

BİRLİKTE SALİSİLAT VE VERAPAMİL İNTOKSİKASYONU*

SALICYLATE INTOXICATION ACCOMPANYING VERAPAMİL INTOXICATION

Ahmet Neziğ KÖK, Günnur ÖZBAKIŞ, Cemal GÜNDOĞDU, Okan AKAN, Saffet ÜNER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp (ANK, OA), Farmakoloji (GÖ), Patoloji (CG) Anabilim Dalları ve Erzurum ve Adli Tıp Kurumu Grup Başkanlığı (SÜ) Ankara

*Bu çalışma 13-16 ayıs 1996 tarihinde Bursa'da yapılan 2. Adli Bilimler Kongresinde sunulmuştur.

Özet

Salisilatlar bir çok yeni ilacın üretilmesine rağmen günümüzde analjezik, antipiretik ve antiinflatuar etkileri nedeni ile en çok kullanılan ilaç grubudur. Diğer yandan, bir kalsiyum kanal antagonisti olan verapamil de sık olarak reçetelerde yer almaktadır. Her iki ilacın sık kullanılmasına paralel olarak zehirlenme olaylarına da sıkça rastlanılmaktadır. Bu makalede 20 adet alcacyl (10 gr kalsiyum asetil salisilat) tableti ve 30 adet isoptin (1.2 gr verapamil) tableti intihar amacı ile içen ve tedavinin yedinci gününde ölen, 28 yaşında sağlıklı bir kadının seyir ve otopsi bulguları ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: *Salisilat, Verapamil, Zehirlenme, Gastrointestinal kanama*

Summary

Despite the introduction of many new drugs, salicylates are still the most widely prescribed analgesic, antipyretic and antiinflammatory agent. On the other hand verapamil, a potent calcium channel antagonist, is frequently prescribed. As a result of their wide use, they are frequently the cause of intoxication. In this report, we have described the progress and the autopsy findings of a 28 year old healthy woman ingesting 20 tablets (10g calcium acetyl salicylate and 8g aluminium hydroxide) of alcacyl and 30 tablets (1.2g verapamil) of isoptin who died on the seventh day of hospitalization.

Key words: *Verapamil, Salicylate, Intoxication, Gastrointestinal bleeding*

AÜTD 1997, 29:557-559

MJAU 1997, 29:557-559

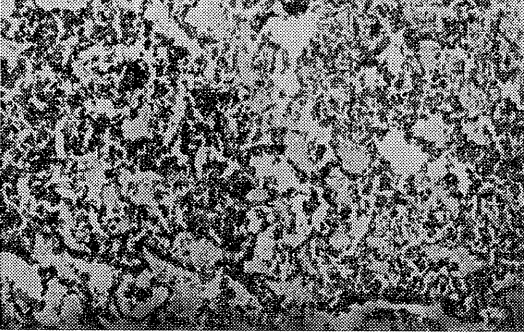
Giriş

Salisilatlar günümüzde geliştirilmekte olan bir çok yeni ürüne rağmen, halen dünya üzerinde en çok tüketilen analjezik, antipiretik ve antiinflatuar özelliklere sahip ilaçlardır. Ucuz olması, reçetesiz satılması ve çok amaçlı kullanılması nedeni ile akut ve kronik zehirlenme tablolarına yol açmaktadır (1). Verapamil (isoptin) ise kalsiyum kanal blokleri olup antianginal, antiaritmik ve periferik vazodilatör olarak kullanılmaktadır. Akut verapamil zehirlenmelerine ender olarak rastlanılmakta, ancak, gelişen zehirlenme tabloları ağır seyretmektedir (2). Bu makalede intihar amacı ile aşırı doz salisilat (alcacyl) ve verapamil (isoptin) alımına bağlı olarak ölümlü sonuçlanan bir intoksikasyon vakası klinik, laboratuvar ve otopsi bulguları ele alınarak değerlendirilmiştir.

Olgu

28 yaşında, 65 kilogram ağırlığında bir kadın hasta, ailesel huzursuzluğuna bağlı intihar niyeti olduğu sanılan bir karar ile yaklaşık yirmi adet alcacyl (kalsiyum asetil salisilat) tablet ve otuz adet isoptin (verapamil) tablet alımını takiben üç saat sonra hastaneye kaldırılmış ve tüm çabalara rağmen tedavinin yedinci günü hastanede ölmüştür. Hastaya ait tıbbi dosyanın tetkikinde; hastanın acile geldiğinde nabızın bradikardik olduğu ve arteryel tansiyonun ölçülemediği, pupillerin middilata ve ışık refleksinin menfi olduğu; solunumu deprese olan hastanın entübe edildiği, elektrokardiyografide atrioventriküler tam blok ve sağ dal bloğu tespit edildiği, kanda salisilat düzeyinin %61 mg/dL olarak tespit edilmesinin yanısıra kan gazları değerlerinin metabolik asidoz lehinde yorumlanması nedeniyle hemodiyalize

alındığı, beş saatlik hemodiyaliz sonrası kan salisilat düzeyinin %8 mg/dL ye indiği, spontan solunumun başladığı, nabızın 60/dk olduğu, arteryel tansiyonun 85/50 mm Hg ölçüldüğü, aynı gün hastada sağ plevral efüzyon geliştiği, ikinci gün durumunda değişme olmayan hastanın, üçüncü gün bilincinin açıldığı, sözlü uyarılara göz açıp kapayarak ya da tek kelimele sözlü cevaplar verdiği, karın ağrısının bulunduğu, dördüncü gün hipoksik ensefalopati düşünülen hastanın bilincinin tekrar kapandığı, kan gazları değerlerinin bozulduğu ve şahsın entübe edildiği, nabızın bradikardik olduğu ve arteryel tansiyonun ölçülemediği, sağ akciğerde solunum seslerinin alınmadığı, beşinci gün kan gazlarından pCO₂ değerinin yeniden arttığı, gelişen respiratuvar asidoz nedeniyle volum respiratuvara bağlandığı, bu esnada kardiyak arrest geliştiği, nazogastrik sondadan hematemez vafında çıkartısı olduğu, nöroloji konsültasyonunda grade V koma olarak değerlendirildiği, altıncı gün trombositopeniye yönelik iki ünite trombosit süspansiyonu ve iki ünite taze kan verildiği, yedinci gün kan pH'sının 7'ye düştüğü, tüm çabalara rağmen asidozun düzeltilmediği; nazogastrik sondadan üst gastrointestinal sistem kanamasının olduğu ve epistaksinin başladığı, yeniden iki ünite taze kan ve iki ünite trombosit süspansiyonu verildiği, karında distansiyonun giderek arttığı ve kardiyak arrest gelişen şahsın resusitasyona cevap vermeyerek eksitus olduğu anlaşılmaktadır. Olayın adli yönünün araştırılması amacı ile Savcılık Makamının istemi üzerine şahsın ceseti üzerinde yapılan ölü harici muayenesinde; ağız ve burun boşluklarından kan geldiği, kulaklar, parmak

Şekil 1. Akciğer Alveollerinde Eksuda ve Eritrositler (H,E. X100)**Şekil 2.** Böbrek Tübul Epitellerinde Dejeneratif Değişiklikler (H,E.X100)

uçları ve dudakların siyanoze olduğu, göğüs ön ve yan tarafları ile batın üst kısımlarında peteşiyal kanamalar bulunduğu tespit edildi. Otopsi işlemine geçilerek vücut boşlukları usulüne uygun olarak açıldığında; kafada derialtı dokusunun ileri derecede hiperemik ve plaklar halinde ekimotik olduğu, üst solunum yolunda larinks başlangıcında 4 cm irilikte kan pıhtısı bulunduğu ve özofagus ile trakea içinde sıvama tarzında kan bulunduğu, her iki akciğerin ileri derecede ödemli olduğu, sağ akciğerin 770 gram, sol akciğerin 700 gram ağırlıkta oldukları tespit edildi. Göğüs boşluğundan yaklaşık iki litre kadar hemorajik sıvı boşaltıldı. Batın içinde tüm organların gaita ile sıvanmış olduğu belirlendi. Karaciğer 2150 gram olarak tartıldı. Midede 300 cc kadar kısmen pıhtılaşmış kan ve mide cidarında erozif ve ülseratif lezyonlar tespit edildi. Çekumda ve transvers kolonda ülserasyona bağlı perforasyon odakları belirlendi. Barsak yüzeyleri fibrinle örtülü idi. Otopsi işlemi esnasında alınan organ parçalarının yapılan patolojik incelemesinde; akciğer alveollerinde eksuda ve eritrositler (Şekil 1); karaciğerde santral hepatositlerde vakuoler yağlanma, santral ven ve sinuzoidlerde genişleme; midede mukozada hiperemi, ödem, iltihabi hücreler, serozada kanama ve fibrin çöküntüsü; kalın barsakta mukozada hiperemi, serozada fibrinoz iltihabi eksuda; böbrek korteks medulla damarlarında genişleme, dolgunluk, tübul epiteline dejeneratif değişiklikler (Şekil 2); beyinde damarlarda genişleme ve dolgunluk tespit edilmiştir. Otopsi esnasında alınan kan numunesinde yapılan toksikolojik incelemede verapamil ve salisilat tespit edilmemiştir.

Tartışma

Tartışmaya konu olan kadın hasta, aşırı doz alcacyl (kalsiyum asetil salisilat) ve isoptin (verapamil) alınmasına bağlı olarak intoksikasyon belirtileri göstererek olaydan yedi gün sonra vefat etmiştir. Şahısta ilaç alımını takiben üç saat sonra hastaneye getirildiğinde belirlenen solunumun deprese ve nabızın bradikardik olması, arteryel tansiyonun alınamaması, EKG'de A-V tam blok ve sağ dal bloğu bulgularının olması verapamil intoksikasyonunu desteklerken, kan gazları değerleri ve plazma salisilat düzeyi salisilat intoksikasyonunu

desteklemektedir. Muhtemelen, hastada acile geldiğinde verapamil ve kalsiyum asetil salisilatın ortak etkisi ile akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) gelişmiştir. Çünkü; yüksek doz kalsiyum kanal blokleri ilaç alımında bronkodilatatör etkili prostasiklin yapımının inhibe olması ve pulmoner vasküler damarlarda prekapiller vazodilatasyona bağlı ventilasyon ve perfüzyonun bozulması hipoksiye yol açar (3-6). Ayrıca yüksek doz kalsiyum asetil salisilat alınmasına bağlı olarak prostasiklin yapımının inhibe olması da hipoksiye yol açar. Bu iki ilacın additif etkisi klinik olarak ARDS tablosunu açığa çıkarır. Kalsiyum asetil salisilatın yüksek doz alınmasına bağlı olarak kişide önce respiratuvar merkez uyarılır, respiratuvar alkaloz ortaya çıkar. Daha sonra, metabolik asidoz gelişir. Bu durum yaklaşık üç saat içinde şekillenebilir. Bazen respiratuvar alkaloz çok kısa sürebilir ve hatta hiç görülmeyebilir (2). Bu bilgiler ışığında hastanın ilaç alımını takiben üç saat sonra hastaneye geldiğinde kan gazları değerlerine göre metabolik asidoz tablosu içinde olması, ARDS'ye bağlı olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan; hastaya uygulanan hemodiyaliz esnasında spontan solunumun başlaması ve hemodiyaliz sonrası plazma ASA seviyesinin 8 mg/dL seviyesine inmesi hastanın acile geldiğinde solunumunun deprese olmasının tek başına kalsiyum asetil salisilata mı bağlı olduğu sorusunu düşündürmektedir. Ancak hasta progresi ile ilgili olarak eldeki bilgilerimiz sınırlı olduğundan bu nokta üzerinde fazlaca bir görüş belirtmemekteyiz. Hastanın hospitalize edilmesinin beşinci gününden itibaren hematemez, anemi ve trombositopeni gelişmesi ve bu durumun taze kan ve trombosit süpsansiyonu verilmesine rağmen düzeltilememesi kalsiyum asetil salisilatın kanama diyatezine olan etkilerini ortaya koymaktadır. Bilindiği gibi kalsiyum asetil salisilat (doza bağlı olarak) alındığında, karaciğerde hepatositleri harap ederek protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin (F VII, F IX, F X ve fibrinojen) sentezini azaltır (7). Bunun yanı sıra kalsiyum asetil salisilat, siklooksijenazı inhibe ederek TXA2 yapımını inhibe etmek suretiyle trombosit agregasyonunu önlerken trombositlerdeki F IV yapımına da müdahale eder. Bunun sonucu, serum heparin seviyesi artar ve protrombinin trombine dönüşümü

engellenerek kanama diyatezi ortaya çıkar (1). Otopside belirlenen bulguların çoğunluğu kalsiyum asetil salisilatın kanama diyatezine bağlı bulgulardır. Özofagus ve trakea içerisindeki sıvama tarzındaki kan pıhtısı, mide ve barsak duvarındaki eroziv ve ülseratif bulgularla birlikte perforasyon noktaları kalsiyum asetil salisilatın etkileridir (8). Bunun yanı sıra, otopside akciğerlerin ileri derecede ödemli ve normalden ağır olarak tespit edilmesi ve patolojik incelemede akciğer alveollerinde eksuda görülmesi ARDS ile uyum göstermektedir. Otopsi işlemi esnasında alınan kan numunesinde verapamil ve salisilat tespit edilememesi yedi günlük tedavi sürecinin bir sonucudur.

Sonuç olarak; sıkça karşılaşılan salisilat ve verapamil zehirlenmelerinin tedavisi esnasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlara yapılacak erken ve etkili müdahalelerin mortalite oranını azaltacağı inancındayız.

Kaynaklar

1. Hennigar GR, Gross P. Drug and chemical injury. In: Kissane JM (ed). Anderson's Pathology. 8th ed., St. Louis, Mosby Company, 1995: 147-238
2. Dökmeci İ. Toksikoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1988

3. Nadler JL, McKay M, Campese V, Vrbanac V, Harton R. Evidence that prostacycline modulates the vascular action of calcium in man. J Clin Invest 1986; 77:1278-84
4. Low RI, Takeda P, Mason DT, Demaria AN. The effects of calcium channel blocking agents on cardiovascular function. Am J Cardiol 1982;49: 547-53
5. Kennedy TP, Michael JR, Huang CK. Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with COPD. Am Rev Resp Dis 1984; 129:544-51
6. Leeser MA, Martyn R, Talley JD, Frumin H. Noncardiogenic pulmonary edema complicating massive verapamil overdose. Chest 1994; 105:606-7
7. Lovejoy FH, Linden CH. Acute poison and drug overdose. In: Wilson JD (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th, ed., New York, McGraw Hill, 1991: 2163-82
8. Knight B. Simpson's Forensic Medicine. 10th ed. London: Hodden and Stoughton, 1991

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Ahmet Nezih Kök
A. Ü. Tıp Fak. Adli Tıp Anabilim Dalı
25240 Erzurum