



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

SUİSİD AMAÇLI ÇOKLU İLAÇ ALIMI İLE ACİL
SERVİSİMİZE BAŞVURAN HASTALARIN LAKTAT
DÜZEYLERİNİN HASTA TAKİBİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Durdu Mehmet ÜZÜCEK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2020



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

**SUİSİD AMAÇLI ÇOKLU İLAÇ ALIMI İLE ACİL
SERVİSİMİZE BAŞVURAN HASTALARIN LAKTAT
DÜZEYLERİNİN HASTA TAKİBİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Durdu Mehmet ÜZÜCEK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sadiye YOLCU

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve tez çalışmam boyunca benden bilgisini, yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Sadiye YOLCU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince acil tıbbın temel ilkelerini öğrendiğim, hocalarım Doç. Dr. Sadiye YOLCU'ya ve Doç. Dr. Salim SATAR'a, başasistanlarım Uzm. Dr. Akkan AVCİ ve Uzm. Dr. Müge GÜLEN'e,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığımız meslektaşlarıma,

Hayatım boyunca benden destek, sevgi ve saygısını esirgemeyen her zaman yanımda olan Zeynep ÜZÜCEK ve aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Durdu Mehmet ÜZÜCEK

Aralık, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TOKSİKOLOJİNİN TANIMI	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.3. KLİNİK ÖZELLİKLER VE GENEL YAKLAŞIM	4
2.3.1. Öykü.....	5
2.3.2. Fizik Muayene.....	5
2.3.3. Toksik Vital Bulgular.....	6
2.3.4. Nörolojik Muayene	8
2.3.5. Cilt Muayenesi	9
2.3.6. Özel Kokular	10
2.4. TOKSİDROMLAR.....	10
2.4.1. Antikolinerjik Sendrom.....	11
2.4.2. Kolinerjik Sendrom.....	12
2.4.3. Sempatomimetik Sendrom	13
2.4.4. Sedatif/Hipnotif Sendrom	13
2.4.5. Opioid Sendromu	14
2.5. AYIRICI TANI	14
2.6. TANISAL TESTLER	15
2.7. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	17
2.7.1. Akciğer Grafisi.....	17
2.7.2. Abdominal Grafi	17
2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi	17

2.7.4. Ultrasonografi	18
2.8. TEDAVİ YAKLAŞIMI	18
2.8.1. Dekontaminasyon.....	18
2.8.2. Eliminasyon	19
2.8.3. İntravenöz Lipid Tedavisi	20
2.8.4. Antidot Tedavisi.....	20
2.9. TABURCULUK	21
2.10. LAKTAT VE HİPERLAKTATEMİNİN ETYOLOJİLERİ.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HAZIRLIKLAR.....	23
3.2. HASTALARIN SEÇİMİ.....	23
3.3. BİLGİLERİN TOPLANMASI	24
3.3.1. İstatistiksel Yöntem.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	30
5.1. KISITLILIKLAR	32
6. SONUÇ	33
7. KAYNAKLAR	34

KISALTMALAR LİSTESİ

AAPC	: American Association of Poison Control Centers
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
AT-II	: Anjiotensin-II
ÇDAK	: Çoklu Doz Aktif Kömür
EKG	: Elektrokardiyografi
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
ILT	: İntravenöz Lipid Tedavisi
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
UZEM	: Ulusal Zehir Danışma Merkezi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Vücut sıcaklığını etkileyen ksenobiyotikler.....	6
Tablo 2. Kan basıncını etkileyen ksenobiyotikler.....	7
Tablo 3. Nabzı etkileyen ksenobiyotikler	7
Tablo 4. Solunumu etkileyen ksenobiyotikler	7
Tablo 5. Göz bebeği boyutunu etkileyen maddeler	8
Tablo 6. Cilt bulgularına neden olan maddeler	9
Tablo 7. Tanıya yardımcı kokular	10
Tablo 8. Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan antikolinerjik özelliklere sahip ilaçlar	12
Tablo 9. Değişken mental durum	15
Tablo 10. Metabolik asidoza yol açan ksenobiyotiklerin dağılımı	16
Tablo 11. Potansiyel olarak nöbetlere neden olabilecek maddeler	18
Tablo 12. Antidotlar ve endikasyonları	21
Tablo 13. İlk ve son pH, ilk ve son laktat seviyeleri ve acil serviste kalış süreleri ve grupların karşılaştırılması.....	25
Tablo 14. Başlangıç laktat seviyelerine göre acil serviste kalış süresi için duyarlılık ve özgüllük.....	26
Tablo 15. İlk grubun son laktat düzeylerinin 12 saatlik takibe göre duyarlılığı ve özgüllüğü	27
Tablo 16. İkinci grupta acil serviste 12 saatten fazla kalanlar için başlangıç serum laktat seviyelerine göre duyarlılığı ve özgüllüğü	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Zehirlenen hastaya acil yaklaşım şeması	4
Şekil 2. İlk serum laktat seviyeleri ve acil serviste kalma süresi için ROC Eğrisi	26
Şekil 3. Duyarlılık ve özgüllük için ROC eğrisi 12 saatlik takibe göre birinci grubun son laktat seviyeleri.....	27
Şekil 4. Acil serviste 12 saatten uzun kalmaya göre ortalama başlangıç ve son serum laktat seviyeleri için ROC Eğrisi.....	28



ÖZET

Suisid Amaçlı Çoklu İlaç Alımı İle Acil Servisimize Başvuran Hastaların Laktat Düzeylerinin Hasta Takibi Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada, çoklu ilaç zehirlenmesiyle başvuran hastaların (2 ilaç / 3 veya daha fazla ilaç) acil serviste kalış süresini ve taburcu olma kararını tahmin etmede yardımcı olup olamayacağını belirlemek ve acil klinisyenlerine yardımcı olmak adına prognozu tahmin etmek için serum laktat düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, 1 Ocak 2017-1 Ekim 2019 tarihleri arasında acil servisimize çoklu ilaç zehirlenmesi ile başvuran hastaları dahil ettik. Suisid amaçlı iki veya daha fazla ilaç türü alan hastalarını dahil ettik. Hastaların verileri hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Hastalar alınan ilaç çeşitlerine göre iki gruba ayrıldı (Grup 1: hastalar 2 çeşit ilaç aldı; Grup 2: hastalar 3 veya daha fazla çeşit ilaç aldı). Demografik veriler, başlangıç venöz laktat düzeyleri, taburcu öncesi laktat düzeyi, acil serviste kalış süreleri, hastanede yatış ünitesi ve grupların sonuçları çalışma formuna kaydedildi. Hasta gruplarının bu bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1 ve grup 2'deki hasta sayısı sırasıyla 43 (% 34,7) ve 81 (% 65,3) idi. Acil serviste takip edilen ve taburcu edilen hastaların ortalama ilk laktat seviyeleri ve acil serviste kalış süreleri pozitif korelasyon gösterdi. Çalışma gruplarımızın acil serviste ortalama kalış süreleri anlamlı olarak farklıydı. İlk laktat düzeylerini ve acil serviste kalış süresini değerlendirdiğimizde, başlangıç laktat düzeyi $\geq 13,5$ mg / dL ise bu hastalar % 72 oranında acil serviste 12 saatten fazla kalacaktır. Acil serviste 12 saatten fazla kalan ikinci gruptaki 25 (% 30,86) hastanın ortalama başlangıç serum laktat seviyeleri anlamlı olarak ilişkiliydi ($p = 0,02$, AUC = 071). Başlangıç laktat seviyeleri 14.50 mg/dL üzerinde olanlar acil serviste 12 saatten fazla kaldı. Her iki grubun ortalama başlangıç serum laktat seviyeleri acil serviste kalma süresi ile pozitif korelasyon gösterdi. Birinci grup için aynı korelasyon belirlendi. Ancak ikinci grup bir korelasyon göstermedi. Hastaların ortalama başlangıç laktat seviyeleri 12 saatten az kalan ve 12 saatten uzun kalanlarda önemli ölçüde farklı değildi. İkinci gruptaki bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıydı ve ikinci gruptaki hastaların 12 saatten fazla kaldığı ortalama laktat seviyeleri daha düşüktü.

Sonuç: Serum laktat seviyeleri, çoklu ilaç zehirlenmelerinde acil serviste kalış süresinin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Acil servis, Çoklu ilaç, Zehirlenme

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Lactate Levels on Patient Follow-up of Patients Admitted to Our Emergency Department with Suicidal Multiple Drug Intake

Aim: In this study we aimed to compare serum lactate levels of multidrug poisoning patients (2 drugs/3 or more drugs) whether it may help emergency clinicians in predicting the prognosis, length of stay in the ED, and dischargement decision.

Materials&Methods: In this retrospective study, we included multi-drug poisoned patients presented to our ED between 1 January 2017-1 October 2019. We included the suicid patients who took two or more types of drugs. The patients' data was obtained from hospital automation system. The patients were divided into two groups according to number of kinds of drugs taken (Group 1: patients took 2 kinds of drugs; Group 2: patients took 3 or more kinds of drugs). Demographic data, initial venous lactate levels, lactate level before dischargement, length of stay in the ED, hospitalisation unit, hospitalisation clinic and the outcome of the groups were recorded on the study form. These findings of the patients groups were compared.

Results: Number of the patients in group 1 and group 2 were 43 (34.7%) and 81 (65.3%) respectively. The mean first lactate levels and length of stay in the ED of the patients followed-up in the ED and discharged was positively correlated. The mean of length of stay in the ED of our study groups was significantly different. When we evaluated the first lactate levels and length of stay in the ED, if the initial lactate level is ≥ 13.5 mg/dL, these patients will stay more than 12 hours in the ED with a ratio of 72%. Twenty-five (30.86%) patients of the second group stayed ≥ 12 hours in the ED and mean initial serum lactate levels were significantly related ($p=0.02$, $AUC=0.71$). Initial lactate levels ≥ 14.50 mg/dL stayed ≥ 12 hours in the ED. Mean initial serum lactate levels of both groups are positively related with length of stay in the ED. Same correlation was determined for the first group. But the second group didn't show a correlation. The mean initial lactate levels of patients stayed ≥ 12 hours and stayed <12 hours in the second group was statistically significant and the mean lactate levels of the patients stayed ≥ 12 hours of the second group was lower.

Conclusios: Serum lactate levels may be helpful in determining the lenth of stay in the ED in multidrug poisoning.

Keywords: Emergency, Multi-drug, Poisoning

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Zehirlenme, sağlık hizmetleri sistemi içinde önemli bir hasta popölasyonu oluşturur ve aynı zamanda tüm dünyada yaygın bir intihar veya kendine zarar verme yoludur. Tüm acil servis başvurularının % 2,4 kadarı zehirlenmeden kaynaklanmaktadır ve yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) yapılan tüm yatışlarda zehirlenme genellikle % 3 ile % 6 arasında değişir (1). Sepsis, kardiyojenik şok veya hemoraji hiperlaktateminin en yaygın nedenlerindendir. Hiperlaktatemi genellikle kritik hastalarda ortaya çıkar ve hastalığın ciddiyeti ve ölüm riski için klinik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (2). Biz de çalışmamızda suisid amaçlı çoklu ilaç intoksikasyonu vakalarındaki serum laktat seviyelerinin acil serviste kalış süresi, hastaneye yatış ve yatış süresi, taburculuk kararı ile olan ilişkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TOKSİKOLOJİNİN TANIMI

Zehir ilk kez 16. yüzyılda İsviçreli/Alman doktor ve kimyager olan Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim tarafından “Her madde zehirdir. Zehir olmayan madde yoktur; zehir ile ilacı ayıran dozdur.” şeklinde tanımlamıştır (3). Ağız yoluyla alındığında veya herhangi bir yolla emildiğinde biyolojik sistemlerde hasar veya ölüm oluşturan maddelere “toksin” veya “zehir”, toksinlerin etkilerini inceleyen bilim dalına da “toksikoloji” denir (4). Toksikoloji, geleneksel olarak ‘zehir bilimi’ adıyla tanımlanır. Farklı ajanların hem insana hem de diğer organizmalara nasıl zarar verdiği hakkındaki bilgimiz derinleştikçe daha açıklayıcı bir tanımlama gelişmiştir. Günümüzde toksikoloji ‘kimyasallar veya fiziksel ajanların yaşayan organizmalar üzerindeki advers etkilerini araştıran bilim’ olarak tanımlanır. Bu advers etkiler birçok şekilde meydana gelebilir. Ortaya çıkışı ani bir ölüm ile aylar hatta yıllar sonra gözlenebilen silik belirtiler arasında geniş bir zaman dilimine ve çeşitliliğe sahiptir. Vücutta çok farklı düzeylerde etkileşim gösterebilirler. Bir organ, tek bir hücre tipi ya da özel bir biyokimyasal etkileyebilir. Toksik ajanların vücuda nasıl hasar verdikleri hakkındaki bilgilerimiz tıbbi gelişimle paralel şekilde gelişmiştir. Gözlenebilen bazı anatomik veya fonksiyonel değişikliklerin aslında vücudumuzda var olan ancak daha önceden farkında olmadığımız bazı özel biyokimyasalların değişimiyle gerçekleştiğini artık biliyoruz (5).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Zehirlenme epidemiyolojisi farklı açılardan incelenebilir. Bunlar, genel ölüm oranlarını, hastaneye kabul oranlarını ve zehir bilgi hizmetlerine yönelik araştırmaları içerir. Kaza sonucu zehirlenme en çok çocuklarda yaygındır, ancak kasıtlı olarak kendine zarar verme ergenlik çağına baskın hale gelir. Zehirlenme modellerini anlamak, intiharı önleme stratejileri geliştirmeye ve kaza sonucu zehirlenme risklerini azaltmaya yardımcı olur.

Zehir merkezi araştırmaları incelendiğinde, antidepresanların, hipnotiklerin ve analjeziklerin İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık alınan ilaçlar arasında olduğu açıktır (6). Gelişmiş ölkelerde çoğunlukla ilaç ile zehirlenmeler; ev temizlik ürünleri, kişisel bakım ürünleri ile olurken; düşük gelirli ölkelerde tarım ilaçları, kimyasal maddelere maruziyet sebebi ile olur (7).

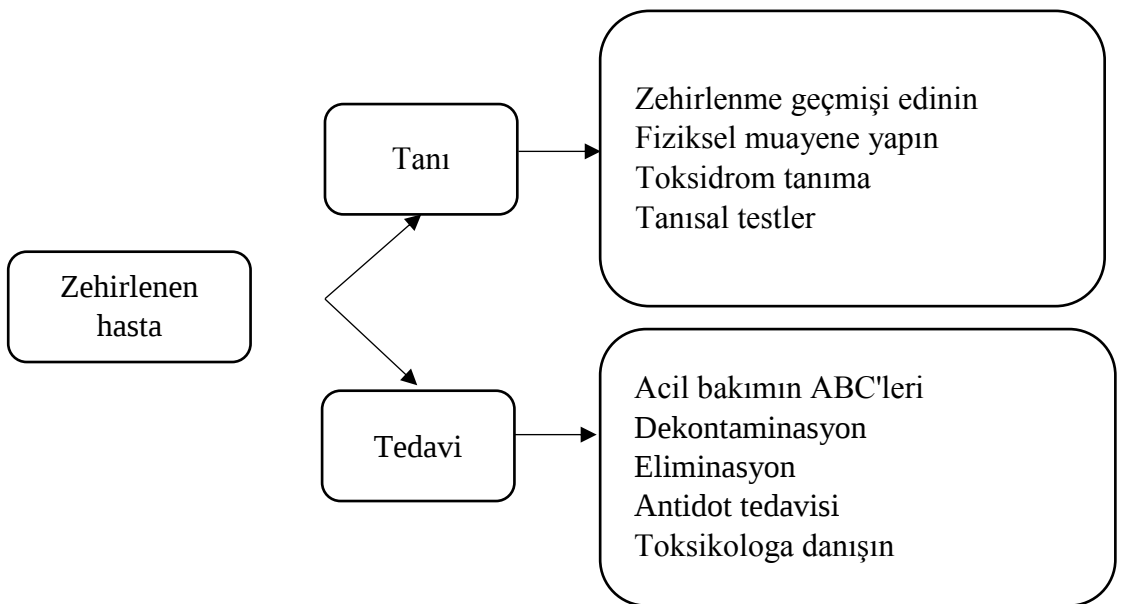
2008 yılında Ulusal Zehir Danışma Merkezi'ne (UZEM) oluşturulan müracaatların % 76,82'si devlet hastanesi, % 12,49'u üniversite hastaneleri, % 6,12'si özel hastanelerce yapılmıştır. UZEM'e evden yapılan müracaatlar oldukça düşük seviyededir ve oranı %3.17'dir. 2008 yılında UZEM'e yapılan müracaatlar % 96,15 oranında hekimler aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Toplumun ev ya da olay yerinden yaptığı aramalar oldukça düşük bir seviyededir ve sadece % 2,88 oranındadır. Diğer ölkelerde zehir danışma merkezlerine halkın yaptığı aramalar oransal olarak oldukça fazladır. ABD Zehir Kontrol Merkezleri Derneği'nin senelik yazanağına göre toplumun yaptığı müracaatlar tüm müracaatlardan fazladır. Toplumun yaptığı müracaatların az olması UZEM'in yeterince toplum tarafından bilinmemesinden kaynaklanmaktadır (8).

2008 yılı UZEM vaka müracaatlarında erkek ve kadın hasta oranları sırasıyla % 38,1 ve % 58,38'dir. İntoksikasyon vakalarındaki kadın oranı erkeklere göre daha fazla saptanmıştır. 2008 yılında UZEM'e müracaat eden intoksikasyon olayları incelendiğinde 20-29 yaşındakiler (% 19,82) ile 15-19 yaşındakilere (% 15,88) ait vaka sayılarının diğer yaş gruplarından oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu yaş gruplarında bilerek kendini zehirleyenlerin oranları diğer yaşlardaki popülasyondan daha fazladır. 2-3 yaş aralığındaki çocuklarda istem dışı olan zehirlenmelerde oransal olarak artmıştır (% 10,87 ve % 9,92) (8). Amerika Zehir Kontrol Merkezi Birliği (AAPCC) 2018 yılı verilerine bakıldığında, total nüfusun % 0,63'ü zehirlenme vakası olarak sağlık kuruluşlarına başvurmuştur. Zehirlenme ile başvuranların % 58,8'ini çocuklar % 40,5'ini yetişkinler oluşturmaktadır. AAPCC 2018 yılı verilerine göre zehirlenme nedeniyle başvuran hastaların ölüm oranı % 0,06'dır (9). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, 2018 yılında tüm yaş gruplarında dışsal yaralanma ve zehirlenmeye bağlı ölüm sayısı 18.462 olup, bu ölümlerin 13.423'ü (% 73) erkek ve 5032'si (% 27) kadın cinsiyettir (10).

2.3. KLİNİK ÖZELLİKLER VE GENEL YAKLAŞIM

Zehirlenen hastanın değerlendirilmesi ilk gözden geçirme ile başlar. Eğer kritik durumda ise diğer kritik durumda olan hastalar gibi tedavi edilerek stabilize hale getirilmeye çalışılmalıdır. Bu değerlendirme stabilizasyon ve hastanın havayolunun, solunumunun ve dolaşımının sağlanması aşamalarından oluşur. Hastayı stabilize etmek için gerekli uygulamalar yapıldıktan sonra zehirlenme üzerine yoğunlaşılabilir (11). Zehirlenmiş veya olası zehirlenmiş hastaların yönetiminde düzenli ve dikkatli bir yaklaşıma sahip olmak, hem tanıya hem de tedaviye odaklanmak çok önemlidir (Şekil 1). Hastanın hem tanı hem de tedavi için değerlendirilmesi hastalığın klinik durumuna ve ciddiyetine bağlı olarak sırayla veya aynı anda yapılmalıdır.

Tanı uygun bir toksikolojik öykünün alınması ve toksidromun tanınmasına dikkat edilerek fiziksel bir muayene kapsamalıdır. Bir toksidrom veya toksikolojik sendrom, belirli bir zehir sınıfının yol açtığı semptom ve bulguların tamamıdır. Belirli tanı testleri zehirlenme olayı ve vaka yönetimi ile ilgili yararlı bilgiler sağlayabilir. Tedavi acil bakımın ABC'sini (havayolu-solunum-dolaşım) içerir. Kritik bir durumda, ileri kardiyak yaşam desteğinin temel ilkeleri izlenmelidir. Dekontaminasyon, bir maddenin emiliminin önlenmesi veya emiliminin azaltılması anlamına gelir. Çeşitli dekontaminasyon yöntemleri vardır. Pek çok zehirlenme vakasının nüansları veya zorlukları en iyi şekilde bölgesel bir zehir merkezi ve tıbbi toksikolog yardımı ile tanımlanır ve yönetilir (12).



Şekil 1. Zehirlenen hastaya acil yaklaşım şeması

2.3.1. Öykü

Zehirlenmiş hastaya yaklaşımda öykü oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Öykü, toksin veya toksinlerin türünü, maruz kalma süresini (akut veya kronik), alınan miktarı ve uygulama yolunu (oral, intravenöz, inhalasyon) içermelidir. Psikiyatrik hastalık öyküsü veya önceki intihar girişimleri olup olmadığını sorgulamak önemlidir. Ayrıca reçeteli, reçetesiz satılan ilaçlar, vitaminler ve bitkisel ürünler dahil olmak üzere alınan tüm ilaçlar hakkında bilgi almak önemlidir. Acil sağlık hizmetleri çalışanları, hastane öncesi personel, aile ve arkadaşlar hastanın ilk bulunduğu ortam hakkında sorgulanmalıdır. Boş ilaç kutuları ve şişeleri alınan maddelerin saptanabilmesi için hasta ile beraber getirilmelidir (11,13). Aşırı doz alımı olan hastalarda güvenilir ve doğru öykü alınması genellikle zordur. Bu zorluk bilinç durumundaki genel bozulmaya bağlı olabileceği gibi; altta yatan dürtüler, sekonder kazançlar ve hastanın sağlamaya çalıştığı arrest algısı nedeniyle olabilir. Hastanın kendi doktorundan, önceki tıbbi kayıtlarından ve tanıklardan doğrulayıcı bilgi alınmaya çalışılmalıdır (14).

2.3.2. Fizik Muayene

Fizik bakı, zehirlenen hastanın tanı ve tedavisinin yönlendirilmesi açısından büyük öneme sahiptir. Fizik bakı sırasında hasta tamamen soyulmalıdır. Üzerinden çıkan elbiseler ve cepleri, muhtemel esrar, eroin gibi maddelerin yanısıra ilaç kutularının varlığı açısından dikkatle incelenmeli ve tüm giysiler bir tutanakla belgelenip saklanmalıdır (15). Fizik bakıda öncelikle tansiyon, nabız, ateş, solunum sayısı gibi hayati bulgular değerlendirilmelidir. Ardından otonom sinir sisteminin etkilediği cilt ve mukozalar, pupillalar, üriner sistem, gastrointestinal sistem, akciğerler dikkatlice gözden geçirilmeli, olası tüm anormal bulgular kaydedilmelidir. Bilinç durumu ve reflekslerin değerlendirilmesini içeren tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır (16,17). Zehirlenmiş hastalar genellikle interaktif fizik muayeneye katılmak istemezler veya katılacak durumda değildirler. Bu nedenle toksikolojik fizik muayene, elde edilmesi için kooperasyon gerektirmeyen bulguların gözlemlenmesine dayalıdır (18). Alınan birçok madde, nabız ve solunum hızlarının yanı sıra kan basıncında bozulmaya neden olabilir. Toksikolojik maruziyetlerde fiziksel muayene genellikle değişken olduğundan ve hastalar aniden dekompanse olabileceğinden, sık

sık yeniden muayene yapmak zorunludur (12). Genel bilinç seviyesi, göz bebeğinin büyüklüğü ve nöbet aktivitesinin varlığı veya yokluğu belirli bir maddeyi akla getirebilir (18).

2.3.3. Toksik Vital Bulgular

Zehirlenen her hastada vital bulgular tam bir şekilde takip edilmelidir. Hem suisid amaçlı alınan ilaçlar hem de tedavi edici ilaçlar vücut ısısında değişikliklere neden olabileceğinden (Tablo 1), hastaların ateş ölçümü şarttır. Hipertermi bulgusu tipik olarak kötü bir prognostik faktördür, özellikle 40,5°C derecenin üzerindeki vücut sıcaklıkları geri dönüşü olmayan nöron hasarına yol açabilir (19). Öte yandan, sarhoşluk çeken hastalar hipotermik olabilir çünkü zehirlenmeleri çevresel olarak uyarılan bir hipotermiye yol açabilir. Terapötik dozlardaki ilaçlar bile hipotermiye neden olabilir. Parmak ucu glikoz bakmak da önemlidir ve bu vital bir bulgu olarak düşünülmelidir (20).

Tablo 1. Vücut sıcaklığını etkileyen ksenobiyotikler (21)

Hipertermi	Hipotermi
• Antikolinerjikler • Klorfenoksi herbisidler • Dinetrofenol ve benzerleri • Malign Hipertermi • Monoamin oksidaz inhibitörleri • Nöroleptik malign sendrom • Fensiklidin • Salisilatlar • Sedatif hipnotikler veya etanol çekilmesi • Serotonin sendromu • Sempatomimetikler • Tiroid replasmanı	• Alfa-2-adrenerjik agonistler • Karbonmonoksit • Etanol • Hipoglisemik ilaçlar • Opioidler • Sedatif hipnotikler • Tiamin eksikliği

Genellikle birlikte görülmeyen vital bulguların kombinasyonları da olası bir maruziyetin belirlenmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilir. Örneğin, hipotansif ve bradikardik olan bir hasta büyük olasılıkla bir beta-bloker, kalsiyum kanal blokerü, digoksin, guanfasin veya klonidine maruz kalmıştır. Bu ilaçlar dışında çok nadir ilaç eş zamanlı hipotansiyon ve bradikardiye neden olur (12) (Tablo 2) (Tablo 3) (Tablo 4).

Tablo 2. Kan basıncını etkileyen ksenobiyotikler (21)

HİPOTANSİYON	HİPERTANSİYON
Alfa-1-adrenerjik agonistler	Ergot alkaloidleri
Alfa-2-adrenerjik agonistler	Kurşun
Beta adrenerjik antagonistler	Monoamin oksidaz inhibitörleri
Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri	Nikotin
Antiarritmikler	Fensiklidin
Kalsiyum kanal blokerleri	Sempatomimetikler
Siyanid	Yohimbin
Siklik antidepressanlar	
Etanol ve diğer alkoller	
Demir	
Metilksantinler	
Nitratlar ve nitritler	
Nitroprussid	
Opioidler	
Fenotiyazinler	
Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri	
Sedatif hipnotikler	

Tablo 3. Nabızı etkileyen ksenobiyotikler (21)

BRADİKARDİ	TAŞİKARDİ
Alfa-2-adrenerjik agonistler	Antikolinergikler
Beta adrenerjik antagonistler	Siklik antidepressanlar
Baklofen	Disülfiram/Etanol
Kalsiyum kanal blokerleri	Etanol ve sedatif hipnotik yoksunluğu
Kardiyoaktif steroidler	Demir
Ciguatera	Metilksantinler
Ergot alkaloidleri	Fensiklidin
Opioidler	Fenotiyazinler
	Sempatomimetikler
	Tiroid replasmanı
	Yohimbin

Tablo 4. Solunumu etkileyen ksenobiyotikler (21)

BRADİPNE	TAKİPNE
Alfa-2-adrenerjik agonistler	Siyanid
Botulinum toksini	Dinitrofenol ve benzerleri
Etanol ve diğer alkoller	Epinefrin
Gama-hidroksibütirik asit	Etilen glikol
Nöromusküler blokerler	Hidrojen sülfid
Opioidler	Metanol
Organik fosfatlı insektisitler	Methemoglobin kaynakları
Sedatif hipnotikler	Metilksantinler
	Nikotin
	Salisilatlar
	Sempatomimetikler

2.3.4. Nörolojik Muayene

Zehirlenmiş bir hastanın nörolojik muayenesi, fizik muayenenin en önemli ve faydalı kısımlarından biridir ve genel zihinsel durum değerlendirmesi ile başlamalıdır. Zihinsel durumdaki değişiklikler sadece depresif zihinsel durumu değil, aynı zamanda ajitasyon, deliryum ve psikozu da içerir. Bir kişinin yanıt verecek veya komutları uygulayacak kadar uyanık olup olmadığı, seçilecek tedaviyi belirleyebilir. Örneğin, bir hastanın zihinsel durumu çok fazla depresif olabilir ve entübasyona ihtiyaç duyabilirken, başka bir hasta entübasyona ihtiyaç duymayabilir ancak aktif kömür almak için yeterli şuur durumuna sahip olmayabilir (22).

Bir diğer önemli fizik muayene bileşeni, göz muayenesidir, özellikle de göz bebeği boyutu ve göz hareketleridir. Midriyazis semptomatik ve antikolinergik toksidromlarda görülebilir; miyozis, kolinerjik ve opiat toksidromlarında bulunur (Tablo 5). Nistagmus gibi anormal göz hareketleri, sedatifler, antiepileptik ilaçlar ve fensiklidin/ketamin gibi ilaçlar ve suisid amaçlı alınan ilaçlardan kaynaklanıyor olabilir (24).

Tablo 5. Göz bebeği boyutunu etkileyen maddeler (18)

MİYOZİS
• Kolinerjikler, Klonidin, Karbamatlar • Opioidler, Organofosfatlar • Fenotiyazinler (Antipsikotikler), Pilokarpin, Pons kanamaları
MİDRİYAZİS
• Sempatomimetikler • Antikolinergikler • Yoksunluk sendromu

Hastanın ekstremiteleri kas tonusu, tremor ve klonus açısından değerlendirilmelidir. Rijidite, nöroleptik malign sendromun göstergesi olabilirken, klonus tipik olarak serotonin sendromu kliniğinde görülür (25,26). Hem ilaç zehirlenmesi hem de ilacın kesilmesi tremora neden olabilir (27). Nöbetler aşırı dozda, yoksunlukta ve nöbet eşiğini düşüren terapötik dozlardaki ilaçlarla ortaya çıkabilir (28).

2.3.5. Cilt Muayenesi

Zehirlenmiş bir hastanın cildinin incelenmesi, zehirlenmenin etiyolojisini belirlemede yardımcı olabilir. Hastalar soyulmalı ve renk, sıcaklık, kuruluk ve herhangi bir lezyonun varlığı ve özellikleri gibi parametreler not edilmelidir. Özellikle opioid transdermal kötüye kullanımı vakalarında skrotum gibi göze çarpmayan yerlerde gizlenebilecek ilaç bantlarının aranması için hastayı soymak çok önemlidir (29). Kırmızı cilt, karbon monoksit, siyanür, niasin veya borik asit maruziyetlerini gösterebilir. Cildin mavi renge dönmesi siyanoz veya methemoglobinemiye bağlı olabilir. Sarı cilt genellikle her ikisi de ilaca bağlı olabilen karaciğer yetmezliği veya hemolize bağlıdır. Antikolinerjik zehirlenmesi olan hasta kuru bir cilde sahip olacağından, cildin nemi antikolinerjik aracılı bir zehirlenmeyi semptomimetik bir zehirlenmeden ayırt etmeye yardımcı olması açısından önemlidir. Deri lezyonlarının değerlendirilmesi de önemlidir. Özellikle ilaç-madde bağımlılığı olanların bazı vücut bölgelerindeki ekimoz veya bül, alınan herhangi bir hipnotik ilaç nedeniyle uzamış bir maruziyeti gösterebilir (12,18). Cilt bulgularına neden olan bazı maddeler Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Cilt bulgularına neden olan maddeler (18)

DİYAFORETİK CİLT	- Sempatomimetikler - Organofosfatlar - Asetilsalisilik asit veya diğer salisilatlar - Fensiklidin
KURU CİLT	- Antihistaminikler - Antikolinerjikler
BÜLLÖZ LEZYONLAR	- Barbitüratlar veya diğer sedatif hipnotikler - Hardal gazı - Yılanlar ve örümcekler
KIZARIK YA DA KIRMIZI GÖRÜNÜM	- Antikolinerjikler, niasin - Borik asit - Karbonmonoksit - Siyanür
SİYANOZ	- Ergotamin - Nitratlar - Nitritler - Anilin boyaları - Fenazopiridin - Dapson - Hipoksemi, hipotansiyon veya methemoglobinemiye neden olan ajanlar
AKNEİFORM DÖKÜNTÜ	- Bromidler - Klorlu aromatik hidrokarbonlar

2.3.6. Özel Kokular

Taniya yardımcı olan koku ipuçları, pediatrik kalıtsal metabolizma hastalıkların tanısından, elektronik burunlar yoluyla günümüzdeki enfeksiyon tanısına kadar uzun süredir önemli kabul edilmiştir (30). Bazı zehirleyici maddelerde kendine has kokular bulunabilir (Tablo 7). Böyle bir koku bulunması durumunda, doktor bu maddelerden biri tarafından zehirlenme olasılığını düşünmelidir. Bununla birlikte karakteristik bir kokunun bulunmaması zehirlenme olmadığı anlamına gelmez (18).

Tablo 7. Taniya yardımcı kokular (11)

KARAKTERİSTİK KOKU	POTANSİYEL OLARAK SORUMLU KSENOBİYOTİK
Aseton	Etanol, izopropanol, kloroform, trikloroetan, paraldehid, kloral hidrat, metilbromid, siyanid
Acıbadem	Siyanid
Havuç	Cicutoksin (Su baldıranotu)
Dezenfektan	Fenol, katran
Yumurta (çürümüş)	Hidrojen sülfid, karbon disülfid, merkaptanlar, disülfiram, N-asetilsistein
Balık veya fare karaciğeri (küflü)	Çinko fosfit, alüminyum fosfit
Meyve	Nitritler (amil, butil)
Sarımsak	Fosfor, tellüryum, arsenik, organofosfat bileşikleri, selenyum, talyum, dimetil sulfoksid (DMSO)
Saman	Fosgen
Naftalin	Naftalin, p-diklorobenzen, kafur
Biber	O-klorobenziliden, malonitril
Yanmış ip	Marihuana, afyon
Ayakkabı boyası	Nitrobenzen
Tütün	Nikotin
Sirke	Asetik asit
Plastik	Etklorvinol
Menekşe	Terebentin (metabolitleri idrarla atılır)
Keklik üzümü	Metil salisilat

2.4. TOKSİDROMLAR

Bir toksidrom, belirli bir zehirle ilişkili belirti ve semptom gruplarıdır. Hastayı değerlendirirken bir toksidromu belirlemek, potansiyel ajanların ayırıcı tanısını daraltmaya ve doğrudan tedaviye yardımcı olabilir (12,18). Hastaların herhangi bir zamanda bir toksidromun tüm özelliklerini gösteremeyebileceklerini akılda tutmak önemlidir. Bu, sık fizik muayene ve yatakbaşı değerlendirmenin hayati önem taşıdığı bir başka nedendir (31). Başlıca toksidromlar arasında antikolinerjikler, kolinerjikler, semptomimetikler, sedatif hipnotikler / alkol, opioidler ve halüsinojenikler bulunur.

Kronik madde kullanımının aniden kesilmesinden kaynaklanan yoksunluk sendromları da toksikoloji ayırımında dikkate alınmalıdır. Örneğin, alkol ve sedatif-hipnotik yoksunluk, benzer belirti ve semptomlarla kendini gösterir. Çünkü kronik kullanım, g-aminobutirik asit (GABA) reseptörleri üzerinde down regülasyon yapar ve böylece GABA agonisti karşısında nörolojik irritabiliteyi artırarak santral sinir sisteminde (SSS) GABA aracılı iletimin nörobiyolojisini değiştirir (18). Kronik alkol kötüye kullanımı durumunda, yoksunluk yaşam için potansiyel bir tehdittir ve agresif bir şekilde tanınmalı ve yönetilmelidir. Bu yoksunluk sendromunun bir parçası olarak, hastalar özellikle halüsinasyonlar görebilirler. Ek olarak, hastalar genellikle ciltte sürünen bir böcek hissi olan formikasyon tarif eder. Opioid yoksunluğu yaşamı tehdit etmez ve önemli ölçüde değişmiş duylara neden olmaz. Varsayılan opioid yoksunluğunda zihinsel durum değişikliği gözlenirse, alternatif bir tanı düşünülmelidir (18).

2.4.1. Antikolinerjik Sendrom

Antikolinerjik ajanlarla zehirlenen hastalar genellikle şu minemonik ile tanınır: “Tavşan kadar sıcak (hipertermi), pancar kadar kırmızı (kızarıklık), kemik kadar kuru (kuru cilt), yarasa kadar kör (dilate pupiller) ve palyaço gibi deli (delirium, halüsinasyonlar).” İlginç bir şekilde, hastalar başlangıçta terapötik ila supratherapötik dozlarda bile (örneğin difenhidramin) hafif-orta derecede SSS depresyonu nedeniyle uyukulu olabilir. Bununla birlikte, SSS uyarımı ve stimülasyonu daha yüksek dozlarda gözlenir ve bu da hastaları “Bir palyaço kadar deli” yapar.

SSS belirti ve semptomları genellikle şunları içerebilir: ajitasyon (bazen şiddetli), halüsinasyonlar, koreoatetoz, nöbetler ve koma. Ek olarak, antimuskarinik etkilerden dolayı terlemenin baskılanmasıyla birlikte değişen derecelerde ajitasyon ve hipertermi ile görülebilir (22). Antikolinerjik ilaçlar Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan antikolinergik özelliklere sahip ilaçlar (32)

Kardiyovasküler sistem	
Diüretikler	Furosemid
Vazodilatör etkililer	İzosorbit dinitrat, nifedipin
Antiarritmikler	Kinidin, prokainamid, digoksin, disopiramid
Respiratuar Sistem	
Bronkodilatatörler	İpratropiyum, teofilin
Nörolojik sistem	
Antidepresanlar	Amitriptilin, imipramin, trimipramin, paroksetin, klomipramin, protriptilin, nortriptilin
Antipsikotikler	Promazin, klorpromazin, tioridazin, olanzapin, klozapin, tiyotiksen, proklorperazin, flufenazin, doksilamin
Antiparkinson	Benzotropin, biperiden, etopropazin
Anksiyolitikler	Alprazolam, oksazepam, flurazepam
Gastrointestinal sistem	
Antispazmotikler	Belladona alkaloidleri, disikloverin, metaskopolamin, bromür, propanetelin, hiyosiyamin, pirenzepin
Diyare önleyiciler	Loperamid, otiloniyum bromid
Antiasitler	Simetidin, ranitidin
Genitoüriner sistem	
Antispazmotikler	Oksibutin, flavoksit, disiklomin, tolterodin
Antihistaminikler	
	Difenhidramin, klorfenamin, klemastin, mepiramin, prometazin, bromfeniramin, siproheptadin, loratadin, desloratadin, deksklorpheniramin, difenhidramin, feksofenadin, tripeleminamin, triprolidin, klemastin, pirilamin
Kas gevşeticiler	Siklobenzaprin, orfenadrin
Diğer	Siklizin, kodein, glutetimid, petidin

2.4.2. Kolinergik Sendrom

Kolinergik kriz veya toksidrom, asetilkolinesterazın (AChE) bloke edilerek sinapslarda asetilkolinin birikmesinden kaynaklanır. Muskarinik, nikotinik ve santral etkiler ortaya çıkar. Bradikardi, bronkore ve bronkospazmının ilişkisi çok dramatiktir. Bu kolinergik kriz, organofosfatlı insektisitler ve karbamatlarla akut zehirlenmede görülür. Nöromusküler belirtiler (bilinç bozuklukları, fasikülasyonlar, konvülsiyonlar, baş ağrıları, baş dönmesi) ve solunumsal bozukluklar (pulmoner ödem, inhalasyon pnömopatisi) ve mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı sindirim sistemi semptomları piretinoid grubu insektisitlerle olan zehirlenmelerde görülür. Bronşiyal ve tükürük salgısında aşırı artış, bilinç bozukluğu ve koma, miyoklonus ve hatta konvülsiyonlar, rodentisitlerle ile zehirlenmeyi düşündürür. Bilinç bozukluğu olmaksızın izole istemsiz kas kontraktürleri, miyoklonus ve hatta konvülsiyonlar, striknin ile zehirlenmeyi düşündürür. Sindirim sistemi semptomu (karın ağrısı, disfaji, kusma) ve beraberinde nefes darlığı olması, bir herbisit ile zehirlenmeyi düşündürür (18,33).

2.4.3. Sempatomimetik Sendrom

Bu toksidrom sempatomimetik fazlalığı ile tanımlanır ve tipik olarak ‘savaş ya da kaç’ reaksiyonundan beklenen etkilere neden olur. Özellikle N-metil-3,4-metilendioksiamfetamin (MDMA) gibi işlenmiş metamfetaminlerin alınması sonrasında hastalar sıklıkla değişken ve sanrılı zihin yapısında olabilir (34). Bu hastaların vital bulguları tipik olarak yüksektir; hipertansiyon, taşikardi ve takipne mevcuttur. Metabolik hızın artması sonucu hipertermikte olabilirler. Midriyazis ve diyaforez de eşlik edebilir. Ciddi doz aşımalarında kalp debisi bozulabilir (18).

2.4.4. Sedatif/Hipnotif Sendrom

Sedatif hipnotikler, SSS’deki GABA-A reseptör agonisti olarak tanımlanır. GABA-A, bir nöronun dinlenme potansiyelini modüle etmeye yarayan bir klorür kanalı proteindir; etkinleştirildiğinde, GABA-A daha fazla klor akışına izin verir. Bu akış, hiperpolarize bir nöronal membrana neden olur ve daha sonra SSS yoluyla sinyal iletimini yavaşlatır. Klinik olarak bu durum, hafif anksiyolizden komaya kadar bir zihinsel durum değişiklikliği olarak kendini gösterir. Pek çok maddenin uyku veya komaya neden olma kabiliyetine sahip olmasına rağmen, yalnızca GABA-A reseptöründe aktiviteye sahip olanlar gerçek yatıştırıcı hipnotikler olarak kabul edilebilir. Etanol en çok bulunan ve en yaygın kullanılanı olmakla birlikte, sedatif hipnotiklerin iki ana farmasötik kategorisi vardır: benzodiazepinler ve barbitüratlar (22). Benzodiazepinlerin spesifik mekanizması, reseptörü GABA bağlanmasına duyarlı hale getirerek GABA-A açılma sıklığını artırmayı amaçlayan, barbitüratlar ise açılma süresini artırma görevi gören çok çeşitli bir ilaç sınıfıdır. Her iki ilaç da klorür akışını artırır. Ancak reseptör kanalının açılıp kapanmasına izin verdikleri için, benzodiazepinler aşırı dozda önemli ölçüde daha güvenlidir. Bu ilaçlar ayrıca, lipofilik kan-beyin bariyerini geçme ve GABAerjik etkileri indüklemeye kabiliyetini etkileyen potensleri ve lipid çözünürlüğü ile tanımlanır (35,36).

2.4.5. Opioid Sendromu

Haşhaş bitkisi (Papaver somniferum) özleri, eğlence ve tıbbi amaçlarla yüzyıllardır kullanılmaktadır (37). Bu bitkinin analjezik özellikleri birçok kişi tarafından bilinmektedir.

Haşhaş bitkisi; morfin, kodein ve tebain içerir. Çeşitli laboratuvar sentezleri bize yarı sentetik ve sentetik opioidleri vermiştir. Açıkça konuşursak, opioid, klinik etkileri naloksonla tersine çevirebilen herhangi bir maddedir (38). Klinik olarak opioid toksidromu olarak adlandırılan hastalar solunum depresyonu, zihinsel durum değişiklikleri ve pinpoint pupil sergilerler. Bu semptomlara mü reseptörlerinin (solunum depresyonu ve değişmiş zihinsel durum) ve kappa reseptörlerinin (miyosis) uyarılması neden olur. Bu toksidroma eşlik edebilecek diğer semptomlar arasında bradikardi, hipotansiyon, azalmış bağırsak sesleri ve kullanım sırasında meydana gelebilecek herhangi bir travmatik yaralanma belirtisi bulunur. Mü reseptöründe saf bir opioid antagonisti olan Nalokson, bu toksidromla gelen hastalar için terapötik ve tanısal olabilir. Tedavinin amacı, hava yolu korumasını sağlamak için kısmi geri çekilmedir. Tedavide amaç fulminan opioid geri çekilmesi değildir (39). Opioid zehirlenmesinin tanısı klinik bir tanıdır. Standart idrar ilaç taramaları morfin metabolitleri ile reaksiyona girer ve bu nedenle kodein ve morfin için pozitif olacaktır.

Teste bağlı olarak, yarı sentetik opioidlerle (örn. Eroin, hidromorfon, oksikodon ve hidrokodeon) bir miktar çapraz reaktivite olabilir, ancak tam sentetik opioidler (örneğin, metadon, tramadol ve fentanil) pozitif bir idrar taramasına neden olmaz (40).

2.5. AYIRICI TANI

Sıklıkla zehirlenmiş hastaların kliniğinde, belirli düzeyde deliryum vardır. Uygun toksikolojik tedavi başlatılırken değişken mental durumun diğer nedenlerinin dışlanması da göz önünde bulundurulmalıdır. Acil servise başvuran zehirlenmiş bir hastada, hipoglisemi ve beslenme yetersizliği gibi bilinç durumu değişikliğinin geri döndürülebilir nedenleri dışlanmalıdır (18) (Tablo 9).

Tablo 9. Değişken mental durum (18)

Değişken mental durum sebepleri
Alkol/Asidoz
Ensefalopati/Elektrolitler
Enfeksiyon
Opiodiler/Doz aşımı
Üremi
TIPS
Travma
İnsülin (hipoglisemi/hiperglisemi)
Psikoz
Nöbet/İnme

2.6. TANISAL TESTLER

Bilinmeyen bir doz aşımı veya maruz kalma durumunda, anormallikleri aydınlatmak ve potansiyel olarak klinik tabloyu aydınlatmak için sıklıkla geniş çaplı laboratuvar tetkikleri kullanılır. Rutin olarak kontrol edilen tanı çalışmaları şu şekildedir; karaciğer fonksiyon testleri, idrar tahlili, kadınlarda gebelik testi, idrar toksikoloji taraması, serum alkol konsantrasyonu, serum laktatı ve yatak başı glukoz (41). Test yapma, klinik seyir üzerinde ana etki oluşturarak iki anahtar parametre sağlar; dahil olan toksin ve maruziyetin yoğunluğudur. Bu bilgi, hastanın hastaneye yatırılacağı veya bireyin taburculuğunun araştırılması gibi triaj kararına yardımcı olur. Serum konsantrasyonları uygun antidot kullanılıp kullanılmayacağı veya eliminasyonu hızlandırmak için özgül araştırmalar yapılıp yapılmayacağı kararını kolaylaştırır. Serum konsantrasyonları hemodiyaliz veya antidot uygulanması gibi araştırmaların ne zaman başlatılacağını ve sonlandırılacağını ve hastanın yoğun bakıma mı yatırılacağını veya hastaneden taburcu mu edileceğini tespit etmek için kullanılabilir (42). İntoksikasyon olgularında en sık karşılaşılan kan gazı bozukluğu metabolik asidozdur. Antikolinerjik zehirlenmeye yol açan ajanlar, oral antidiyabetikler (örn. metformin), salisilatlar, etil alkol, metil alkol, aminoglikozidler ve daha birçok ajan metabolik asidoza yol açmaktadır. Metabolik asidoz, yüksek anyon gap, normal anyon gap ve düşük anyon gap olarak üç şekilde görülmektedir (Tablo 10). Anyon gap: $(Na+K)-(Cl+HCO_3)$ formülü ile hesaplanmaktadır. Normal değeri 8-16 mEq/L'dir. Düşük anyon gap metabolik asidoz saptanan bir hastada akla lityum ve bromid zehirlenmesi gelmelidir. Bu iki ilaç dışındaki metabolik asidozlar karşımıza yüksek anyon gap olarak çıkarken, spiranolakton gibi potasyum tutucu diüretikler, non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), anjiyotensin dönüştürücü

enzim inhibitörleri (ACE) ve anjiotensin (AT-II) reseptör blokerleri, siklosporin gibi ilaçlar normal anyon gap metabolik asidoza neden olmaktadır (18,42).

Tablo 10. Metabolik asidoza yol açan ksenobiyotiklerin dağılımı (42)

Yüksek Anyon Gap Metabolik Asidoza Yol Açan Ksenobiyotikler	Normal Anyon Gap Metabolik Asidoza Yol Açan Ksenobiyotikler	Düşük Anyon Gap Metabolik Asidoza Yol Açan Ksenobiyotikler
Karbonmonoksit	Asetazolamid	Hiperkalsemi yapan ksenobiyotikler
Siyanid	Kolestramin	Hipermagnesemi yapan ksenobiyotikler
Etilen glikol	Tolüen	Hiperkalemi yapan ksenobiyotikler
İzoniazid	Asidifiye edici ksenobiyotikler	Lityum
Metil alkol	Topiramat	Bromizm
Metformin	NSAİİ	İyodizm
Salisilatlar	Spiranolakton	Nitrat
Sülfür	ACE-inhibitörleri	
Teofilin		
Toluen		

İdrar analizi, zehirlenmiş hastalarda hem bazı özgün ilaçların varlığını ortaya koymada hemde alkalizasyon tedavisinin monitorizasyonunda oldukça faydalı basit bir laboratuvar incelemesidir. Malign hipertermiye veya malign nöroleptik sendroma yol açan ajanlar (anestezik ajanlar, antipsikotikler, semptomimetik ajanlar gibi) veya konvulziyona sebep olan tüm ajanlar kas yıkımına yol açarak idrarda myoglobulin artışına yol açmaktadır. Bu durum hastanın crush sendromu sonucu böbrek yetmezliğine gidişinin göstergesidir (12,42).

Elektrokardiyografi (EKG), zehirlenmiş hastaların hem tanısında, hem kardiyak etkilerinin monitorizasyonunda hemde hayati riskin tayininde oldukça önemli değeri olan bir tanı aracıdır. EKG’de ortaya çıkabilecek sık değişiklikler aşağıda irdelenmiştir:

1- Anormal P dalgası: Anormal P dalgası, sinus nodunun otamatisitesini baskılayan ajanlarla (Beta adrenerjik antagonistler, kalsiyum kanal blokerleri gibi) oluşmaktadır.

2- PR mesafesinde uzama: Atriyum içi veya atriyoventriküler (AV) nodal iletimi yavaşlatan tüm ajanlar PR mesafesinde uzamaya yol açmaktadır. Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, dijital ile olan zehirlenmeler PR aralığında uzamaya neden olmaktadır.

3- QRS Kompleksinde genişleme: Antikolinerjik zehirlenmeye yol açan ilaçların tümü ve AV bloğa neden olan ilaçlar QRS kompleksinde genişlemeye yol açarak kardiyak toksisite riskinin arttığını göstermektedir.

4- Anormal ST segmenti: ST segmentinin yer değiştirmesi myokard iskemisi veya infarktüsü işaret eder. Kokain, alfa adrenerjik agonistler veya ergo alkaloidleri gibi vazokonstriksiyona yol açan ilaçlarla zehirlenen hastalar, fokal myokard iskemisi ve infarktüsü gelişmesine özellikle eğilimlidirler.

5- QT Anormalliği: QT süresinin uzaması kardiyak toksisite riskinin arttığını göstermektedir (43).

2.7. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.7.1. Akciğer Grafisi

Meprobamat, metadon, opioidler, organofosfatlar, fenobarbital, propoksifen, fenoksantinler, salisilat grubu ilaçlar, patolojik olarak kapillerlerden kaçağa yol açarak pulmoner ödeme yol açabilmektedir. Bilinç bozukluğuna yol açan tüm ilaçlar, havayolu güvenlik altına alınmamış tüm hastalarda aspirasyon pnömonisine sebep olabilmektedir (42).

2.7.2. Abdominal Grafi

Düz karın grafisi, radyopak hapları, ilaç dolu paketleri veya boya çipleri gibi kurşunlu nesneleri ortaya çıkarabilir. Düz karın grafisinde etken maddenin saptanmaması etken maddenin yutulmadığını ispatlamaz (44).

2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi

Akut mental bozukluğunun tanısının ayırt edilemediği durumlarda mutlaka beynin bilgisayarlı tomografisi tetkik edilmelidir. İlaveten, özellikle metanol ilişkili intrakraniyal kanamaların tespitinde de önemli bir yere sahiptir. Düz radyografiler ve ultrasonla karşılaştırıldığında, bilgisayarlı tomografi ilaç paketlerini tanımlamak için genellikle daha yüksek tanısal duyarlılığa sahiptir (45,46).

2.7.4. Ultrasonografi

Sporadik vaka raporları ve birkaç küçük çalışma, haplar veya ilaç paketleri gibi ekojenik materyalin ultrasonografik olarak tespit edilebileceğini bildirmektedir (45,46).

2.8. TEDAVİ YAKLAŞIMI

Zehirlenmiş tüm hastalarda tedavi mutlaka havayolu, solunum ve dolaşımın stabilizasyonu ile başlamalıdır. Hastalara damar yolu açılmalı, oksijen saturasyonunun pulse oksimetre ile takibi, kardiyak monitorizasyonu sağlanmalıdır. Oksijen saturasyonu %94'ün altında olan hastalara oksijen tedavisi başlanmalıdır (44). Potansiyel kardiyak toksisiteye sahip herhangi bir ilaç veya toksin için 12 derivasyonlu bir elektrokardiyogram ve sürekli kardiyak izleme düşünülmelidir (12). Doz aşımı durumunda nöbetlere neden olan birçok ajan vardır. Toksine bağlı nöbetler, epilepsi hastalarında veya yapısal lezyonu olanlardaki nöbetlerden farklıdır (Tablo 11). Toksin kaynaklı nöbetler, global merkezi sinir sistemi etkilenmesinin sonucudur; genellikle tek bir odakla başlamazlar. Benzodiazepinler, barbitüratlar ve valproik asit, bu ilaçlar global olarak etki ettiğinden toksin kaynaklı nöbetler için birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedaviler olarak düşünülmelidir (49).

Tablo 11. Potansiyel olarak nöbetlere neden olabilecek maddeler (12)

-
- İnsülin ve oral hipoglisemikler
 - Antidepresanlar
 - ör. Trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar ve SNRI'lar
 - Sempatomimetik ajanlar
 - Geri çekilme sendromları
 - örneğin alkol yoksunluğu veya benzodiazepin kesilmesi
 - Metaller
 - Kurşun veya lityum
 - İzoniazid
-

2.8.1. Dekontaminasyon

Hastanın toksisite kaynağından uzaklaştırılması, zehirlenen hastaların tedavisinin temelidir. Bu, dekontaminasyon adı verilen bir işlem olan toksinin vücuttan atılmasını içerir. Maruz kalma yolu, dekontaminasyon yolunu belirleyecektir. Deri maruziyetleri için ilk yönetim, giysilerin çıkarılması ve bol miktarda su ile yıkamadan oluşur (50). Ciltten ve gözden emilme yollarıyla bildirilen

olgular var olmasına rağmen hastaların büyük bir çoğunluğu ağızdan alımlar yoluyla acil servise başvurmaktadır. Zehirin kendisine, alım yoluna ve alımdan sonra geçen süreye bağlı olarak gastrointestinal dekontaminasyona karar verilmelidir. Olguların çoğunluğunda sadece aktif kömür uygulamasından ibaret olmaktadır. Hastanın mental durumu sağlam ve toksik etken alım ihtimali varsa hastalara 1 gr/kg (maksimum doz 50 gr) aktif kömür verilmesi önerilmektedir. Mental durumu havayolunu koruyamayacak kadar bozulmuşsa endotrakeal veya farklı bir yöntemle havayolu güvenliği sağlanana kadar aktif kömür uygulamasından kaçınılmalıdır. Ancak, hastalar sadece aktif kömür verilmek üzere entübe edilmemelidir (44). Gastrik lavaj özellikle alımdan sonra ilk bir saat içinde gelen hastalarda uygulanmalı ve geniş lümenli orogastrik yıkama yöntemi tercih edilmelidir. Gastrik lavaj uygulaması nadiren gereklidir. Gastrik lavaj uygulamasının kusmayı tetikleyeceği ve hastanın mide içeriğinin aspire etmesine neden olabileceği unutulmamalıdır. İlaçların topikal olarak alınması durumlarında eksternal dekontaminasyon gerekli olabilmektedir (44).

2.8.2. Eliminasyon

Eliminasyon, bir toksinin emildikten sonra vücuttan atılması işlemidir. Yöntemler arasında çoklu doz aktif kömür (ÇDAK), idrar alkalinizasyonu ve ekstrakorporeal eliminasyon yer alır. ÇDAK halihazırda sistemik olarak emilmiş bir maddenin eliminasyonunu arttırmak için hastaya birkaç saat boyunca çoklu doz aktif kömür verme işlemidir. Bu, gastrointestinal dekontaminasyon için kullanılan tek doz aktif kömürden farklıdır. Karbamazepin ve teofilin gibi belirli ilaçlar entero-entero veya entero-hepatik siklusa girer. ÇDAK'nın, gastrointestinal sisteme salgılanan ilaçların veya ilaç metabolitlerinin yeniden emilimini durdurmak için gastrointestinal kanalda yeterli aktif kömüre sahip olarak bu süreci durdurduğu düşünülmektedir. ÇDAK için standart bir dozlama rejimi yoktur. Bazı aktif kömür formülasyonları sorbitol içerir. ÇDAK verirken, kömür sorbitol içermemelidir. Sorbitol bileşeni birden fazla dozda verildiğinde sıvı ve elektrolit düzensizliklerine yol açabilir (51). Üriner alkalinizasyon, zayıf asitler olan maddelerin idrarla atılımını artırmak için intravenöz sodyum bikarbonat infüzyonunu tanımlamaktadır. Serum potasyum

düzeyi korunması esastır, çünkü hipokalemi varlığında uygun alkalinizasyon sağlanamaz.

Üriner alkalileştirme en yaygın olarak salisilatla zehirlenmiş hastalarda yapılır, ancak aynı zamanda fenobarbital zehirlenmesinde de işe yarar. Fensiklidin veya amfetaminler gibi zayıf bazlar için idrar asidifikasyonu miyoglobinin ve rabdomiyoliz riski nedeniyle önerilmemektedir (52).

Hemodiyaliz, düşük moleküler ağırlıklı, düşük protein bağlama, küçük dağılım hacimleri ve yüksek suda çözünürlüğe sahip maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar. Hipotansiyonun varlığında kullanımı zora girebilir. Sürekli veno-venöz hemofiltrasyon ve sürekli veno-venöz hemodiyaliz gibi alternatif hemodiyaliz teknikleri, hemodinamik instabiliteye neden olmama avantajlarına sahiptir; bununla birlikte, elimine edilen toksin miktarı değişken olabilir veya toksinin özelliklerine bağlı olarak uzun seanslar gerektirebilir (53,54).

Ekstrakorporeal eliminasyon, neden olan ajan bilinmese bile, derin asit-baz bozukluğu veya elektrolit bozukluğu olan hastalarda düşünülmelidir (12).

2.8.3. İntravenöz Lipid Tedavisi

İntravenöz lipit tedavisi (ILT) günümüzde özellikle lipofilik özellik gösteren ve ciddi kardiyotoksik etkileri olan kalsiyum kanal ve beta bloker ilaçlara bağlı zehirlenmelerde kullanılmaktadır. ILT'nin kardiyotoksisiteyi geri çevirmede üç mekanizmanın varlığından bahsedilmektedir. İlki, kalbin tercih edilen enerji kaynağı olan serbest yağ asitleri formunda bir miyokard enerji substratı sağlar. İkincisi, ILT kalsiyum kanallarındaki trigliserit aktivitesinin bir sonucu olarak miyokard kalsiyumunu artırır. Üçüncüsü ve belki de hüküm süren teori, yağda çözünen ilaçların çıkarılabildiği ve içerilebildiği lipid lavabo modelidir, bu nedenle ilacın dokular üzerinde toksik etki gösterme yeteneğini sınırlar (55).

2.8.4. Antidot Tedavisi

Etkili antidotal ajanların sayısı sınırlıdır ve ayırım gözetmeksizin kullanım için uygun değildir. Tüm ksenobiyotikler potansiyel olarak toksiktir. Antidot tedavisi dikkatlice ve özellikle belirtildiğinde klinik durumlarda kullanılmalıdır. Nalokson dışında, ayırım gözetmeyen antidotal tedavi kullanımı, bilinmeyen bir zehirlenmesi

olan hastada tedavi garantisi sağlamaz. Klinisyen, hastanedeki ve sağlık sistemindeki kullanım endikasyonları ve antidotal tedavinin mevcudiyeti hakkında bilgi sahibi olmalıdır (56). Antidotlar ve endikasyonları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Antidotlar ve endikasyonları (12)

Antidot	Endikasyon
N-asetilsistein	Asetaminofen
Fomepizol	Metanol / etilen glikol
Oksijen / hiperbarik oksijen	Karbon monoksit
Nalokson	Opioidler
Fizositigmin	Antikolinerjikler
Atropin / pralidoksim (2-PAM)	Organofosfatlar
Metilen mavisi	Methemoglobinemia
Hidroksikobalamin	Siyanür
Sodyum nitrit / sodyum tiyosülfat	Siyanür
Deferoksamin	Demir
Dimerkaprol (BAL)	Arsenik
Süksimer (DMSA)	Kurşun ve cıva
Fab fragmanları	Digoksin, kolşisin, krotalidler ve BW
Glucagon	örümcekler
Sodyum bikarbonat	Beta blokerleri
Yüksek doz insülin	Trisiklik antidepresanlar
Oktreotid	Kalsiyum kanal antagonistleri
K vitamini ve protrombin kompleks konsantresi	Sülfonilüreler
Protamin sülfat	Warfarin
Lipid emülsiyon tedavisi Lokal anestezi	Heparin
	Lokal anestezi

2.9. TABURCULUK

Toksik bir madde alımı sonrası acile gelen asemptomatik hastalar, gastrik dekontaminasyon ve aktif kömür uygulaması sonrası ilk 6 saat asemptomatik izlenmeleri durumunda taburcu edilebilirler (57). Geciken zirve etkilerine, aktif metabolitlere sahip olmalarına, uzun süreli salınım özelliklerine sahip olmalarına veya gecikmiş toksisiteye neden olabileceğinden, 24 saat veya daha fazla izleme gerektiren toksinlerin olduğu akılda tutulmalıdır (58).

2.10. LAKTAT VE HİPERLAKTATEMİNİN ETYOLOJİLERİ

Klinik uygulamada laktat seviyeleri genellikle hastalığın ciddiyetinin belirlemede ve terapötik müdahalelere verilen yanıtı ölçmek için kullanılır. Laktatın klinik prognostik bir araç olarak kullanılması ilk olarak 1964 yılında Broder ve Weil tarafından 4 mmol/L’den fazla laktat seviyesinin hastalarda kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gözlemlediklerinde önerilmiştir (59). Yüksek laktat seviyelerine şok,

sepsis, kardiyak arrest, travma, nöbet, iskemi, diyabetik ketoasidoz, tiamin eksikliği, malignite, karaciğer disfonksiyonu, genetik bozukluklar, toksinler ve ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli durumlar neden olabilir (60). Yüksek laktat seviyeleri, sepsis, travma ve kardiyak arrest gibi çeşitli durumlarda artan ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir. Azalmış laktat klirensi, sepsis, kardiyak arrest, travma, yanıklar ve diğer durumlarda artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Laktat seviyesi yükselmiş hastaya yaklaşırken, multifaktöriyel bir etiyoloji olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Laktat yükselmesine neden olabilen ilaçlar ve toksinler: metformin, asetaminofen, linezolid, beta-2 agonistler, propofol, epinefrin, teofilin, etanol, metanol, propilen glikol, kokain, karbonmonoksit, siyanür (60).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HAZIRLIKLAR

Bu retrospektif, kesitsel çalışma 01.10.2017-01.10.2019 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine intihar amaçlı çoklu ilaç alımı ile başvuran hastalar ile yapıldı. Bu çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu 06.11.2019 tarihli ve 600 sayılı onayı alınarak başlanmıştır.

3.2. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışma popülasyonu hastaneye akut ilaç zehirlenmesi tanısı ile gelen hastalardan oluşmaktadır. Başvuran hastaların bilgileri hastane sisteminden International Classification of Diseases (ICD) kodları X44 ve X49 taranarak bulundu. Çalışmadan dışlama kriterleri; dosyalar tarandıktan sonra, başka bir tanı alan hastalar (enfeksiyon, travma vs.), kronik düzey alımı olanlar, tek çeşit ilaç alımı olan, ilaç dışı madde ile zehirlenmeler (bitki, CO vs.), oral yol dışında alımla zehirlenmeler (dermal, intravenöz vs.), gebe hastalar, 18 yaş altı hastalar, başka bir hastane servisi ya da yoğun bakımında takip edilen hastalar, geliş tetkiklerinde laktat çalışılmamış hastalar, verilerine ve ilaç bilgilerine ulaşamayan hastalar ve hastane dışı kardiyak arrestle gelip tanı alan hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- 01.10.2017-01.10.2019 tarihleri arasında hastanemiz yetişkin acil servisine başvurmuş olan hastalar
- ICD-X44 ve X49 tanı kodu ile kayıtlı olan hastalar
- Kayıtlarında ilaç bilgisi ve geliş laktat değeri olan hastalar

Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

- İlaç intoksikasyonu dışında ek tanı alan hastalar (travma, sepsis vb.)
- Oral yol dışında bir yolla ilaç maruziyeti olan hastalar
- İlaç dışında bir intoksikasyonu olan hastalar (CO, mantar vb.)
- Gebeliği mevcut olan ve 18 yaş altı hastalar

- Tedavisine başka bir merkezde devam edilen hastalar
- Kayıtlarında eksiklik olan hastalar
- Acil servise arrest olarak gelen hastalar
- Tek çeşit ilaç alımı olan hastalar

3.3. BİLGİLERİN TOPLANMASI

Dışlama kriterleri ile hastalar elendikten sonra, hasta dosyalarından hastanın demografik verileri (yaş, cinsiyet), hangi ilaçları aldığı ve alınan ilaç miktarları saptandı. Sonrasında hastane bilgi sisteminden hastaların geliş ve çıkış venöz kan gazı laktat düzeyleri ve hastanede kalış süreleri saptandı. Başvuru sonrası ayaktan taburcu edilen hastalar ile yatırılan hastaların hangi servise yatırıldığı ya da yoğun bakıma yatırıldığı bulundu. Hastalar aldığı ilaç bilgilerine göre öncelikle iki ve üç ve üzeri ilaç alımı olarak 2 gruba ayrıldı. Venöz kan gazı ölçümü için AKINLAB Radiometer ABL800 (İstanbul, Türkiye) cihazı kullanıldığı saptandı.

3.3.1. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel karşılaştırmalar istatistiksel yazılım paketi SPSS 25.0 kullanılarak yapıldı. Normal dağılımı kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan değişkenler bağımsız örnek t testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler frekanslar ve yüzde olarak ifade edildi. 0,05'den büyük p değeri anlamlı kabul edildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ SD ve medyan (çeyrekler arası aralık, IQR) olarak ifade edildi. <0.05 p değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 37 (% 29,8) erkek, 87 (% 70,2) kadın olmak üzere 124 hasta dahil edildi. Grup 1 (iki ilaç) ve grup 2 (üç veya daha fazla ilaç) hasta sayısı sırasıyla 43 (% 34,7) ve 81 (% 65,3) idi. Grup 1’de 10 (% 23,3) erkek, 33 (% 76,7) kadın, grup 2’de 27 (% 33,3) erkek ve 54 (% 66,7) kadın vardı. Gruplar arasında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0.304$) (Fischer-Ki kare). Grup 1’deki hastaların hiçbirine hemodiyaliz uygulanmadı ancak ikinci gruptaki 1 (% 1,2) hastaya hemodiyaliz uygulandı. Hemodiyalizlere göre gruplar arasındaki fark anlamlı olarak farklı değildi ($p = 1$) (Fischer Ki-Kare). Birinci grubun yaş ortalaması $29,8 \pm 12,07$ ve bu değer grup 2 için $31,4 \pm 12,31$ idi ($p = 0,497$). İlaç alımından sonra ortalama başvuru zamanı (saat) grup 1 için $2,03 \pm 2,06$ ve grup 2 için $2,08 \pm 2,09$ idi ($p=0,908$). Birinci ve son pH, ilk ve son laktat seviyeleri ve acil serviste kalış süreleri ve grupların karşılaştırması Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. İlk ve son pH, ilk ve son laktat seviyeleri ve acil serviste kalış süreleri ve grupların karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	p
İlk pH	1	7,3881	0,04929	0,679
	2	7,3922	0,05371	
Son pH	1	7,3744	0,03432	0,216
	2	7,3833	0,04399	
İlk laktat (mg/dL)	1	17,5116	13,74144	0,929
	2	17,8025	18,89472	
Son laktat (mg/dL)	1	10,3488	5,76064	0,875
	2	10,6790	13,03057	
Acil serviste kalış süresi (saat)	1	14,3953	20,51613	0,618
	2	12,8025	14,60259	

Acil serviste takip edilen ve taburcu edilen hastaların ortalama ilk laktat seviyeleri ve acil serviste kalış süreleri pozitif korelasyon gösterdi ($p = 0.01$, $r = 0.232$) (Pearson korelasyonu). Aynı korelasyon grup 1’de de belirlendi ($p = 0,012$, $r = 0,378$). Ancak grup 2’de ilk laktat seviyeleri ile acil serviste kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p = 0,125$, $r = 0,172$).

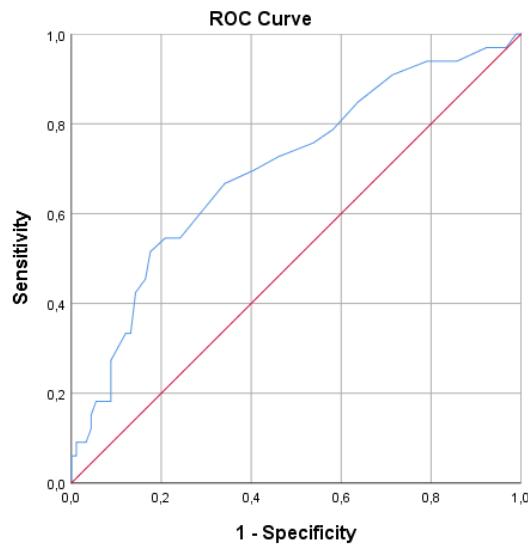
Çalışma gruplarımızın acil serviste ortalama kalış süresi $13,35 \pm 16,82$ (min: 3,00, max: 96,00) saattir. Otuz bir hasta (%25) acil serviste 12 saat ve üzeri kaldı,

hastaların 91'i (%75) 12 saatten fazla kaldı. Ve gruplar arasındaki bu fark, gruplar arasında önemli ölçüde farklıydı.

İlk laktat seviyelerini ve acil serviste kalış sürelerini değerlendirdiğimizde, başlangıç laktat seviyesi ≥ 13.5 mg / dL ise bu hastalar %72 oranında acil serviste 12 saatten fazla kalacaktır. Başlangıç laktat seviyelerine göre acil serviste kalma süresi için duyarlılık ve özgüllük Tablo 14'de verilmiştir ($p = 0.001$, $AUC = 0.699$) (Şekil 2).

Tablo 14. Başlangıç laktat seviyelerine göre acil serviste kalış süresi için duyarlılık ve özgüllük

Laktat konsantrasyonları (mg/dL)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
3,0000	1,000	0,000
4,5000	1,000	0,011
5,5000	0,970	0,033
6,5000	0,970	0,077
7,5000	0,939	0,143
8,5000	0,939	0,209
9,5000	0,909	0,286
10,5000	0,848	0,363
11,5000	0,788	0,418
12,5000	0,758	0,462
13,5000	0,727	0,538
14,5000	0,697	0,593
15,5000	0,667	0,659
16,5000	0,545	0,758
17,5000	0,545	0,791
18,5000	0,515	0,824

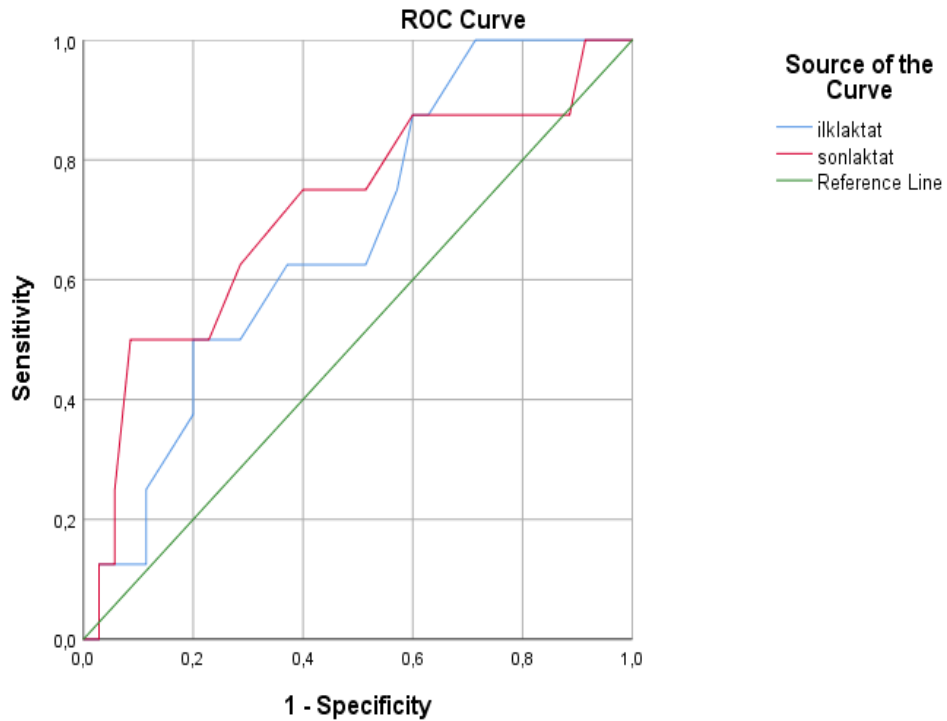


Şekil 2. İlk serum laktat seviyeleri ve acil serviste kalma süresi için ROC Eğrisi

22 (% 17,7) hastanın serum laktat düzeyleri artmış, 10 (% 8,06) hastada değişmemiş, 92 (% 74,24) hastada azalmıştır. Birinci gruptaki sekiz hasta (% 18,60), ikinci grubun 35'i (% 43,20) acil serviste 12 saatten fazla kaldı. Duyarlılık ve özgüllük ve 12 saatlik takibe göre birinci grubun son laktat düzeyleri Tablo 15'te verilmiştir. Son laktat düzeyleri $\geq 10,5$ mg / dL olan hastalar acil serviste 12 saatten fazla kaldı (duyarlılık =%62, özgüllük = %71) (Şekil 3).

Tablo 15. İlk grubun son laktat düzeylerinin 12 saatlik takibe göre duyarlılığı ve özgüllüğü

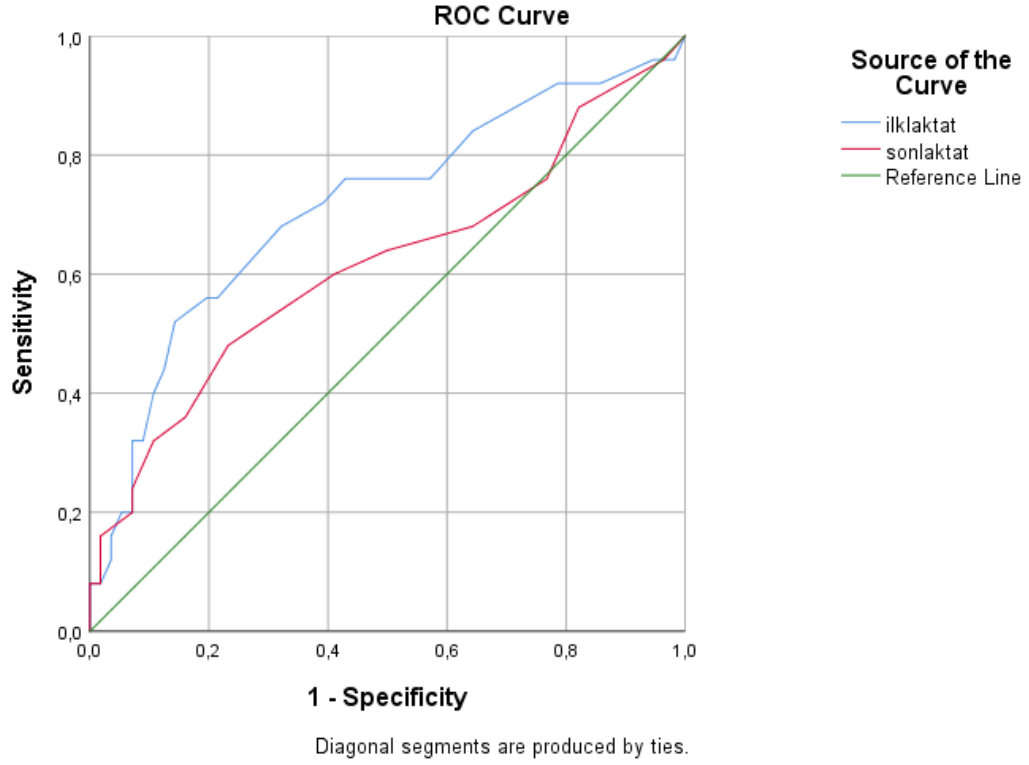
Laktat düzeyleri (mg/dl)	Duyarlılık	Özgüllük
4,500	1,000	0,086
5,500	0,875	0,114
6,500	0,875	0,229
7,500	0,875	0,400
8,500	0,750	0,486
9,500	0,750	0,600
10,500	0,625	0,714
11,500	0,500	0,771
13,000	0,500	0,857
15,000	0,500	0,914
16,500	0,250	0,943
18,500	0,125	0,943



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 3. Duyarlılık ve özgüllük için ROC eğrisi 12 saatlik takibe göre birinci grubun son laktat seviyeleri

İkinci gruptaki yirmi beş (% 30,86) hasta acil serviste 12 saat kaldı ve ortalama başlangıç serum laktat seviyeleri anlamlı olarak ilişkiliydi ($p = 0,02$, $AUC = 0,71$). Ancak son laktat seviyeleri ilişkili değildi ($P = 0,098$, $AUC = 0,61$) (Şekil 4).



Şekil 4. Acil serviste 12 saatten uzun kalmaya göre ortalama başlangıç ve son serum laktat seviyeleri için ROC Eğrisi

İlk serum laktat düzeylerine göre ikinci grup için acil serviste 12 saat kalmanın duyarlılığı ve özgüllüğü Tablo 16’da verilmiştir. Bu değerler, bu grubun son laktat seviyeleri için değerli değildir.

Tablo 16. İkinci grupta acil serviste 12 saatten fazla kalanlar için başlangıç serum laktat seviyelerine göre duyarlılığı ve özgüllüğü

Başlangıç laktatı	Duyarlılık	Özgüllük
5,500	0,960	0,018
6,500	0,960	0,054
7,500	0,920	0,143
8,500	0,920	0,214
9,500	0,880	0,286
10,500	0,840	0,357
11,500	0,760	0,429
12,500	0,760	0,482
13,500	0,760	0,571
14,500	0,720	0,607

Tablo 16'nın devamı

15,500	0,680	0,679
16,500	0,560	0,786
17,500	0,560	0,804
18,500	0,520	0,857
19,500	0,440	0,875
20,500	0,400	0,893
21,500	0,320	0,911
22,500	0,320	0,929

İlk grup, kalma süresi ve başlangıç laktat seviyelerine göre değerlendirildi. Hastaların ortalama başlangıç laktat seviyeleri 12 saatten az kalan ve 12 saatten uzun kalanlarda önemli ölçüde farklı değildi ($p = 0,194$). İkinci gruptaki bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıydı ve ikinci gruptaki hastaların 12 saatten fazla kaldığı ortalama laktat seviyeleri daha düşüktü.

5. TARTIŞMA

Çoklu ilaç zehirlenmesi, tüm dünyada acil servis başvurusunun yaygın bir nedenidir. Tek ilaç yönetimi, çoklu ilaç toksisitesinden çok daha basittir. Algoritmalar her bir farmakolojik ajan için bilinir ve bu hastaların takibi açıktır. Ancak çoklu ilaç zehirlenmesi, tek ilaç zehirlenmesinden çok daha fazlasını sunar. Ancak literatürde daha düşük oranlar bildirilmiştir (61). Lionte ve arkadaşları, zehirlenen hastaların% 30'undan fazlasının çoklu ilaç kullandığını bildirdi (62).

Çalışmamızda beklendiği gibi hastaların çoğu kadın (%70,2) ve genç hastalardan oluşmaktaydı (63). Tam tersine, Brillo-Putze'nin 419 zehirlenme vakasını değerlendirdiği çalışmasında erkek hasta sayısı kadınlardan çok daha fazlaydı (64). Benzer şekilde, literatürde de belirtildiği gibi zehirlenme vakalarının çoğu genç hastalardır ve çalışma grubumuzun yaş ortalaması yaklaşık 30'dur (64,65).

Yüksek serum laktat seviyesi, doku hipoksisi ile ortaya çıkar ve acil klinisyenler için hızlı ve yararlı bir prediktör olarak bilinir. Yüksek başlangıç serum laktat seviyeleri, kötü prognoz, yüksek YBÜ yatış oranları ve mortalite ile ilişkilidir. Son zamanlarda sepsis, travma ve zehirlenme hastalarında laktat seviyeleri hakkındaki bilgilerimiz, hastanın prognozunu ve yönetim stratejisini tahmin etmemize yardımcı oluyor (66-71).

Geniş bir geriatrik vaka serisinde (1987 hasta) serum laktat düzeyi rutin yaşamsal belirtilere bir alternatif olarak önerilmiş ve yüksek düzeyler yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (67).

Çalışmamızda, çalışma gruplarının ortalama başlangıç serum laktat seviyeleri 17.51 ve 17.80 mg/dL olup, hastanede yatan hastalarda, taburcu olanlara göre daha yüksek serum laktat seviyeleri belirledik. Serum laktat düzeyleri de hastanede kalış süresiyle ilişkiliydi. Cheug ve arkadaşları, hastaların ortalama başlangıç serum laktat düzeylerinin 41,6 mg/dL olduğunu ve ilaç zehirlenmesinden ölen hastalarda bu değerin 106,2 mg/dL olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle serum laktat seviyesi ilaç zehirlenmesi için iyi bir belirleyici olarak kullanılabilir (68). Tek ilaç zehirlenmesi çalışmasında Megarbane ve arkadaşları, serum laktat düzeylerinin beta bloker zehirlenmesinde mortaliteyi tahmin edemediğini bildirmişlerdir (71).

Serum laktat seviyesi ayrıca karbonmonoksit zehirlenmesinde COHb seviyeleri ile ilişkilidir. Ayrıca hastaneye yatış ve risk sınıflandırması için bir belirleyici olarak da kullanılabilir (70).

Çoklu ilaç zehirlenmesi yönetiminin klinisyenler için kafa karıştırıcı olduğundan, ölüm sonrası yapılan bir çalışmada, çoklu ilaç zehirlenmesinde toksin düzeylerinin kanda daha düşük olduğu bildirilmiştir (68). Çünkü hasta tek ilaç alacaksa aynı çeşit ilaçtan çok fazla alıyor, ancak çoklu ilaç zehirlenmesinde bu kadar çok ilaç almak zordur.

İki hasta grubunun laktat düzeylerini karşılaştırdık (iki ilaç / üç veya daha fazla çeşit ilaç). Bildiğimiz kadarıyla bu, çoklu ilaç zehirlenmesinde serum laktat değerlendirmesinin ilaç çeşidi sayısına göre karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. İlk ve son ortalama laktat seviyeleri, çalışma gruplarımız arasında anlamlı olarak farklı değildi. Başvuru laktat düzeyleri birinci grupta acil serviste kalış süresi ile ilişkili iken grup iki ile ilişkili değildi. Benzer şekilde bu durum da yukarıdaki gibi açıklanabilir. Alınan ilaç çeşidi arttıkça ilaç başına düşen alınan preparat miktarı azalır.

Ayrıca, başlangıç serum laktat seviyeleri 13,5 mg/dL olan hastaların acil serviste 12 saatten fazla kalacağını belirledik. Acil servis kalabalıklığı düşünüldüğünde, çoklu ilaçla zehirlenen hastaların başlangıçtaki laktat seviyeleri yatak ve alan planlaması için bir rehber olabilir.

Kliniğimizde acil servisimizde zehirlenen hastaları neredeyse tamamını takip ediyoruz (çoklu ilaç zehirlenmesi için % 92). Ancak bu hastaneye yatış oranı geniş bir aralıkta (% 5,1 - % 64) değişmektedir (72,73). Hastanede yatış oranlarının yüksek olması başvuru yapılan hastanenin üst basamak hastane olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamıza benzer şekilde, Güven ve arkadaşları daha düşük (% 7,8) YBÜ hastaneye yatış oranı bildirmişlerdir (73).

Çalışmamızda, her iki grubun ortalama başlangıç serum laktat düzeylerinin acil serviste kalış süresi ile pozitif yönde ilişkili olduğunu belirledik. Birinci grup için aynı korelasyon belirlendi.

İlk grup, acil serviste kalma süresi ve başlangıç laktat seviyelerine göre değerlendirildi. Hastaların ortalama başlangıç laktat seviyeleri 12 saatten kısa ve uzun kalanlarda önemli ölçüde farklı değildi. İkinci gruptaki bu karşılaştırma

istatistiksel olarak anlamlıydı ve ikinci gruptaki hastaların 12 saatten fazla kalanların ortalama laktat seviyeleri daha düşüktü.

İlaç türü ortaya çıktığında, düşük laktat seviyeleri taburculukta yardımcı olabilir.

5.1. KISITLILIKLAR

Çalışma grubumuzda ölen hasta olmadığı için laktat ve mortalite ilişkisini değerlendiremedik.



6. SONUÇ

Çalışmamız, iki ilaçlı ve üç ve üzeri ilaç zehirlenmesini karşılaştıran ilk laktat araştırmasıdır. Sonuç olarak, başlangıç serum laktat seviyeleri acil serviste kalma süresi ile ilişkilidir. Seri laktat ölçümü, acil serviste gözlem süresi ve taburcu olma kararı için yardımcı olabilir. Acil servislerin kalabalıklığı düşünüldüğünde, venöz kanda laktat gibi kolay ulaşılabilen belirteçler, yönetimin planlanmasında yardımcı olabilir. Çoklu ilaç alımlarında seri laktat takibiyle ilgili çok merkezli kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. **Lindqvist E, Edman G, Hollenberg J, Nordberg P, Ösby U, Forsberg S.** Intensive care admissions due to poisoning. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. **2017**; 61(10), 1296-1304.
2. **Blohm E, Lai J, Neavyn M.** Drug-induced hyperlactatemia. *Clinical Toxicology*, **2017**; 55(8):869-878.
3. **Langman LJ, Kapur BM.** Toxicology: then and now. *Clin Biochem*. **2006**; 39:498-510.
4. **Tunçok Y.** Toksikoloji Tanımı ve Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, **2003**; 1:1-5.
5. **Akoğlu H.** Toksikoloji Tarihçesi. Editör Doç.Dr. Salim Satar. Acilde Klinik Toksikoloji. Nobel Kitabevi. Adana. **2009**; 3-16.
6. **Sandilands EA, Bateman DN.** The epidemiology of poisoning. *Medicine*, **2016**; 44(2):76-79.
7. **Fernando R, Fernando DN.** Childhood poisoning in Sri Lanka. *Indian Journal of Pediatrics*. **1997**; 64(4):457-60.
8. **Özcan N, İkinçioğulları D.** Ulusal zehir danışma merkezi 2008 yılı çalışma raporu özeti. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, **2009**; 66:29-58.
9. **Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, et al.** 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. *Clinical Toxicology*, **2019**; 57(12):1220-1413.
10. Türkiye İstatistikler Kurumu web site. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083. Erişim tarihi: 14.06.2020
11. **Goldfrank LR, Prosser JM. (2009).** Zehirlenen Hastaya Yaklaşım. Editör Doç.Dr. Salim Satar. Acilde Klinik Toksikoloji. Nobel Kitabevi. Adana. **2009**; 67-74.
12. **Thompson TM, Theobald J, Lu J, et al.** The general approach to the poisoned patient. *Dis Mon*, **2014**; 60(11):509-524.
13. **Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ.** The approach to the patient with the unknown overdose. *Emerg Med Clin North Am*. **2007**; 25(2):249-281.
14. **Hack JB, Hoffman RS.** General Management of Poisoned Patients. Emergency Medicine. Tintinalli J E.7th ed. New York:Mc Graw-Hill Comp, **2011**:1187-1193.

15. **Kekeç Z.** Zehirlenme olgularına acil yaklaşım. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, **2008**; 12(2):81-88.
16. **Linden CH, Burns JM.** Poisoning and drug overdosage. The 16th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine'de. Ed. Harrison TR. 16. baskı. USA, McGraw-Hill, **2006**:2581-93.
17. **Eray O, Tunçok Y.** Zehirlenen hastaya yaklaşım: akut zehirlenmelerde hastaya acil yaklaşımda yenilikler. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology Special Topics*, **2003**; 1(1):36-40.
18. **Meehan TJ.** 'Zehirlenmiş Hastaya Yaklaşım'. çev. Dr. Serhat Ömerciklioğlu. Rosen Acil Tıp Kavramlar ve Klinik Uygulama. ed. Ron M. Walls. İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Yayınevi, **2019**: 1813-1822.
19. **Hayes BD, Martinez JP, Barrueto F.** Drug-induced hyperthermic syndromes: part I. Hyperthermia in overdose. *Emerg Med Clin North Am.* **2013**; 31(4):1019-1033.
20. **Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M, et al.** Hypothermia associated with antipsychotic drug use: a clinical case series and review of current literature. *J Clin Pharmacol.* **2012**; 52(7):1090-1097.
21. **Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, et al.** Initial evaluation of the patient: Vital signs and toxic syndromes. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9.Ed. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, et al. Editors. McGraw-Hill. **2011**.
22. **Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE.** Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* **2010**; 28(3):663-682.
23. **Tunçok Y, Kalyoncu Nİ, Beyazova U., ve ark.** T.C Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberi. 2. Baskı, Ankara: Yücel Ofset Matbaacılık Tic. Ltd. Şti. **2007**.
24. **Serra A, Leigh RJ.** Diagnostic value of nystagmus: spontaneous and induced ocular oscillations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2002**; 73(6):615-618.
25. **Boyer EW, Shannon M.** The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* **2005**; 352(11):1112-1120.
26. **Bhunuşali MF, Tuite PJ.** The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin.* **2004**; 22(2):389-411.
27. **Deik A, Saunders-Pullman R, Luciano MS.** Substance abuse and movement disorders: complex interactions and comorbidities. *Curr Drug Abuse Rev.* **2012**; 5(3):243-253.

28. **Ruha A, Levine M.** Central nervous system toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* **2014**; 32(1):205-221.
29. **Schneir AB, Offerman SR, Clark RF.** Poisoning from the application of a scrotal transdermal fentanyl patch. *Clin Toxicol.* **2001**; 39(5):487-488.
30. **Cone TE.** Diagnosis and treatment: some disease, syndromes, and conditions associated with an unusual odor. *Pediatrics.* **1968**; 41(5):993-995.
31. **Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC.** Adult toxicology in critical care: part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest.* **2003**; 123(2):577-592.
32. **Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, Landi F.** Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clinical and Experimental Research*, **2015**; 28(1):25-35.
33. **Leveau P.** Intoxications aiguës par des produits phytosanitaires chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, **2016**; 23(7):775-780.
34. **Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM.** Here today, gone tomorrow ...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol*, **2012**; 8(1):15-32.
35. **Finkle BS, McCloskey KL, Goodman LS.** Diazepam and drug-associated deaths. A survey in the United States and Canada. *JAMA*, **1979**; 242:429-34.
36. **Greenblatt DJ, Allen MD, Noel BJ, et al.** Acute overdosage with benzodiazepine derivatives. *Clin Pharmacol Ther*, **1977**; 21:497-514.
37. **Mann J.** Murder, magic and medicine. Oxford, England: Oxford University Press, **1995**.
38. **Sneader W.** The discovery of heroin. *The Lancet*, **1998**; 352(91):1697-1699.
39. **Buajordet I, Naess AC, Jacobsen D, et al.** Adverse events after naloxone treatment of episodes of suspected acute opioid overdose. *Eur J Emerg Med*, **2004**; 11:19-23.
40. **Moeller KE, Lee KC, Kissack JC.** Urine drug screening: practical guide for physicians. *Mayo Clin Proc*, **2008**; 83(1):66-76.
41. **Rentsch KM.** Laboratory diagnostics in acute poisoning: critical overview. *Clin Chem Lab Med* **2010**; 48:1381-1387.
42. **Avcı A.** Klinik Toksikolojide Laboratuvar. Editör Doç.Dr. Salim Satar. Acilde Klinik Toksikoloji. Nobel Kitabevi. Adana. **2009**:75-87.

43. **Clancy C.** Initial evaluation of the patient: Electrophysiologic and Electrocardiographic Principles. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9.Ed. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, et al. Editors. McGraw-Hill. **2011**.
44. **Avcı A, Satar S.** Kritik bakımda zehirlenen hastaya genel yaklaşım. Karcıoğlu Ö, editör. Kritik Hasta Yönetiminde Güncel Gelişmeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, **2020**:100-8.
45. **Hahn IH, Hoffman RS, Nelson IS.** Contrast CT scan fails to detect the last heroin packet. *J Emerg Med.* **2004**; 27(3):279-83.
46. **Shahnazi M, Sanei TM, Pourghorban R.** Body packing and its radiologic manifestations: A review article. *Iran j Radiol.* **2011**; 8(4):205-10.
47. **Chung CH, Fung WT.** Detection of gastric drug packet by ultrasound scanning. *Eur j Emerg Med.* **2006**; 13(5):302-3.
48. **Nordt SP, Campbell C, Medak A, Tomaszewski C, Clark RF.** Ultrasound visualization of ingested tablets: a pilot study. *Pharmacotherapy.* **2011**; 31(3):273-6.
49. **Wills B, Erickson T.** Drug- and toxin-associated seizures. *Med Clin North Am.* **2005**; 89(6):1297-1321.
50. **Burgess JL, Kirk M, Borron SW, Cisek J.** Emergency department hazardous materials protocol for contaminated patients. *Ann Emerg Med.* **1999**; 34(2):205-212.
51. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* **1999**; 37(6):731-751.
52. **Patel R, Connor G.** A review of thirty cases of rhabdomyolysis-associated acute renal failure among phencyclidine users. *J Toxicol Clin Toxicol.* **1985**; 23(7-8):547-556.
53. **Weigand TJ, Margaretten M, Olson KR.** Massive acetaminophen ingestion with early metabolic acidosis and coma: treatment with IV nAc and continuous venovenous hemodiafiltration. *Clin Toxicol.* **2010**; 48(2):156- 9.
54. **Askenazi DJ, Goldstein SL, Chang IF, Elenberg E, Feig DL.** Management of a severe carbamazepine overdose using albumin-enhanced continuous venovenous hemodialysis. *Pediatrics.* **2004**; 113(2):406-9.
55. **David HJ, Meghan BS, Lindsay F, Alex FM.** Toxin-Induced Cardiovascular Failure. *Emerg med Clin Am.* **2014**; 32:79-102.
56. **Marreffe JM, Cohen V, Howland MA.** Antidotes for toxicological emergencies: a practical review. *Am J Health Syst Pharm.* **2012**; 69(3):199-212.

57. **Hollander JE, McCracken G, Johnson S, Valentine SM, Shih RD.** Emergency department observation of poisoned patients: How long is necessary? *Acad Emerg Med.* **1999**; 6(9):887-94.
58. **Bosse GM, Matyunas NJ.** Delayed toxidromes. *J Emerg Med.* **1999**; 17(4):679-690.
59. **Broder G, Weil MH.** Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science.* **1964**; 143(3613): 1457-1459.
60. **Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW.** Etiology and Therapeutic Approach to Elevated Lactate Levels. *Mayo Clinic Proceedings*, **2013**; 88(10):1127-1140.
61. **Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Kulberg AG.** General management of the poisoned or overdosed patient. In: Toxicologic Emergencies. Eds. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Kulberg AG. 3rd ed. Appleton-Century-Crofts. Connecticut, USA, **1986**:5-28.
62. **Lionte C, Sorodoc V, Tuchilus C, Cimpoiu D, Jaba E.** Biomarkers, lactate, and clinical scores as outcome predictors in systemic poisons exposures. *Human & Experimental Toxicology*, **2017**; 36(7):651-662.
63. **Fuller GN, Rea AJ, Payne JF, Lant AF.** Parasuicide in central London 1984-1988. *J R Soc Med*, **1989**; 82:653-656.
64. **Burillo-Putze, et al.** Acute intoxication in emergency departments of Spain. *European Journal of Emergency Medicine*, **2003**; 10:101-104.
65. **O'Donovan FC, Owens J, Tracey JA.** Self poisoning: admission to intensive care over a one year period. *Ir Med J*, **1993**; 86:64-65.
66. **Mankis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL.** Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med*, **1995**; 13:619-22.
67. **Callaway DW, Shapiro NI, Donnino MW, Baker C, Rosen CL.** Serum lactate and base deficit as predictors of mortality in normotensive elderly blunt trauma patients. *J Trauma*, **2009**; 66:1040-1044.
68. **Cheung R, et. al.** Prognostic Utility of Initial Lactate in Patients With Acute Drug Overdose: A Validation Cohort. *Ann Emerg Med.* **2018**; 72:16-23.
69. **Shapiro, Nathan I, et al.** Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of Emergency Medicine*, **2005**; 45(5):524-528.

70. **Cervellin G, Comelli I, Rastelli G, et al.** Initial blood lactate correlates with carboxyhemoglobin and clinical severity in carbon monoxide poisoned patients. *Clin Biochem*, **2014**; 47:298-301.
71. **Megarbane B, Deye N, Malissin I, et al.** Usefulness of the serum lactate concentration for predicting mortality in acute beta-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*, **2010**; 48:974-978.
72. **Jones AW, Holmgren A, Ahlner J.** Post-mortem concentrations of drugs determined in femoral blood in single-drug fatalities compared with multi-drug poisoning deaths. *Forensic Sci Int*. **2016**; 267:96-103.
73. **Buchanan WJ.** A year of intentional self poisoning in Christchurch. *N Z Med J* 1991; 104 (923): 470-72.

