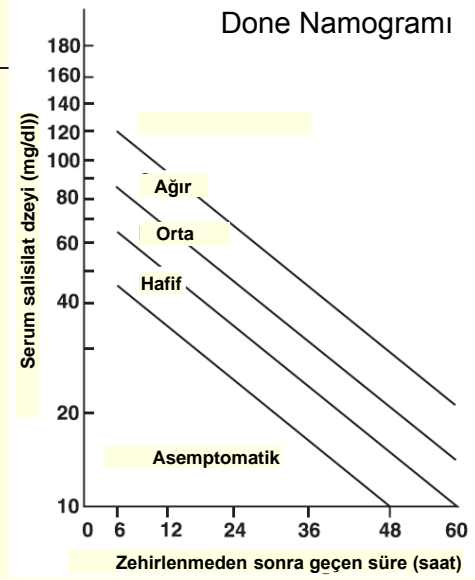
Laboratuvar Bulguları

Serum salisilat düzeyi

Kolorimetrik: %10 FeCl₃ ile mor renk oluşumu

Kantitatif

HPLC ve GC



39

- Kan salisilat düzeylerini ve riski gösteren **Done nomogramı** yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Ancak, belirgin asidozu olan, ilacı birçok defada alan, yavaş salımlı preparatları alan hastalarda ve kronik salisilat zehirlenmesinde pek kullanışlı değildir. Çünkü salisilatların 1. derece kinetiğine göre elimine olmalarından yola çıkarak nomogram geliştirilmiştir.
- Bu nomogramda alım zamanına göre kan salisilat düzeylerinin toksisite açısından hangi risk grubunda olduğu anlaşılabilir.

40

- Asetaminofenden farklı olarak aspirin kan seviyeleri akut ve kronik belirti ve semptomları ile iyi bir korrelasyon göstermemektedir.
- Bundan dolayı salisilat kan düzeyleri tek başına zehirlenmenin derecesini belirtmeyebilir. Hastaların durumu klinik ve biyokimyasal parametreler ile birlikte yorumlanmalıdır.

41

Serum salisilat düzeyi
Arteriyal ya da venöz kan pH değerleri
Anyon açığı
Serum Na, K, Cl, Ca, BUN, glukoz

bir arada

Kan gazları (paCO₂)
Kan şekeri
İdrar analizleri (pH ve ketonlar için)

Hemogram
Koagülasyon profili (PT ve PTT)
Karaciğer fonksiyon testleri

Normal arteriyel kan gazı değerleri.

pH	7.35-7.45
PaCO ₂ (PCO ₂)	35-45mmHg
PaO ₂ (PO ₂)	80-100 mmHg
SaO ₂ (SO ₂)	%95-97
Std HCO ₃	22-26mEq/L (plazma)
Aktüel HCO ₃	22-26mEq/L (plazma)
Total CO ₂	25-29 mEq/L (kan)
Baz excess	-2.5 ile +2.5 mEq/L

Anyon açığı ↗
 $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$
 < 12 (Normal koşullarda)

Kan gazları (paCO₂) ↓
Solunum alkalozu

Anyon açığı, **metabolik asidoz**

- Alkol,
- Toluen
- Metanol
- Paraldehid,
- Demir, isoniyazid,
- Laktik asid,
- Etilen glikol,
- Salisilat
- Diyabetik durumlar ve üremi

43

Tedavi

Absorbsiyonun engellenmesi

Kusturma/ipeka şurubu

Aktif kömür

- 1 g aktif kömür ⇒ 550 mg salisilik asidi adsorbe eder
- Aktif kömür terapötik dozlarda alınan aspirinin %50-80 oranında absorpsiyonunu azaltır.
- Aspirin alımı 20-30 g'ı aştığında tekrarlanan dozlarda bile uygulanan aktif kömür yeterli olmayabilir.

Mide yıkama

- Büyük miktarlarda alımlarda, ardından aktif kömür

Antidot??? **YOK**

Tüm barsak irrigasyonu

- Enterik kaplı veya yavaş salınımlı tabletler ile olan zehirlenmelerde polietilen glikol çözeltisi ile yapılır.

44

İdrar Alkalinizasyonu

Salisilatlar böbreklerde glomeruler filtrasyona uğrar.

Ayrıca, proksimal tübüllerden reabsorbe edilir (idrar akış oranı ve pH' ına bağlıdır).

İdrarın asidik ortamında salisilatlar non-iyonize haldedir ve proksimal tübüllerden geri emilimi kolaydır.

İdrar alkalinizasyonu: İdrarın pH'ının sodyum bikarbonat ile alkali hale getirilmesidir.

İdrar pH=7 değerinde iken salisilatların geri emilimi azalır, aynı zamanda normal idrar üretimi korunarak, aşırı sıvı yüklemesinden de kaçınılmış olunur.

45

Hemodiyaliz

- Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon aynı etkinlikte
- Hemodiyaliz, en iyi olanı
- Sıvı, elektrolit ve asid-baz dengesizliklerini de düzeltir.

Hemodiyaliz hangi durumlarda endikedir?

- Çok yüksek serum salisilat düzeyleri (80-100 mg/dl) ve eşlik eden asidoz ve nörolojik fonksiyon bozukluğu
- Bikarbonat ile eliminasyonun yapılamadığı durumlarda (aşırı sıvı yüklemesi ve böbrek yetmezliği)
- Şiddetli sıvı ve elektrolit düzensizlikleri
- Değişken mental durum
- Akciğer ödemi

46

Destekleyici tedavi aspirin zehirlenmesinde kritik role sahiptir !!!

- Asid-baz dengesizliği
 - Sıvı kaybı (dehidratasyon)
 - Elektrolit dengesizliği
 - Hipertermi
 - Hipoglisemi
- düzeltilmelidir.

Dehidratasyon için

% 0.9'luk NaCl (hipoglisemi var ise glukoz eklenmelidir)

Asidoz için

bikarbonat

Felç (eğer oluşursa)

benzodiazepinler

Hasta genellikle hipokalemiktir (kan potasyum düzeylerine bakılarak takviye edilmelidir)

47

DİĞER NON-STEROİDAL ANTİENFLAMATUVAR İLAÇLAR İLE MEYDANA GELEN ZEHİRLENMELER

Inflamasyonu baskılayan narkotik olmayan analjezikler

Analjezik, antipiretik, ve antitrombosit etkileri de bulunmaktadır.

Romatizmal hastalıklar,
Kas-iskelet sistemi ağrıları,
Baş ağrıları,
Postoperatif ağrılar,
Dental ve jinekolojik ağrılarda kullanılırlar.

1950'ler, fenilbutazon (pirazolon, fenazon, aminopirin aynı gruptan)
Ciddi hematolojik yan etkilere sahip

1974, ibuprofen
OTC (reçetesiz satılan ilaç)
Geniş bir kullanım alanına sahip olduğu için zehirlenmelere rastlanmaktadır.

48

Tablo.1 NSAİİ'ların kimyasal yapısına göre sınıflandırması.

I.Asidik yapıdaki derivelere	
1. Karboksilik asit derivelere	
1. Salisilik asit ve esterleri	Aspirin, Diflunisal, Kolin salisilat, Metil salisilat, Magnezyum Salisilat, Salisil salisilat (salsalat)
2. Fenamik asitler	Flufenamik asit, Metafenamik asit, Meklofenamik asit, Niflumik asit
3. Propionik asitler	Ibuprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Fenbufen, Benaksopropen, Fenoprofen, Ketoprofen, Indipirofen, Tiaprofenik asit, Soprofen, Karprofen, Oksaprozin, Piroprofen
4. Asetik asitler	Diklofenak, Indometazin, Etodolak, Sulindak, Tolmetin
2. Enolik Asitler	
1. Pirazololler	Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Azopropazon
2. Oksikamlar	Piroksikam, Pesoksikam, Sudoksikam, Tenoksikam, İsooksikam
II. Asit olmayan derivelere	
	Nabumeton
III. Koksibler*	
	Rofekoksib, Selekoksisib, Valdekoksisib, Parekoksisib, Etorikoksisib, Lumirakoksisib



Rofekoksib (geri çekme 2004), Selekoksisib (FDA uyarısı 3/2005), Valdekoksisib (geri çekme 2005)

<http://ichastaliklarromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Non-Steroid-Anti-%C4%B0nflamatuar-%C4%B0la%C3%A7lar-NSA%C4%B0%C4%B0.pdf>

49

Farmakokinetik

- GI sistemden hızlıca absorbe olurlar.
- Kanda maksimum seviyelere 1-2 saat içinde erişirler.
- Midedenin doluluğu absorpsiyonlarını geciktirebilir.
- Yüksek oranda **proteinlere (albumin) bağlanırlar** (> %90)
- Dağılım hacimleri düşüktür (0,10-0,36 L/kg)

Akut böbrek yetmezliğinde,
karaciğer bozukluklarında,
hipoalbuminemik durumlarda,
yüksek dozlarda alımlarda

} plazma proteinlerine bağlanma ↓
dağılım hacmi ↑

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu
siklooksijenaz enzimlerinin (COX-1 ve COX-2) reversibl inhibisyonu

50

Akut toksisite

Farklı gruplardaki ve non-selektif NSAİİ'lerin akut doz aşımında toksik etkileri genellikle benzerdir.

Bulgular genelde ilk 4 saat içinde gelişmektedir.

Hastanın öyküsünde antikoagülan, lityum, oral antidiyabetik, fenitoin, metotreksat kullanımı sorgulanmalı aynı zamanda beraberinde başka ilaç alımı mutlaka incelenmelidir.

Asemptomatik belirtiler: mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, sersemlik hissi, renal iskemi, böbrek yetmezliği gözlenir.

Bazı durumlarda: gastrik lezyonlar, SSS toksisitesi, kanama gözlenir.

NSAİİ'ler ile zehirlenmelerde **ölüm çok seyrek**dir. Fakat çok yüksek dozlarda ya da bazı ilaçlar ile birlikte alındığında ciddi toksik etkiler ve ölüm gerçekleşebilir.

51

Kronik NSAİİ'lerin kullanımı özellikle yaşlılarda toksik etkilere sebep olabilir.

Selektif COX-2 inhibitörlerinden

Selekoksib (Celebrex)
Rofekoksib (Vioxx)
Valdekoksib (Bextra) } (kalp krizi ve inme riskinde) ↗

Yapılan klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında ciddi kardiyovasküler yan etkilerde artış gözlenmesi, bu maddelerin piyasadan kaldırılmasına ya da uyarı almasına sebep olmuştur.

52

Laboratuvar Bulguları

Gastroenterit,
Santral sinir sistemi depresyonu,
Metabolik asidoz
Böbrek yetmezliği

bir arada gözlenirse
NSAİ'lar ile zehirlenme
düşündürebilir.

Anyon açığı asidozu ⇒ ibuprofen ve diğerlerinde gözlenebilir.

Klinik görünüş salisilatlarla benzer (kulak çınlaması dışında)

53

■ İlaç Etkileşimleri I

Oral antikoagülanlar plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden ayırarak kandaki seviyesinin artmasına ve protrombin zamanının uzamasına neden olurlar. Fenilbutazon ve naproksen kullanımı ile daha belirgin.	Kanama riski artar.
Metotreksatın renal atılımını azaltırlar.	Kemik iliği üzerine toksik etkiler, Karaciğer ve böbrek bozuklukları
Antiasidler , mide PH'sını ve idrar PH'sını artırırlar.	NSAİ absorpsiyonu ve eliminasyonunda değişiklikler
Antihipertansif ilaçlar (beta blokerler)	Antihipertansif etkide azalma (Indometazin)
Diüretikler (furosemid, bumetanid)	Diüretik etkide azalma
Dijital glikozitlerini plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden ayırıp, glomerüler filtrasyon hızını azaltarak.	Digoksin toksisitesi
Fenitoini plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden ayırır ve metabolizmasını etkilerler.	Fenitoin toksisitesi (fenilbutazon)

54

İlaç Etkileşimleri II

Oral hipoglisemik ilaçların metabolizmalarını inhibe ederek ve böbrekten atılımlarını azaltarak (Pirazolon türevleri: fenilbutazon, oksifenbutazon ve azapropazon).	Hipoglisemi riski
Kortikosteroidler	Salisilat konsantrasyonunda azalma, Uzun süre yüksek doz kullanımda steroid kesilirse salisilat toksisitesi
Lityumun renal atılımını azaltır.	Lityum toksisitesi

55

Vaka Çalışması 1 (Case Study)

Öykü:

48 yaşında yetişkin erkek

Anne, oğlunun son 3 gündür normal davranmadığı üzerine şikayetçi

Antidepresan olarak amitriptilin ve buspiron yerine nefazadone kullanmaya başlamış

Fiziksel muayene:

Kan basıncı: 106/65

Solunum: 24

Nabız: 90

Ateş: -

Görünümü iyi sadece yüzünde kızarıklık ve terleme

56

Akciğer temiz (nefes alıp verme düzgün)
Diğer genel fiziksel özellikler normal

Laboratuvar testleri:

WBC: 13,8

Na⁺: 142

K⁺: 3,7

Cl⁻: 100

HCO₃⁻: 14

Glukoz:120

İdrar analizi: normal,

Göğüs filmi ve EKG: normal

57

Daha sonra arteriyel kan gazları için testler istenmiş:

pH: 7,3

pCO₂: 19,7

PO₂: 79,2

HCO₃⁻: 12

Metabolik asidoz

Anyon açığı hesaplanmalı: $142 - (100 + 14) = 28 \text{ mEq/L}$

Normal aralık 10-15 mEq/L

Artan anyon açığı aşağıdaki maddeler ile ortaya çıkan zehirlenmeleri düşündürür:

Alkol, Toluen, Metanol, Paraldehyd,
Demir, isoniazid, Laktik asid,
Etilen glikol, Salisilat
Diabetik durumlar ve üremi

Tablo 1. Normal arteriyel kan gazı değerleri.

pH	7.35-7.45
PaCO ₂ (PCO ₂)	35-45mmHg
PaO ₂ (PO ₂)	80-100 mmHg
SaO ₂ (SO ₂)	%95-97
Std HCO ₃	22-26mEq/L (plazma)
Aktüel HCO ₃	22-26mEq/L (plazma)
Total CO ₂	25-29 mEq/L (kan)
Baz excess	-2.5 ile +2.5 mEq/L

Bu durumda hastanın annesine başka nasıl sorular sorulmalı???

Eskiden aşırı alkol kullanımı (son zamanlarda değil)
Felç hiç geçirmemiş

Diğer kullandığı ilaçlar sorulduğunda:
Hastanın baş ağrısı için sürekli aspirin aldığı öğreniliyor.

Ve hastanın serum **aspirin** seviyesinin ölçümü yapılıyor.

107mg/dl ⇒ çok yüksek !!!

Hasta hastaneye yatırılır.

Seyri şiddetli ve akciğer ödemi gelişmiş !!!

59

Salisilat toksisitesi akut ya da kronik olabilir, her ikisi de benzer metabolik etkiler gösterir, fakat belirti ve işaretlerin derecesi farklı olacaktır.

Belirtilen hastada toksisite mekanizması solunum merkezinin direkt stimülasyonu (hiperventilasyon)

Eğer arteryel kan gazları hastalığın daha önceki bir fazında ölçülseydi,
solunum alkalozu dikkati çekerdi:

(pH 7,45 / ve HCO_3^- normal seviyelerde)

Hastanın şu anki seyri tipik olarak solunum alkalozunu kompanse edebilmek amacıyla HCO_3^- ün idrarla atılımının artması yönünde,

Ayrıca, aspirin hücresel düzeyde oksidatif fosforilasyonu kenedinde, yağ asitleri ve glukozun metabolizmasında bozulmalara sebep olur ve neticede **metabolik asidoz** gözlenir.

60

Vaka Çalışması 2

43 yaşında erkek,
Halüsinasyonlardan şikayetçi,
5 gün önce bisikletten düşmüş ve köprücük kemiğinde çatlak oluşmuş.

Ailesi klinikteki hekime hastanın
300 mg ağrı kesici (+30 mg kodein): 2 gün boyunca 1-2 tablet ve 4-6 saat arayla
aldığını belirtiyor.

Sonraki 3 gün hastada kusma, sarılık ve halüsinasyonlar gözleniyor.

AST aşırı derecede artmış (8685 U/L), bilirubin artmış (13 mg/dL)
pıhtılaşma zamanı: artmış (44,2 saniye)

Viral hepatit ⇒ negatif

Hastaya destekleyici tedavi uygulandı fakat hepatik komaya geçti

61

Akrabaları hastanın her gün ½ kasa bira içtiğini ve bisiklet kazasından
sonraki gün 9 tb bahsedilen ilaçtan 10 tb de (500mg) başka bir ağrı
kesici içtiğini belirttiler.

Hasta kötüleşmeye devam etti ve solunum yetmezliği gelişti ve 30
saat sonra hayatını kaybetti.

62

Hasta hangi ağrı kesiciyi kullanmıştır?

- a) Aspirin
- b) Asetaminofen
- c) Ibuprofen
- d) Naproksen

Karaciğer yetmezliği

1. İlaç \Rightarrow 300 mg asetaminofen + 30 mg kodein
2. İlaç \Rightarrow 500 mg asetaminofen

24 saatten daha az sürede hasta 7,7 g asetaminofen almıştır.

63

Alkol + asetaminofenin aşırı dozda alınımında tanıda ipucu nedir???

- A- çok yüksek AST seviyeleri
- B- Artan bilirubin seviyeleri
- C- Pıhtılaşma zamanının artması
- D- Halusinasyonlar

Aşırı derecede yüksek enzim seviyeleri alkol + asetaminofen sendromunu düşündürür.

Viral hepatit yada alkolik hepatit daha düşük enzim seviyelerine sahiptir.

64

Asetaminofen almında alkol neden tehlikeli olmuştur ???

- A- Alkol metabolizmasındaki NAD koenziminin artması
- B- Enzim indüksiyonu – asetaminofenin toksik metabolitinin aşırı miktarda artması**
- C- Asetaminofenin metabolizmasını azaltan SSS depresyonu
- D- Alkol, asetaminofenin renal atılımını azaltır.

Alkol sit p450 enzim sistemini indükler ⇒ böylece asetaminofenin toksik metaboliti NAPQI ya dönüşüm oranı artar.

Alkol ayrıca hepatik glutatyon (GSH) oranını da düşürdüğü için zararlıdır. Çünkü GSH, NAPQI'nın detoksifikasyonunda yer alır ve böylece karaciğer kendini bu maddenin zararlı etkilerinden korur.

65

Vaka Çalışması 3

22 yaşında bayan
İlk hamileliği
Evde bulunan bir kutuda (100 adet/pk) bulunan tableten almış
Hasta oldukça sıkıntılı
Kulak çınlaması, kusma (bir çok kere), hızlı soluk alıp-verme
Hayati fonksiyonları: Dakikada nefes alıp-verme sayısı: 30-40
Nabız: 100
Kan basıncı: normal

Arteriyel kan gazları:

pH: 7,52
pCO₂: 17 mmHg
pO₂: 115 mmHg
HCO₃⁻: 12 mmol/L

Tablo 1. Normal arteriyel kan gazı değerleri.

pH	7.35-7.45
PaCO ₂ (PCO ₂)	35-45mmHg
PaO ₂ (PO ₂)	80-100 mmHg
SaO ₂ (SO ₂)	%95-97
Std HCO ₃	22-26mEq/L (plazma)
Aktüel HCO ₃	22-26mEq/L (plazma)
Total CO ₂	25-29 mEq/L (kan)
Baz excess	-2.5 ile +2.5 mEq/L

Hasta hangi ilacı almıştır?

- A- Aspirin
- B- Asetaminofen
- C- Ibuprofen
- D- Digoksin

Bu semptomlar sadece aspirin ile uyum sağlıyor!!!

Kulak çınlaması

Artan soluk alıp-verme (solunum alkalozu ve aspirin zehirlenmelerinde erken safhalarda)

Gebelik ile ilgili konsültasyonlar yapılır, 32-34 haftalık fetüs normal kalp atışlarına sahip, o an için bir problem yok.

67

pH anormallikleri ve elektrolit dengesizlikleri için i.v. olarak sıvı verilir.

Hastada serum salisilat seviyesi 48 dak içinde düşüş gösterir (57 mg/dL).
24 saat içinde 20 mg/mL ye düşer. 2 gün sonra 4,4 mg/dL ye düşer.

Fetüsün sağlık kontrolü zamana bağlı olarak kontrol ediliyor:

15. saatte durumu iyi

birden fetüsün durumu kötüye gider ve bundan 5 saat sonra yaşam fonksiyonları gözlenmez.

Hastanede 6. günde fetüs alınır ve otopsi yapılır.

Fetüs kanında salisilat seviyeleri: 243 mg/dL, aynı zamanda karaciğer ve böbrekte de çok yüksek oranlarda salisilata rastlanır.

Anne iyileşir ve 8. günde hastaneden ayrılır.

68

Hastanın ilk pH ölçümü ilk başlarda neden alkali aralıklarda?

- A- Artan solunum CO₂ birikimine sebep olur.
- B- Artan solunum bikarbonatın korunmasına sebep olur.
- C- Aspirin bir aside hidrolize edilir.
- D- Aspirin beyinde solunum merkezini stimüle eder ve CO₂ atılım oranını artırır.

Salisilat zehirlenmelerinde solunum sisteminin stimülasyonu iyi bir şekilde açıklanmıştır.

Hızlı solunum ve CO₂ atılımının artması ⇒ HCO₃⁻ tampon sisteminde düzensizlik yaratır ve kanda H⁺ iyonları azalır.

Salisilat zehirlenmelerinde solunum alkalozu ilk asit-baz dengesizliği olarak ortaya çıkar.

69

Hangi faktör fetüste aspirinin letal etkilere yatkınlığını gösterir?

- A- tam gelişmemiş enzim sistemi,
- B- Asit-baz dengesizliğini düzeltmek için yetersiz oluşu,
- C- Salisilatların SSS ne yüksek geçirgenliği,
- D- Belirgin nedeni yoktur.

Fetüsün aspirinin toksik etkilerine karşı daha duyarlı olduğu gözlenmektedir. Çünkü ölüm, maks. ölümcül dozda salisilat seviyeleri (243 mg/dL) ile gerçekleşmiştir.

Neden fetüs daha fazla risk altındadır?

Uterusta salisilat zehirlenmeleri hakkında bu tarz çalışmalar bulunmamaktadır.

Fetüs zayıf olarak asit-baz dengesizliğini kompanse edebilir.

Bu kompensasyon yetişkinlerde salisilat toksisitesinde önemli rol oynamaktadır.

70

Done nomogramına göre hastanın gerçek durumu hangisidir?

- A- Anne için orta şiddette zehirlenme
- B- Anne için ağır zehirlenme
- C- Fetüs için ağır zehirlenme
- D- Hasta hamile ise nomogram kullanılamaz.

Annenin serum salisilat seviyesi servise getirildiğinden yaklaşık 1 saat içinde 57 mg/dl dir. Ve bu da Orta şiddette zehirlenmeyi gösterir.

Done nomogramı fetal riski ölçemez, çünkü fetal risk hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır.

71

Vaka Çalışması 4

38 yaşında bir bayan

4 hamilelikten 3 çocuğu dünyaya gelmiş

5. hamileliğinin 31. haftasında kişi intihar girişiminde bulunmuş:

35 g reçetesiz satılan ağır kesici almış

hastaneye sevk edilmiş

Alımdan 26 saat sonra kişi aşırı derecede halsiz ve uyku halinde, hafif abdominal sıkıntı gözlenmiş.

Yaşamsal fonksiyonlar normal.

Karaciğer fonksiyon testleri AST, ALT, total bilirubin ↗

Pıhtılaşma zamanı uzamış

Ateriyel kan gazları metabolik asidoz durumunu gösteriyor.

(pH: 7,10; pCO₂: 15 mmHg; pO₂: 164 mmHg; HCO₃⁻: 5,8 mmol/L)

Arteriyel kan gazları takip eden 30 saat boyunca tedavi cevap vermeyen orta şiddette asidoz durumunu gösterir.

72

Hasta acilen 4 saat aralıklarda bir antidot ile tedavi edilmiş.

Hangi ilaç ile zehirlenme gerçekleşmiş olabilir?

- a) Asetaminofen
- b) Aspirin
- c) Ibuprofen
- d) Naproksen

73

Eğer **aspirin** olmuş olsaydı:

Hastanın diğer belirtilere sahip olması beklenirdi (alımdan 26 saat sonra).

hipertermi, kulak çınlaması,

farklı kan gazları tablosu (solunum alkalozu, karma asit-baz dengesizliği)

Ibuprofen:

Daha iyi bir tablo gösterir, fakat ciddi zehirlenmelerde SSS depresyonu ve asidoz yaygın olarak görülen bulgulardır.

Bu olguda SSS depresyonu gözlenmiyor. Bu olguda uyuşukluk hali gözlenmekte fakat ibuprofen zehirlenmelerindeki gibi depresyon hali mevcut değil.

74

Geç kalmış hepatik semptomlar güçlü derecede **asetaminofen** zehirlenmelerini akla getirmektedir.

Hastaneye getirildiği saatte serum asetaminofen seviyesi 40,4 mg/L.

Fetüse ilişkin de stres gözlenmekte (hareketlerinin azalması)

Fetüste bradikardi gözlenmekte.

Bebek sezeryan ile alınır ve yeni doğan yoğun bakım ünitesine alınır.

Bebeğe asetaminofen antidotu NAC verilir.

Anne ve bebeğe destekleyici tedavi, antidot tedavisi ve hemodiyaliz yapılır.

Bebek doğumdan 34 saat sonra

Anne de ilaç alımından 66 saat sonra hayatını kaybeder.

75

40.0 mg/L asetaminofen seviyesi nasıl yorumlanır?

Toksik aralık içinde (ilaç alımından uzunca bir zaman geçtikten sonra alınan kan örneğindeki konsantrasyon olduğundan dolayı çok yüksek)

AST, ALT ve total bilirubin sonuçları nasıl yorumlanabilir?

Karaciğer fonksiyonunun kademeli olarak kötüye gitmesi

Asetaminofen için hangisi doğrudur?

a) Hamilelikte kullanılması kontrendikedir.

(b) Plasentayı geçebilir.

c) Farmakokinetiği hamilelikte tamamen farklıdır.

d) Asetaminofen zehirlenmeleri hamilelikte N-asetilsistein ile tedavi edilemez.

76

Fetal ölümün sebebi ne olabilir?

- a) Asetaminofen zehirlenmesinin mekanizması yetişkinlerden daha farklıdır.
- b) Asetaminofen zehirlenmesi ve karaciğer yetmezliği
- c) Anneden gelen beslenmenin yetersizliği
- d) Asetaminofen zehirlenmesinden kaynaklanan kanama

Bebek anneden gelen beslenme yetersizliğinden dolayı hayatını kaybetmemiştir. Çünkü bebeğin kalp atışı, solunumu ve hareketleri oldukça yavaşladığında annenin yaşamsal fonksiyonları (kan basıncı, kısmi oksijen basıncı gibi) kabul edilebilir durumda idi.

Doğduğunda bebeğin asetaminofen düzeyi yüksekti (37,3 mg/L) fakat karaciğer enzimleri annesi kadar çok artmamıştı.

Kardiyotoksikite belirtileri kreatin kinaz seviyeleri bebekte oldukça fazla artmıştı.

77

Annenin ölümü klasik olarak asetaminofen zehirlenmesinden (**şiddetli karaciğer yetmezliği**),

Bebeğin ölümü ise asetaminofen **kardiyomiyopatisinden** kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir.

78

Vaka çalışması 5

Türkiye’de gerçekleşen diğer bir vaka sunumunda ise;

Asetaminofen intoksikasyonu sonrası karaciğer yetmezliği gelişmeden renal yetmezlik geliştiği gözlenmiş:

18 yaşında bir bayan acil servise başvurusundan 7 saat önce 500 mg asetaminofen ve 10 mg kodein fosfat içeren ilaçtan 60 adet içmiş olduğu bildirildi (30 g asetaminofen)

Sistemik fiziksel muayenesinde bulgularının normal olduğu değerlendirildi.

Acil serviste mide lavajı ve aktif kömür uygulanmış

Ve NAC ve sıvı destek tedavisine başlanmış

79

İlk 3 gün kanda laboratuvar testlerinin normal olduğu saptandı.

4. Günde kan üre ve kreatinin değerlerinin arttığı gözlemlendi.

Karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri normal olarak değerlendirildi.

Proteinüri gözlemlendi.

12. Günde kan üre, kreatinin ve elektrolit değerleri tamamen normal olarak değerlendirildi.

Asetoaminofen doz aşımı ile hepatik yetmezlik sık görülürken, böbrek yetmezliği daha nadir görülür.

Kodeinde ise hastalarda nadiren idrar retansiyonuna yol açabileceği bildirilmekle birlikte böbrek yetmezliği bildirilmemiştir.

80

Hepatotoksisite ve renal toksisite alkolik ve mikrozomal enzimleri indükleyen ilaç alanlarda (Fenitoin, izoniazid) daha çok görülür.

Renal yetmezliğin diğer risk faktörleri ise hipotansiyon, hipovolemi, infeksiyon etkenleri ve nefrotoksik ajanlar sayılabilir.

Bahsedilen hastada bu risk faktörlerinden hiçbiri mevcut değil.

Asetaminofen zehirlenmelerinde karaciğer yetmezliği gelişmese bile her zaman böbrek yetmezliği açısından da klinik ve laboratuvar takibinin değerlendirilmesinin önemi burada ortaya çıkmaktadır.

81

Vaka çalışması 6

33 yaşında bir erkek

Bir gece önce 60 tb reçetesiz satılan ağrı kesicilerden aldıktan sonra alkol almış ve sabahında acil servise getirilmiş.

Aynı zamanda 25 mg lık diklofenak tabletlerinden 10 tb almış.

Hasta bilinçsiz ve şokta.

Kan basıncı 54/34,

Hastanın taşikardisi var (122 kalp atışı/dak),

Hasta derin komada, göz bebekleri küçülmüş,

Acıya cevap verebiliyor,

Arteriyel kan gazları ciddi metabolik asidozu göstermekte,

Laboratuvar bulguları renal yetmezliği göstermekte (K, kreatinin, üre, glukoz)

İdrar analizlerinde protein, keton ve kan negatif sonuç vermiş.

Hastanın serum alkol düzeyi acil servise getirildiğinde 110 mg/dL)

82

Serum diklofenak seviyeleri test edildi ve serumda bulunmadı.
Aktif kömür uygulaması yapıldı.

Hasta hayata döndürülmeye çalışıldı.

Asidoz daha kötüye gitti (pH 6,88) ve hastada kardiyak bozukluklar ortaya çıktı.

Hastada bradikardi ve hipotansiyon görülmeye başlandı.

Hasta 24 saat içinde komadan çıktı.

Asidoz 12 saat daha devam etti.

Hasta renal fonksiyonları normale döndükten sonra iyileşti ve 3. günde hastaneden çıkarıldı.

83

Hangi ilaç ile zehirlenme gerçekleşmiş olabilir?

- a) Asetaminofen,
- b) Aspirin
- c) Ibuprofen
- d) Naproksen

84

Hastanın tablosu **asetaminofen** tablosundan tamamen farklıdır.

Hastanın en büyük problemi:
sürekli asidoz ve SSS depresyonu

Asetaminofen zehirlenmelerinde bu durum orta şiddette gözlenmekte ve şiddetli karaciğer yetmezliği gözlenmektedir.

Aspirin zehirlenmesi buradaki tabloya benzerdir, fakat hipertermi ve aspirin zehirlenmelerinde gözlenen diğer belirtiler bu hastada yoktur (Örn: kulak çınlaması).

Ayrıca, aspirinde erken aşamalarda asit-baz dengesizliği gözlenmekte, Bu hastada ise metabolik asidoz net bir şekilde gözlenmektedir.

85

Doğru cevap **ibuprofen**dir (ibuprofen daha iyi tablo sergileyen bir ilaç olmasına rağmen).

Ibuprofen zehirlenmelerinde metabolik asidoz ve koma gelişir.

Ibuprofenin etanol ve diklofenak ile birlikte alınması hastada gelişen semptomları etkiler mi?

Her iki ilaç da semptomların gelişmesini şiddetlendirebilir.

Diklofenak da ibuprofen gibi NSAİİ'tir ve zehirlenmelerindeki semptomlar ibuprofen ile benzerdir.

Diklofenak oldukça kısa yarı ömre sahiptir ve 250 mg diklofenak hasta hastaneye getirilinceye kadar atılmış olabilir, zaten laboratuvar analizleri de bunu doğrulamaktadır.

86

Alkol, hastada SSS depresyonu ve koma gelişmesinde belirgin bir faktördür.

Ibuprofen zehirlenmelerinde gözlenen genel bulgular hangisidir?

- a) Mide bulantısı ve kusma
- b) Ajitasyon ve hipertermi
- c) GI bozukluklar ve SSS sedasyonu
- d) Karaciğer inflamasyonu ve ciddi asidoz

Hastanın asidoz hali nasıl gelişebilir?

- a) Alkol indüklü ketoasidoz
- b) Ibuprofenin asidik metabolitleri
- c) Elektron transferinin inhibisyonu

87

Muhtemelen yüksek alkol alımı ile ilgili değildir. Çünkü hasta alkolik ketoasidozun diğer belirtilerini göstermemektedir. (İdrarda keton ya da hipoglisemi gibi)

Birçok raporda bu derecede ibuprofen zehirlenmelerinde belirgin bir asidoz hali gösterilmiştir.

Ibuprofenin 2 major metaboliti asidik özelliktedir:

2-karboksiibuprofen ve 2-hidroksiibuprofen

Bu iki metabolit asidozun gelişimi için yeterlidir.

88