

SALİSİLAT ZEHİRLENMELERİ

Hüseyin ACAR¹

Giriş

Salisilat bilinen en eski analjezik ve antipiretik ilaçlardan biridir. Salisilatın kullanımı M.Ö. 400' lü yıllara dayanmaktadır. İlk olarak salisin içeren söğüt kabuğu ve söğüt yaprakları ateşi düşürmek için kullanılmıştır. 1899' da ise asetilsalisilik asit elde edilerek aspirin ismiyle piyasaya sürülmüş ve dünya çapında en yaygın kullanılan ilaçlardan biri haline gelmiştir (1). Analjezik ve antipiretik etkilerinin yanı sıra salisilat; antienflamatuar ve antiplatelet olarak da oldukça yaygın şekilde kullanılmaktadır (2). Salisilat zehirlenmesi sık görülen ve öldürücü zehirlenmeler arasındadır. Her ne kadar son yıllarda aspirin yerine kullanılabilen NSAİİ ve asetaminofen gibi ilaçların yaygınlaşması nedeniyle toksisitesinde azalma görülse de aspirinin reçetesiz satılabilmesi ve kronik kullanımlarda daha düşük dozda zehirlenmeye yol açabilmesi gibi özellikleri nedeniyle halen zehirlenmeler açısından dikkat edilmesi gereken bir ilaçtır (1). Salisilatların; aspirin olarak bilinen asetilsalisilik asit haricinde topikal bir keratolitik ajan ve siğil ilacı olarak kullanılan salisilik asit ve analjezik etkisi için topikal olarak kullanılan ve kekik üzümü yağı olarak bilinen metil salisilat gibi farklı formları da bulunmaktadır (3). Görüldüğü gibi salisilat kullanımının sadece oral yoldan olmayıp ayrıca topikal kullanımının da mevcut olması zehirlenme açısından bu ilacı daha da riskli hale getirmektedir.

Absorbsiyon ve Eliminasyon

İki tür salisilik asit esteri vardır: aspirin gibi fenolik esterler ve metil salisilat, fenil salisilat ve glikozalisilat dahil karboksilik asit esterler. Salisilat metaboliz-

¹ Uzm. Dr. Hüseyin ACAR, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Bölümü dracar@hotmail.com

Tablo 2. Salisilat Zehirlenmesinde Hemodiyaliz Endikasyonları

Bilinç değişikliği
Salisilat zehirlenmesine sekonder pulmoner ödem ya da hastanın oksijen ihtiyacı olması
Beyin ödemi
Akut ya da kronik Böbrek yetmezliği Yetişkinde kreatinin düzeyinin 2 mg/dl üzerinde olması Yaşlılarda ve düşük kas kütlelerine sahip hastalarda kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl üzerinde olması Hesaplanan glomerüler filtrasyon hızınının 45 ml/dk altında olması
Sodyum bikarbonat verilmesini engelleyecek miktarda sıvı yükü fazlalığı
Akut zehirlenmede serum salisilat düzeyindeki ciddi yükseklik Normal böbrek fonksiyonu varlığında 90 mg/dl ve üzeri Bozulmuş böbrek fonksiyonu varlığında 80 mg/dl ve üzeri
Ciddi asidemi: sistemik pH ≤ 7.20
Agresif ve uygun destek tedaviye rağmen hastanın kliniğinin bozulması

KAYNAKLAR

1. Flomenbaum NE.(2010) Chapter 35 Salicylates in Goldfrank's Toxicologic Emergencies(9th Edition.,pp.508-519.) Mcgraw-hill. ISBN 0071605932, 9780071605939.
2. Pearlman BL, Gambhir R. Salicylate intoxication: a clinical review. Postgrad Med. 2009;121(4):162-8. doi: 10.3810/pgm.2009.07.2041.
3. Palmer BF, Clegg DJ. Salicylate Toxicity. N Engl J Med. 2020;382(26):2544-2555. doi:10.1056/NEJMra2010852. PMID: 32579814.
4. Davison C. Salicylate metabolism in man. Ann N Y Acad Sci. 1971;179:249-68. doi: 10.1111/j.1749-6632.1971.tb46905.x.
5. Hogben CAM, Schanker LS, Jocco DJ, et al. Absorption of drugs from the stomach. II: the human. J Pharmacol Exp Ther. 1957;120:540-545.
6. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA.(2006). Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, (11th ed.,pp.671-715) New York: McGraw-Hill.
7. Levy G. Clinical pharmacokinetics of aspirin. Pediatrics 1978; 62: Suppl: 867-72.
8. Yü TF, Gutman AB. Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man. J Clin Invest 1959; 38: 1298-315.
9. Pillinger MH, Capodici C, Rosenthal P, et al. Modes of action of aspirin-like drugs: salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion. Proc Natl

- Acad Sci U S A* 1998; 95:14540.
10. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J* 2002; 19: 206-9.
 11. Levy G. Pharmacokinetics of salicylate elimination in man. *J Pharm Sci* 1965; 54: 959-67.
 12. Hill JB. Salicylate intoxication. *N Engl J Med* 1973; 288:1110.
 13. Thisted B, Krantz T, Strøm J, et al. Acute salicylate self-poisoning in 177 consecutive patients treated in ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31:312.
 14. Rauschka H, Aboul-Enein F, Bauer J, et al. Acute cerebral white matter damage in lethal salicylate intoxication. *Neurotoxicology* 2007; 28:33.
 15. Miyahara JT, Karler R. Effect of salicylate on oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments. *Biochem J* . 1965;97:194-198.
 16. Thurston JH, Pollock PG, Warren SK, et al. Reduced brain glucose with normal plasma glucose in salicylate poisoning. *J Clin Invest* 1970; 49:2139.
 17. Liu P, Qin D, Huang X, et al. Neurotoxicity of sodium salicylate to the spiral ganglion neurons: GABAA receptor regulates NMDA receptor by Fyn-dependent phosphorylation. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. 2019;205(4):469-479. doi: 10.1007/s00359-019-01339-z.
 18. Glisson JK, Vesa TS, Bowling MR. Current management of salicylate-induced pulmonary edema. *South Med J*. 2011;104(3):225-32. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318205e548.
 19. Walters JS, Woodring JH, Stelling CB, et al. Salicylate-induced pulmonary edema. *Radiology* 1983; 146:289.
 20. Yuklyeva N, Chaudhary A, Gorantla R, et al. Salicylate-induced pulmonary edema--a near-miss diagnosis. *Am J Emerg Med*. 2014;32(5):490.e5-6. doi: 10.1016/j.ajem.2013.11.021.
 21. Scarpignato C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: how do they damage gastroduodenal mucosa? *Dig Dis*. 1995;13(suppl 1):9-39.
 22. D'Agati V. Does aspirin cause acute or chronic renal failure in experimental animals and in humans? *Am J Kidney Dis*. 1996;28(1 suppl 1):24-29.
 23. Wortzman DJ, Grunfeld A. Delayed absorption following enteric-coated aspirin overdose. *Ann Emerg Med* 1987;16:434-436.
 24. Rivera W, Kleinschmidt KC, Velez LI, et al. Delayed salicylate toxicity at 35 hours without early manifestations following a single salicylate ingestion. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1186.
 25. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, et al. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med* 2015; 66:165.
 26. Alvan G, Bergman V, Gustafsson L. High unbound fraction of salicylate in plasma during intoxication. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11:625-626.
 27. Boyer EW, Weibrecht KW. Salicylate (aspirin) poisoning in adults. In: UpToDate, Traub SJ (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 04, 2021.).

28. Proudfoot AT. Toxicity of salicylates. *Am J Med.* 1983;14:75(5A): 99–103.
29. Greenberg MI, Hendrickson RG, Hofman M. Deleterious effects of endotracheal intubation in salicylate poisoning. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 583-584.
30. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 1-26.
31. Sweeney KR, Chapron DJ, Brandt JL et al. Toxic interaction between acetazolamide and salicylate: case reports and a pharmacokinetic explanation. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 518-524.
32. Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM et al. The renal H⁺-K⁺-ATPases: physiology, regulation, and structure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(1):F12-21. doi: 10.1152/ajprenal.90723.2008.
33. King JD, Kern MH, Jaar BG. Extracorporeal Removal of Poisons and Toxins. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(9):1408-1415. doi: 10.2215/CJN.02560319.
34. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, et al. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med* 2015; 66:165.
35. Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM. Alkalinization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patient. *Clin Nephrol.* 1998;50(3):178–183.