

Bipolar Bozukluklu Olan Bir Hastada Çoklu İlaç İntoksikasyonu

Multiple Drug Intoxication in A Patient with Bipolar Disorder
Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Başvuru: 31.10.2019
Kabul: 05.06.2020
Yayın: 21.08.2020

Abdulkadir Yektaş¹

¹ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Zehirlenme, vücuda alınmaması gereken ya da alınması gerekenden fazla miktarda alınan maddelerin yanlışlıkla veya intihar amacıyla alınması ya da istenmeyen ilaç reaksiyonları sonucu gelişir. Biz, bu olgu sunumunda, zoprotec plus (30/12.5) (zofenopril kalsiyum + hidrokloriyazid), diltizem 120 mg tb (diltiazem HCl), benipin 4 mg tb (benidipin hidroklorür), bevitab B12 (250 mg B1 vitamini, 250 mg B6 vitamini ve 1 mg B12 vitamini) tb, tyoflex fort 8 mg (tiyokolsikozid) tb, A-ferin forte tb (parasetamol 650 mg, klorfeniramin maleat 4 mg), nexstep 40 mg tb (esomeprazol), xarelto 20 mg tb (rivaroksaban), prelica 75 mg kapsül (pregabalın) adlı ilaçları intihar amacı ile alan 26 yaşındaki bipolar bozukluğu olan erkek hastayı sunacağız. Bu ilaçlar nedeni ile çoklu ilaç intoksikasyonu gelişen hastamız, uyguladığımız tedavi sonucunda şifa ile taburcu edilmiştir. Bu yazımızda, ilaçların her birinden ne kadar aldığını bilmediğimiz hastamıza uyguladığımız tedavi yaklaşımımızı sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: zehirlenme, çoklu ilaç intoksikasyonu, kardiyojenik şok, sepsis

Abstract

Poisoning develops as a result of substance intake which should not be taken into the body. Substances taken in excess amounts, accidental or suicidal substance intake or undesired drug reactions may cause poisoning. In this case report, we present a 26-year-old male patient with bipolar disorder who took the following medicines with suicidal intent: zoprotec plus(30/12.5) (zofenopril kalsiyum + hidrokloriyazid), diltizem 120 mg tb (diltiazem HCl), benipin 4 mg tb (benidipin hidroklorür), bevitab B12 (250 mg B1 vitamini, 250 mg B6 vitamini ve 1 mg B12 vitamini) tb, tyoflex fort 8 mg (tiyokolsikozid) tb, A-ferin forte tb (parasetamol 650 mg, klorfeniramin maleat 4 mg), nexstep 40 mg tb (esomeprazol), xarelto 20 mg tb (rivaroksaban), prelica 75 mg kapsül (pregabalın). He was discharged from our hospital after successful treatment. We aimed to present our treatment approach to the patient without knowing the doses of the medicines he had taken.

Keywords: intoxication, multiple drug intoxication, cardiogenic shock, sepsis

Giriş

Zehirlenme, vücuda alınmaması gereken ya da alınması gerekenden fazla miktarda alınan maddelerin yanlışlıkla veya intihar amacıyla alınması ya da istenmeyen ilaç reaksiyonları sonucu gelişir. Klinik olarak zehirlenme bulguları zehirlenmeye neden olan maddelerle bire bir örtüşeceği gibi genel klinik bulgularla da seyredebilir. Zehirlenme olguları klinik olarak gastrointestinal sistem semptomlarından (bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal), kardiyak (aritmî, göğüs ağrısı, kardiyak arrest) ve nörolojik semptomlara (şuur değişiklikleri, nöbet, koma) kadar değişken klinik özelliklere sahip olabilir. Bu semptom ve bulgular toksik maddenin yapısı, etkinliği ve müdahaleye başlama süresiyle değişkenlik gösterebilir.

Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2018 yılında yayınlanan verilerine göre intoksikasyon ve dışsal yaralanmaya bağlı ölüm oranı yaklaşık 18462 (% 4.4) dir ¹. Türkiye İstatistik Kurumu 2014 verilerine göre ölüm nedenleri ve sayıları; kaza sonucu zehirlenme 826, intihar ve kasıtlı kendine zarar verme 1196, alkol kullanımı 28, ilaç bağımlılığı 13 olarak verilmiştir ². Türkiye'de yapılan araştırmalara göre acil servise başvuran hastaların %0.46-1.57'sini intoksikasyon vakaları oluşturmaktadır ³. Dağlı ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, intoksikasyon vakalarının çoğunluğunu genç kadınların oluşturduğu, fakat erişkin erkeklerdeki mortalite oranının

Sorumlu Yazar: Abdulkadir Yektaş, Bağcılar eğitim araştırma hastanesi anestezi kliniği Bağcılar İstanbul
akyektas722000@yahoo.co.uk

Yektaş A. Bipolar bozukluklu olan bir hastada çoklu ilaç intoksikasyonu. CausaPedia. 2020; 9(3): 81-90.

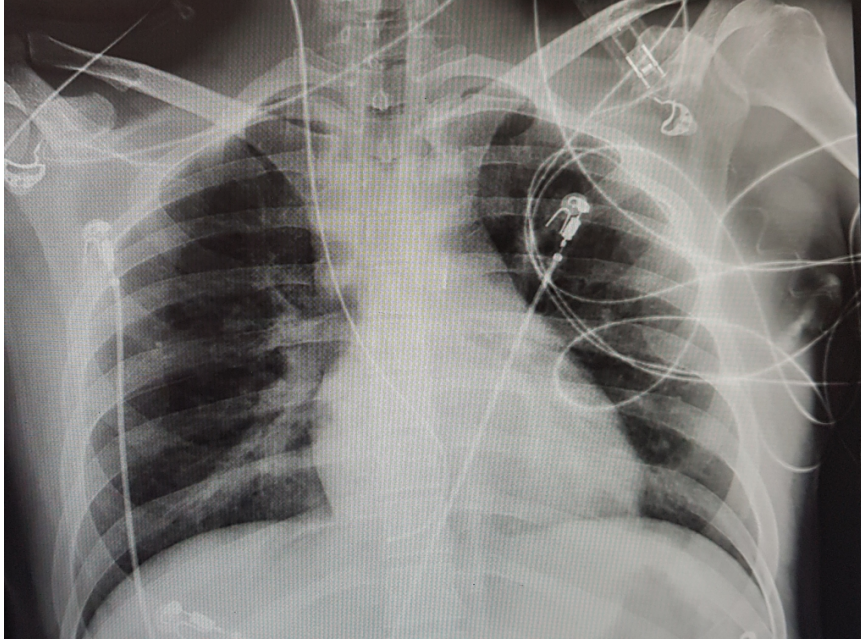
daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır ⁴.

Bu yazımızda, bipolar bozukluk öyküsü olan 26 yaşında ve intihar amacıyla aldığı ilaçlar nedeni ile çoklu ilaç intoksikasyonu gelişen bir erkek hastaya uyguladığımız tedavi yaklaşımımızı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Bilinen bipolar bozukluk öyküsü olan 26 yaşında erkek hasta, hastanemiz acil servisine gelmeden önceki gece aldığı zoprotec plus (30/12.5) (zofenopril kalsiyum + hidrokloriyazid), diltizem 120 mg tb (diltiazem HCl), benipin 4 mg tb (benidipin hidroklorür), bevitab B12 (250 mg B1 vitamini, 250 mg B6 vitamini ve 1 mg B12 vitamini) tb, tyoflex fort 8 mg (tiyokolsikozid) tb, A-ferin forte tb (parasetamol 650 mg, klorfeniramin maleat 4 mg), nexstep 40 mg tb (esomeprazol), xarelto 20 mg tb (rivaroksaban), prelica 75 mg kapsül (pregabalin) adlı ilaçlara bağlı ilaç intoksikasyonu nedeniyle sabah saatlerinde ilçe devlet hastanesi acil servisine yakınları tarafından götürüldü. Burada ajite, Glaskow Koma Skalası (GKS):15, oryante, koopere ve hemodinamik bulguları normal sınırlardaydı. Hastaya orada yapılan değerlendirme sonrası, bu ilaçlardan ne kadar aldığı öğrenilemedi. 114 Ulusal Zehir Danışma Merkezine danışıldı ve 114 Ulusal Zehir Danışma Merkezi tarafından, “aktif kömür yapılabilir, a-ferin forta bağlı hepatotoksisite (ALT, AST takibi) ve antikolinergik etki olabilir, tansiyon ilaçlarına bağlı hipotansiyon riski olabilir (vasopresör önerildi), uyku hali, kas güçsüzlüğü olabilir, gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri olabilir, ölçülebiliyorsa parasetamol düzeyi ölçülmesi, AST, ALT yüksekliğinde N-asetil sistein (NAC) protokolü uygulanması, multisistemik yaklaşım ve yoğun bakım takibi uygundur” şeklinde önerilerde bulunuldu. Sonrasında hasta hastanemiz acil servisine sevk edildi.

Hastanemiz acil servisinde, aynı gün sabahından itibaren akşam saatlerine kadar takip edilen hastaya zehir danışma merkezinin önerileri doğrultusunda tedavileri yapıldı. Hasta hastanemiz acil servisine ilk geldiğinde ajite, GKS:15, oryante, koopere ve hemodinamik bulguları normal sınırlardaydı. Ancak, hipotansif seyretmeye başlayan ve international ratio (INR) değerleri yükselen hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yoğun bakım ünitemize (YBÜ) alındı. Olgu sunumu için yazılı aydınlatılmış onam hastanın babasından alındı. Hasta monitörize edildi. Sağ radial arterden arter kanulasyonu yapıldı. Sol femoral venden kateter takıldı. Tansiyon arteryel (TA): 55/30 mmHg, kalp atım hızı (KAH): 80 /dk, periferik oksijen satürasyonu (SpO2) %93, genel durumu kötü, şuur konfüze, GKS 11 olan hastaya nazal kanülle oksijen tedavisine başlandı. Gelişteki AP akciğer grafisi normaldi. (Şekil 1) TA’si düşük olan hastaya 1 mcg/kg/dk dan noradrenalin, 20 mcg/kg/dk dan dopamin ve 0,1 mcg/kg/dk dan adrenalin infüzyonu başlandı.



Şekil 1 : Hastanın yoğun bakım ünitesine kabul edildiği zamanki AP-akciğer filmi

Hastaya 40mL/kg izotonik infüzyonu 3 saat içinde yapıldı. Kardioloji konsültasyonu yapılan hastaya sağ vena jugularis internadan geçici pace-maker takıldı. İnotropik ve vazoaaktif ilaçların yüksek dozda infüzyonuna rağmen hipotansif seyreden hastaya intraaortik balon pompası (İABP) takılması için kardiyovasküler cerrahiden konsültasyon istendi ve sağ femoral arterden İABP' sı takıldı. İABP 1-1, EKG senkronize ve maksimum augmentation ile çalıştırıldı. İdrar çıkışı olmayan, arter kan gazında (AKG) laktat değeri yükselmekte olan ve metabolik asidoz tablosu gelişen hastaya sol vena jugularis internadan diyaliz katateri takılarak sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF) modunda diyaliz uygulanmaya başlandı. SpO₂ si düşen hastaya nazal high-flow 60 L/dk dan uygulandı. Kalsiyum replasmanı yapılan hastaya glukagon 1 mg subcutan olarak uygulandı ve sıvı elektrolid replasmanları yapıldı. İlerleyen saatlerde GKS 6 olan hasta hemodinamisinin stabil olmaması nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Basınç destekli eş zamanlı aralıklı zorunlu ventilasyon (P-SIMV) modunda, serbest alınan edilen oksijen (FiO₂)=%60, pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP)=10 cmH₂O, solunum sayısı (RR)=15/dk, PEEP üstü basıncı=12 cmH₂O olarak ventile edilmeye başlandı. Hastanın ilk 1 haftadaki günlük arter kan gazı değerleri ve ventilasyon durumu Tablo 1'de verildi. Hastanın ilk 1 haftadaki vital bulguları Tablo 2'de verildi.

	P _H	P _{CO2} mmHg	P _{O2} mmHg	HCO ₃ mMol/L	BE	Laktik asit mMol/L	Ventilasyon durumu
Acil serviste	7.3	25	107	12	-12	8.8	Spontan
YBÜ e alındığında	7.21	30	75	12	-14	9.22	Spontan
1.gün	7.32	34	67	17	-7.8	7.7	Entübe/P- SIMV
2.gün	7.3	31	63	15	-9.9	4.5	Entübe/P- SIMV
3.gün	7.38	42	43	24	-0.2	1.97	Entübe/P- SIMV
4.gün	7.38	45	48	26	1.3	1.70	Entübe/P- SIMV
5.gün	7.42	36	58	23	-0.9	1.41	Entübe/P- SIMV
6.gün	7.39	42	110	24	-0.1	1.24	Entübe/P- SIMV
7.gün	7.42	27	43	17	-6.1	3.08	Entübe/CPAP

Tablo 1

Hastanın ilk 1 haftadaki arter kan gazı değerleri ve ventilasyon durumu

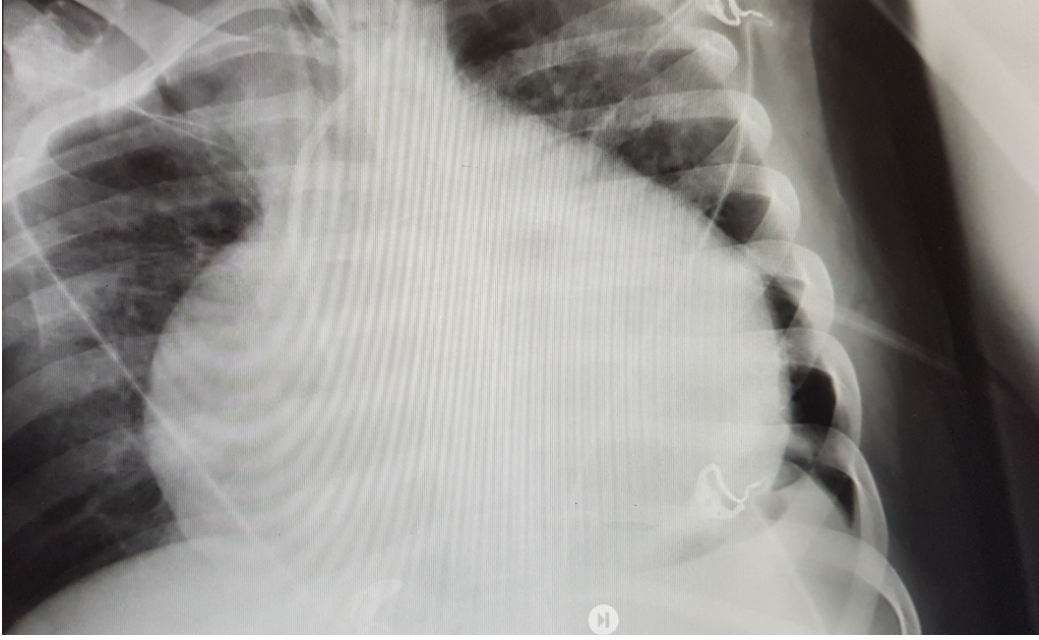
	SAB/DAB mmHg	İdrar miktarı mL/Gün	KAH Atım/dakika	CVVHDF	GKS	Adrenalin Mcg/kg/dk/ /Steradin Mcg/kg/dk/ Dopamin Mcg/kg/dk/ /Terlipressin Mcg/saat	Pace- maker/ IABP
Acil servis	110/70	700	78	-	15	-	-/-
YBÜ	55/30	0	Pace- maker	+	10	0,1/1,5/20/64	+/+
Müdahaleler sonrası	70/50	0	Pace- maker	+	10	0,1/1,5/20/64	+/+
2.gün	90/35	0	Pace- maker	+	6	0,1/1,5/20/64	+/+
3.gün	110/70	250	Pace- maker	+	6	-/0,5/20/-	+/+
4.gün	120/80	1100	Pace- maker	-	6	-/0,2/10/-	+/-
5.gün	130/85	2400	Pace- maker	-	6	-/0,2/10/-	+/-
6.gün	125/70	5600	85	-	6	-/-/-/-	-/-
7.gün	130/76	5800	88	-	10	-/-/-/-	-/-

Tablo 2

Hastanın ilk 1 haftadaki vital bulguları

Yatışının 2 ve 3. günü hipotansif seyreden hastaya yüksek doz steradin, adrenalin, dopamin infüzyonu devam etti. 200 mg intravenöz (IV) hidrokortizon 24 saatte infüzyon, 1 mg/kg metilen mavisi 5 saat IV infüzyon, glypressin 10 mcg/kg/saat IV infüzyon başlandı. AST, ALT ve INR yüksekliği nedeniyle NAC protokolü başlandı, K vitamini 2X10 mg başlandı. Hastanın yatışının 4. günü İABP 1-3 gücü minimumda iken durdurularak çıkarıldı. Hastaya yatışında total paranteral nutrisyon başlandı. Yatışının 7. gününde ekstübe edilen hastada ajitasyon ve deliryum bulguları olması üzerine psikiyatride danışılarak seroquel 3X300 mg enteral başlandı. Yatışının 9. gününde genel durumu kötüleşen hasta high flow O₂ ile takip edildi. Hastanın parenteral beslenmesi kesildi ve oral yol ile beslenmeğe geçildi. Yatışının 10. gününde aritmi gelişen hasta önce entübe edildi, P-SIMV modunda

mekanik ventilatöre bağlandı ve hastaya kardiyoloji konsültasyonu istendi, kardiyoloji tarafından amiodaron hidroklorür infüzyonu başlandı. Melenası olan hasta için dahiliyeye danışıldı, dahiliye görüşü sonucunda hastaya pantoprazol 320mg/24saat olacak şekilde infüzyonu başlandı. Yatışının 23. gününde perikardiyal efüzyonu (Şekil 2) olan hastaya perikardiyal kateter takıldı ve 1800 cc hemorajik sıvı drene edildi.



Şekil 2 : Hastanın yoğun bakım ünitesine yatışından sonraki 23. günlük AP-akciğer filmi

Yatışının 24. gününde çekilen AP-akciğer grafisinde kardiyotorasik oranda belirgin azalma olduğu görüldü. Yatışının 25. gününde hasta ekstübe edildi. 2 saat ekstübe olarak takip edilen hasta ekstübasyonu tolere edemedi ve yeniden entübe edildi. Yatışının 26. gününde hastaya trakeostomi açıldı. Entübe edildiği dönemlerde hasta sedatize edildi. Yattığı dönemde çeşitli kereler sepsis gelişen ve 4 kez septik şoka giren hastaya sıvı tedavisi, üremelere göre antibiyoterapi ve vazopressör tedavisi verildi. Hastanın ilk 1 haftadaki kan değerleri Tablo 3 de verildi.

	ALT/AST U/L	PT/aPTT/INR Saniye/Saniye	Fibrinojen Mg/dL	Ca mg/dL	Mg mMol/L	K mMol/L	Prokalsitonin/CRP/WBC Ng/mL-Mg/L-10 ³ /uL	Htc/Hgb %-g/dL
1.gün	12/13	46/55/5.08		8.63	1.58	3.48	-/9.5/21.6	39/13
2.gün	2621/2912	90/44/10.5		8.3	1.58	4.17	-/54/15.9	35.5/12.1
3.gün	2537/1838	61/36/6.8		9.25	1.63	4.52	-/182/18.6	25/8.6
4.gün	2543/2342	29-30/2.66	807	10.4	2.03	2.8	2.58/199/14.9	31/10.9
5.gün	1811/843	22/29/2.21	611	9.05	2.03	3.46	-/194/14.5	27.5/9.3
6.gün	1159/217	15/26/1.51		8.48	2.1	3.51	-/105/14.1	24/8.6
7.gün	826/166	14.8/26/1.43		9.5	1.93	3.57	1.76/64/20.6	23.4/8.3

Tablo 3

Hastanın ilk 1 haftadaki kan değerleri

Çeşitli dönemlerde akut renal yetmezlik tablosuna giren hastaya metabolik gereksinimleri ve sıvı durumunun düzenlenmesi amacıyla çeşitli modlarda ve kuagülasyon durumuna göre heparinli ya da sitratlı diyaliz açıldı. Yatışının 58. gününde genel durumu orta olan ve oda havasında takip edilen hastanın trakeostomi kanülü çekilerek trakeostomisi kapatıldı ve yatışının 62. günü hasta evine şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Kardiyojenik şok kalbin yetmezliği sonucu dokulara yeterli miktarda kanın gidememesidir, hemodinamik ve klinik kriterlerle tanımlanır⁵⁻⁷. Hemodinamik kriterler, persistans hipotansiyon (Sistolik kan basıncı 90 mmHg altında ya da base-line'a göre ortalama arter basıncının 30 mmHg düşmesi), kardiyak indekste şiddetli azalma (desteksis <1.8 l/min/m² ya da inotropik destekle <2.0 - 2.2 l/min/m²) ve yeterli, yüksek dolum basınçları (LVEDP >18 mmHg ya da RVEDP >10 -15 mmHg) dır⁵⁻⁷. Hipoperfüzyon, klinik olarak soğuk ekstremiteler, idrar çıkımında azalma ve mental durumda değişikliklerle tanımlanır. Kardiyojenik şok çoğu vakada MI sonrasında LV yetmezliği ile gelişir⁵⁻⁷. Kardiyojenik şokta sıvı tedavisi yanında inotropik tedavisinin endikasyonu da vardır⁵⁻⁷. Hangi inotropik ilacın üstün olduğu açık değildir⁵⁻⁷. Kristaloitler ise sıvı tedavisinde önerilir⁵⁻⁷. Kardiyojenik şok inflamatuvar mediatör salınımıyla sistemik inflamatuvar respons sendroma (SIRS) neden olur⁵⁻⁷. SIRS kardiyojenik şokta uzun dönem mortalite göstergesidir⁵⁻⁷. Hastamızda da SIRS (sepsis) bulguları gelişti ve 23. gününde perikardiyal efüzyon nedeniyle perikardiyal boşluğa kateter takılmak zorunda kalındı. IABP kardiyojenik şokta genellikle ilk adımdır⁵⁻⁷. IABP LV afterload'unu azaltarak LV duvar tansiyonunu ve oksijen ihtiyacını azaltır⁵⁻⁷. Diyastolde koroner dolumunu artırır. V-A ekstrakorporeal membran oksijenatörü (ECMO) da kullanılabilir⁵⁻⁷. Yapılan bir kontrollü klinik çalışmada IABP ve ECMO arasında 30 günlük mortalite açısından fark bulunamamıştır⁸. Hastamızda da yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınışından itibaren 3. güne kadar derin bir kardiyojenik şok gelişmiş ve inotropikler, vazopressörler, metilen mavisi, IABP, pace-maker ile hastaya müdahalede bulunmuş ve ancak 3. günde inotropikler ve vazopressörler kesilmiş, 6. gün pace-maker ancak çıkarılmış ve IABP ise ancak 4. gün hastadan ayrılmıştır. İntihar amacıyla hastanın aldığı ilaçların çoğu ilk olarak kardiyovasküler sisteme etkili olan ilaçlardır. Bu ilaçların her biri farklı yollarla kardiyovasküler sistemde depresyon yaparak kardiyojenik şoka neden olabilmektedir. Alınan ilaçlardan bir kısmı ise hipovolemi ve periferik

vazodilatasyon yoluyla şok tablosunu daha da ağırlaştırmaktadır.

Zofenopril-kalsiyum yüksek derece lipofilik 3. kuşak bir ACE inhibitörüdür. Yüksek derece de doku penetrasyonu ile karakterize, uzun dönem kardiyak ACE inhibisyonu ve antioksidan, kardiyoprotektif etkilidir⁹. Lipofilititesi yüksek bir ACE inhibisyonu potensine neden olur. Yüksek bir doku selektivitesi, bir saat sonra kardiyak ACE inhibisyonu %90 ve 24 saat sonra ise %45 dir⁹. Hızlı başlangıçlı uzun süreli etkisi vardır (Hipertansif hastalarda peak kan basıncını azaltması ilaç alımından 2 saat sonra olur ve peak etkinin %70'i ilaç verildikten sonraki 24 saat hala devam eder⁹. Zofenoprilin hidrokloriazid'in ise uzun dönem kullanımı yüksek riskli hipertansif hastalarda yavaş gelişen bir idrar protein atılımı ile sonuçlanır⁹. Literatürde zofenopril ve hidrokloriazid kombinasyonu ile ilgili intoksikasyon bilgisine rastlanmamıştır. Hastada meydana gelen şok tablosunda bu ilaç kombinasyonunun da katkısının olduğunu düşünmekteyiz.

Diltizem, kalp düz kasının kontraktilesini en az etkileyen kalsiyum kanal blokeridir. Sinüs ve AV nodun iletimini inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur¹⁰. Diltizem miyokarddaki kalsiyum kanalları için en yüksek afiniteye sahiptir¹⁰. Özellikle anjina pectoris tedavisinde kullanılır¹⁰. İntoksikasyonunda, bradikardi, sinus ve/veya AV blok, hipotansiyon, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve şiddetli aritmi görülür¹⁰. Diğer toksik etkileri bulantı, aşırı kusma, hiperglisemi, laktik asidoz, hareketlerde azalma ve konvülsiyonlardır¹⁰. Hastamızda da bradikardi, AV-blok, hipotansiyon, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve şiddetli aritmi gelişti. Hastamızda bulantı kusma gelişmedi, hiperglisemi, laktik asidoz ve hareketlerde azalma gelişti ancak konvülsiyon oluşmadı. Kardiyovasküler toksisite nedeniyle diltizem intoksikasyonunun mortalite ve morbiditesi yüksektir¹⁰. Toksikite kalsiyum, inotrop, vazopressör, izotonik, yüksek doz insülin ile normoglisemi tedavisi, atropin, lipit emülsiyon tedavisi ve glukagon ile tedavi edilir¹⁰. Biz de hastamıza bu tedavileri uyguladık. Kalsiyum tedavisinin bir komplikasyonu akut nekrotizan pankreatittir¹⁰. Hastamızda da kalsiyum tedavisi sonrası lipaz ve amilaz değerleri yükseldi ancak enteral beslenme kesildi ve 2 gün içinde lipaz ve amilaz değerleri normale döndü. Daha önce yapılan bir olgu sunumunda bu tedavilere rağmen dirençli bir kardiyojenik şok ve laktik asidozisin hala devam ettiği görüldü¹⁰. Sunulan olgudaki hastaya noradrenalin ve adrenalin başlandı¹⁰. Hasta entübe edilip mekanik olarak ventile edildi¹⁰. Miyokardiyuma etki açısından asidoza sekonder yüksek potasyum değerleri için kalsiyum uygulandı¹⁰. İnsülin, potasyumu hücre içine sokmak ve normoglisemi için uygulandı¹⁰. EKG deki AV tam blok ve ventriküler ekstrasistol nedeni eksternal pace-maker takıldı¹⁰. Hiperglisemi diltizem tarafından pankreatik adacık hücrelerinden insülin salınımının inhibisyonuna neden olur¹⁰. Kalsiyum, vücuda sellüler kalsiyum alımını düzelterek ekstrasellüler kalsiyum düzeylerini arttırmaya başlar¹⁰. Glukagon (yükleme dozu 5 mg, infüzyonu 1 mg/h) adenil siklaz tarafından C-AMP arttırmak için başlandı¹⁰. Kalsiyum, intrasellüler alımını düzeltir, kalp üzerine pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etkisini sağlar¹⁰. Laktik asidozis, kardiyojenik şoka neden olur, kalsiyum içeren mitokondrial pürivat dehidrogenazı arttırarak bunu aktive eder¹⁰. Hastamızın diltizemi ne kadar aldığını öğrenemedik ancak klinik bulgulardan ilacı aldığını ve diğer ilaçlarla birlikte şok mekanizmasında rol oynadığını anladık.

Benidipin, kalsiyum iyonlarının düz kas hücresine girişini bloke ederek antianjinal ve yavaş başlangıçlı, uzun etkili antihipertansif etki yaratır¹¹. Benidipinin major yan etkileri, palpasyon, sıcak basması ve baş ağrısıdır¹¹. Yüksek dozlarda karaciğerde yağ depolanması, kalp ağırlığında artış ve timus ağırlığında artış yapar fakat bu yan etkiler ilacın kesilmesiyle azalır¹¹. Literatürdeki bir olgu sunumunda yanlılıkla benidipin alan bir çocukta ateş ve metabolik asidoz oluşmuştur¹¹. Hastamızın ne kadar benidipin aldığını öğrenemedik ancak laktik asidoz gelişti ve sistemik vasküler rezistans da düşüktü. Benidipin bu bulgulara neden olmuş olabilir.

Hasta 250 mg B1 vitamini, 250 mg B6 vitamini ve 1 mg B12 vitamini içeren vitamin kompleksinden almış olabilir ancak biz literatürde bu vitamin kompleksiyle zehirlenmeye rastlamadık. Hastamızda da ek bir bulgu gözlemedik.

Tiyokolşisin glisinerjik ve gama amino bütirik asit (GABA) reseptörlerine selektif etki gösterir ve spinal sitrikin sensitif reseptörlere agonistik etkiyle miyorelaksasyon yapar¹². Tiyokolşisinin alerjik kontakt dermatite neden

olduğunu bildiren yayınlar vardır ¹³. Epileptik hastalarda tiyokolşisin kullanımı sonrası özellikle travma ve hemorajide epileptik nöbet görülebilir ¹⁴. Hastamızda miyorelaksasyon ve uyku hali vardı ancak epileptik nöbet ve kontakt dermatit gelişmedi. GABA'ya agonistik etkiyle şok tablosuna katkı sağlamış olabileceğini düşünmekteyiz.

Parasetamol ile olan çoklu ilaç intoksikasyonlarında gelişen kolestasis, böbrek yetmezliği ve arterial laktatemi çok daha önemlidir ¹⁵. Hastamızda da ALT/AST, PT/aPTT/INR ve bilirubin değerleri ilk 1 hafta yüksek seyretti ve bu dönem içinde hastaya intravenöz NAC protokolü başlandı. 2. hafta sonunda ise bu değerler normale döndü. Bu değerlerin yükselmesi aldığı diğer ilaçlara bağlı olabileceği gibi, gelişen şok ve sepsis tablosuna da bağlı olabilir.

Rivaroksabanın proteine bağlanması %90'dır ¹⁶. Alındıktan sonra peak konsantrasyona ulaşması 1-4 saat arasındadır ¹⁶. Yarılanma ömrü 5-10 saattir ¹⁶. Oral yolla biyoyararlanımı yaklaşık %80'dir ¹⁶. Alındıktan 3 saat sonra Faktör Xa'ya peak etki eder ve bu yaklaşık 12 saat sürer ¹⁶. Rivaroksabanın alımından sonra anormal koagülasyon testleri gelişen sağlıklı çocuklar bildirilmiştir ¹⁶. Bu hastaların hastanede yönetimi ve gözlemi çok önemlidir ¹⁶. İlk 1-2 saatte aktif kömür verilmesi ve aktif kanamada TDP önerilir ¹⁶. Hastamızda PT/aPTT/INR değerleri ilk 1 hafta yüksekti ve bu değerlerin yükselmesinde rivaroksabanın etkili olduğunu düşünmekteyiz. Hastamız ilk acil servise başvurduğunda aktif kömür zaten verilmişti. Biz hastada kanama olduğunda veya PT/aPTT/INR değerleri çok yüksek olduğu dönemlerde 15 mL/kg dozunda TDP, Vitamin K ve kanama durdurulamadığı dönemlerde trombosit süpsansiyonu ile hastaya gerekli müdahaleleri yaptık. Hasta parasetamolle beraber klorfeniramin maleat 4 mg da almış olabilir. Klorfeniramin bir antihistaminiktir ¹⁷. Klorfeniramin 5-HT1A reseptör agonistidir. Bir olgu sunumunda klorfeniramin intoksikasyonunun miks asidoz ve jeneralize konvülsiyona neden olduğu belirtilmiştir ¹⁸. Bizim hastamızda jeneralize konvülsiyon gelişmedi ancak asidoz gelişti. Bu bulguların klorfeniramine bağlı olup olmadığını belirleyemedik.

Pregabalin antiepileptik, analjezik ve anksiyolitik etkili bir GABA analogudur ¹⁹. Bu etkilerini presinaptik voltage gate kalsiyum kanallarına bağlanarak kalsiyumun hücre içine girişini regüle ederek gösterir ve bununla beraber glutamat, norepinefrin, substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltır ¹⁹. Yüksek doz pregabalin alımı affektif dizorders, somnolans, konfüzyon, ajitasyon ve huzursuzluk ile sonuçlanabilir ¹⁹. Bizim hastamızda da bu klinik bulgular vardı. Bir olgu sunumunda pregabalinin serebellar disfonksiyon yapabileceği gösterilmiştir ²⁰. Hastamızda serebellar fonksiyonları YBÜ'ye yatışta değerlendirmedik çünkü hasta yürüyebilecek kas gücüne zaten sahip değildi. Klinisyenler, pregabalin toksisitesinde pregabalin alan hasta, baş dönmesi ve denge bozukluğundan şikayetçiye mutlaka nöro-otolojik testleri yaptırmalıdır ²⁰. Bizim hastamız yaklaşık 2 ay sonra ventilatörden ayrıldı ve mobilize olabildi bu nedenle pregabalinin zaten vücuttan atıldığını düşündük ve bu testleri yaptırmadık ancak hem klinik olarak hem de çekilen difüzyon MRI inde ise patolojik bir bulguya rastlamadık. Pregabalinin tedavi dozlarında rastlanan en sık yan etkileri; yüzde raş, baş dönmesi, uyuklama, periferik ödem ve kilo almıdır ²⁰. Hastamızda YBÜ'ye ilk alındığında uyuklama dışında diğer yan etkilere rastlamadık. Yaşlı ve özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda hiponatremi ve sistolik disfonksiyonda artış bildirilmiştir ²⁰. Hastamız yaşlı değildi ve hiponatremi gelişmedi ancak çoklu ilaç intoksikasyonu vardı ve yapılan EKO'sunda sistolik disfonksiyon vardı bu durumun hangi ilaçtan kaynaklandığının ayırımına varamadık. Literatürde pregabalinin indüklediği hepatotoksiste de bildirilmiştir ²¹. Hastamızın ALT/AST, PT/aPTT/INR ve bilirubin değerleri ilk 1 hafta yüksek seyretti ancak buna neden olabilecek birkaç ilaç alımı olduğundan hepatotoksiste nedeninin pregabalinine ait olup olmadığını tam anlamıyla ayırt edemedik. Pregabalin oral alınımı sonrasında hızla emilir ve %90'ın üzerindeki biyoyararlanımı ile bir saat içinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşır ²¹. Karaciğer metabolizması çok azdır; neredeyse hiç değişmeden böbrekler yolu ile atılır ²¹. Bu yüzden intihar amacı ile alınmış yüksek dozlarda, kusturma; hastaneye ulaşıldığında mide yıkanması ve aktif kömür uygulaması uygun görünmektedir ²¹. Hastamız ilk acil servise başvurduğunda zaten aktif kömür verilmişti ve midesi yıkanmıştı. Diürezin artırılmasında böbrek yolu ile atılan bir ilacın eliminasyonunu artıracaktır ²¹. Hastamıza diürezin artırılması için yüksek volümlerde kristaloid tedavisi yapıldı ancak hipotansif seyrettiği için idrar çıkarmadı ve ilk 3 gün hasta anürik ya da oligürik seyretti bu nedenle hastaya SVVHDF tedavisi uygulandı. Pregabalinin düşük dağılım hacmi (0.5 L/kg), düşük molekül ağırlığı (159 Da) ve proteinlere bağlanmama

özelliği, şiddetli zehirlenmelerin tedavisinde hemodiyalizin önemini arttırmaktadır²¹. Biz de hastamıza ilk 3 gün boyunca SVVHDF tedavisi uyguladık. Pregabalin intoksikasyonu tedavi edilebilir reversibil ensefalopatiye neden olabilir²². Hastamız 2. ayda ventilatörden ayrıldığı ve mobilize olduğu ve bu dönem içinde sedasyon uygulandığı için ensefalopatinin klinik bulgularını değerlendiremedik, ancak çekilen BBT ve difüzyon MRI te patolojik bir görüntüye rastlamadık.

Hastamızın aldığı ilaçlar son tahlilde genellikle aynı klinik ve laboratuvar bulgulara neden olmaktadır. Bu nedenle hastaya yaklaşımımızda klinik ve laboratuvar bulguları düzeltmeyi hedefledik.

Sonuç olarak, çoklu ilaç intoksikasyonlarında ideal olan alınan ilaçların kan düzeyini belirlemektir ancak bu her ilaç için mümkün olmamaktadır, hastanın hangi ilaçtan ne kadar aldığı bilinmiyorsa oluşan klinik tablo tedavi edilmeli ve zaman kaybedilmemelidir. Çoklu ilaç intoksikasyonlarında hastaya acil serviste erken müdahale önemlidir ancak acil serviste gerekli müdahaleler yapıldıktan sonra zaman kaybetmeden kardiyovasküler cerrahi, kardiyoloji ve hematoloji servislerinin bulunduğu SVVHDF uygulaması ve ECMO, IABP bulunan YBÜ e sevki uygundur.

Referanslar

1. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019: Türkiye İstatistik Kurumu; Erişim Tarihi: 19.ağustos.2020.<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri>.
2. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014: Türkiye İstatistik Kurumu; Erişim Tarihi: 30 Mart 2015. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri>.
3. Ozayar E, Degerli S, Gulec H, Sahin S, Dereli N. Retrospective analysis of intoxication cases in the ICU. Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi/ Turkish J Med Surg Inten Care. 2011;2(3):59-62.
4. Recai Dağlı, et al. Investigation of intoxication cases in our intensive care unit. Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University 2016;3(1):17-20
5. Van Herck JL, et al. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015;4(3):278-97.
6. Choi MS, Sung K, Cho YH. Clinical pearls of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. Korean Circ J. 2019;49(8):657-77.
7. Alushi B, et al. Impella versus IABP in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Open Heart. 2019;6(1):e000987.
8. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):278-87.
9. Omboni S, Borghi C. Efficacy of zofenopril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with kidney dysfunction. Curr Clin Pharmacol 2019;14(1):5-15.
10. Van Veggel M, et al. A critical note on treatment of a severe diltiazem intoxication: high-dose calcium and glucagon infusions. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017;121(5):447-9.
11. Akbayram S, et al. Benidipine hydrochloride intoxication in a child. J Emerg Med. 2012;42(6):700-1.
12. Amaral L, et al. Thiocolchicoside: An unusual suspect of drug hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(6):1750-1.
13. Mancuso G. Immediate and delayed contact hypersensitivity to thiocolchicoside. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2018;27(4):203-5.
14. Yılmaz F, Günen Yılmaz S, Keleş M. Thiocolchicoside associated with epileptic seizures in a chronic hemodialysis patient. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2019;30(2):513-6.
15. Castanares-Zapatero D, et al. Pattern of paracetamol poisoning: Influence on outcome and complications. Toxics. 2018;6(4). pii: E58.
16. Weirthein J, et al. Accidental rivaroxaban intoxication in a boy: Some lessons in managing new oral

anticoagulants in children. *Pediatr Emerg Care.* 2019;35(3):e44-e46.

17. Logan BK. Combined dextromethorphan and chlorpheniramine intoxication in impaired drivers. *J Forensic Sci.* 2009;54(5):1176-80.
18. Karamanakos PN. Intoxication with over-the counter antitussive medication containing dihydrocodeine and chlorpheniramine causes generalized convulsion and mixed acidosis. *Intern Med.* 2008;47(20):1821.
19. Tanyıldız B, et al. Bilateral serous macular detachment after attempted Suicide with Pregabalin. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48(5):254-7.
20. Choi JY, et al. Perverted head-shaking and positional downbeat nystagmus in pregabalin intoxication. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):243-4.
21. Belli E, et al. [A new anagesic drug: pregabalin; and the first intoxications]. *Agri.* 2013;25(4):187-9.
22. Lee S. Pregabalin intoxication-induced encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsy Behav.* 2012;25(2):170-3.

Sunum

7 Kasım-10 Kasım 2019 Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 53. Ulusal Kongresi, (TARK 2019'da) elektronik poster olarak sunulmuştur.