

Non-Steroid Anti-İnflamatuvar ilaç kullanımına bağlı multiorgan yetmezliği: Olgu sunumu

Multiorgan failure due to Non-Steroidal Anti-Inflammatory drug use: A case report

Mehmet Selim Mamiş¹, Ahmet Uyanıkoğlu²

¹Pervari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanı, Siirt, Türkiye
²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

İletişim: Mehmet Selim Mamiş

Pervari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanı, Siirt, Türkiye
e-mail: dr.mehmetsemim@outlook.com

Gönderim Tarihi: 06 Nisan 2023, **Kabul Tarihi:** 09 Ağustos 2023

ORCID ID: MSM 0000-0003-0245-3321
AU 0000-0003-4881-5244

ÖZET

Bu olgu sunumunda acil servise bilinç bulanıklığı ile başvuran, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımına bağlı multiorgan yetmezliği gelişen hastayı sunmayı amaçladık. Acil servise 32 yaşında erkek hasta uykuya meyil ve bilinç bulanıklığı şikâyeti ile getirildi. Bilinen kronik herhangi bir hastalığının olmadığı, alkol kullanım ve madde bağımlılığı hikayesinin olmadığı söylendi. Hasta yakınlarından alınan anamnezde son 1 yıldır diş ağrıları için düzensiz ve kontrolsüz şekilde naproksen + kodein (550 mg / 30 mg) içeren tablet ilaç kullandığı öğrenildi. Genelde günde 1-4 tablet arasında kullanmak üzere, en son acil servisimize başvurduğu gün 3 tablet kullandığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, uykuya meyilli ve letarjik, konuşma bozukluğu, terleme, pupillerinde bilateral miyozis saptandı. Oda havasında oksijen saturasyonu (SaO₂) 89'lara kadar düşüp nazal oksijen desteği ile SaO₂ >96 olması dışındaki vitalleri stabildi. Bakılan laboratuvar sonuçlarında 10 katı geçen transaminaz yüksekliği ve protrombin zamanında uzama saptanan hasta, akut karaciğer yetmezliği ön tanısı ile hastanenin yoğun bakım ünitesinde tedavi ve takibine devam edildi. Acil servise bilinç bulanıklığı ile hastaneye başvuran, herhangi bir komorbid hastalığı olmayan ve özellikle genç hastalarda ilaç kullanımının sorgulanması unutulmamalıdır. Karaciğer yetmezliği tespit edilen bu hastalarda, nakil yapılabilecek durumların gözden kaçmaması gerekir. Transplantasyon endikasyonu olması durumunda, organ nakillerinin yapıldığı merkezlerde tedavi ve takipleri yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Acil servis, tiamin eksikliği, Wernicke ensefalopatisi

SUMMARY

In this case report, we aimed to present a patient who presented to the emergency department with confusion and developed multiorgan failure due to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A 32-year-old male patient was brought to the emergency department with complaints of drowsiness and confusion. It was said that he did not have any known chronic disease and had no history of alcohol use or substance abuse. In the anamnesis taken from the relatives of the patient, it was learned that he had been using tablets containing naproxen + codeine (550 mg / 30 mg) irregularly and uncontrollably for the last 1 year for toothache. It was learned that he used 3 tablets on the last day he applied to our emergency service, generally between 1-4 tablets per day. On physical examination, her general condition was moderate, she was conscious, sleepy and lethargic, speech disorder, sweating, and bilateral miosis in her pupils were found. Her vitals were stable, except that the oxygen saturation (SaO₂) in room air decreased to 89 and SaO₂ was > 96 with nasal oxygen support. In the laboratory results, the transaminase elevation exceeding 10 times and prothrombin time prolongation were detected. The patient was treated and followed up in the intensive care unit of the hospital with a preliminary diagnosis of acute liver failure. The patient was treated and followed up in the intensive care unit of the hospital with a preliminary diagnosis of acute liver failure. It should not be forgotten that the use of drugs should be questioned in patients who apply to the emergency department with clouding of consciousness, do not have any comorbid diseases, and especially in young patients. In these patients with hepatic insufficiency, the situations in which transplantation can be performed should not be overlooked. In case of transplantation indication, treatment and follow-up should be done in centers where organ transplantation is performed.

Keywords: Naproxen and codeine, hepatotoxicity, multiorgan failure, liver transplantation

GİRİŞ

Toksik hepatit, hafif biyokimyasal değişikliklerden akut karaciğer yetmezliğine (KY) varan geniş bir klinik spektruma sahiptir. Ülkemizde hepatotoksisteye en sık neden olan ilaçlar sırasıyla antibiyotikler ve non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre NSAİİ kullanımına bağlı hepatotoksiste gelişimi 1-10/100.000 oranında saptanmıştır (1,2). Dünya genelinde Akut KY 'nin en yaygın nedenlerini viral hepatitler ve ilaç toksisitesi oluşturur. Akut KY'nin etyolojisinin belirlenmesi, morbidite ve mortalite üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahip olduğundan büyük bir önem taşır (3-5).

OLGU

Bilinç bulanıklığı ve uykuya meyilli şekilde acil servise getirilen 32 yaşında erkek hasta, son 1 ayda yoğun olmak üzere, 1 yıldır aralıklara dış ağrıları için kodein içeren naproksen tablet ilaç kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede genel durumu orta, bilinci açık, şuuru yerinde ve letarjik, konuşma bozukluğu, terleme, pupillerinde bilateral miyozis saptandı. Ateş:37.2 nabız: 95 dakika/ritmik, tansiyon arteryel (TA):138/76 mmHg ve oksijensiz saturasyonu (SaO₂): 88'lere kadar düşen hastanın nazal oksijen desteği ile SaO₂ >96 idi. Bilinen herhangi bir KC hastalığı, böbrek hastalığı, alkol kullanım öyküsü ve madde bağımlılığı hikayesi yoktu. Laboratuvarında 10 katı geçen transaminaz yüksekliği ve protrombin zamanında uzama saptanan hasta, akut KY ön tanısı ile hospitalize edildi. Takiplerinde genel durumunda bozulma ve ensefalopati tablosunda derinleşme olması üzerine yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takibine devam edildi. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar değerleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tetkiklerinde bağımlılık yapıcı maddeler açısından idrarda bağımlılık yapıcı maddeler tetkik ediliyor. Hastaneye yatışının 5.günde Opiyat >9000 şeklinde raporlanmış.

Hastaya olası KC nakli için, Organ Nakli bölümü ile görüşüldü. KC verici donör için, hazırlıklarının yapılması gerektiği yakınlarına anlatıldı. KC verici donör için, adaylar tetkik edildi. Hastanın oral beslenmesi stoplandı. N-asetilsistein 3600 mg/gün intravenöz (İV) verildi (12 ampul/gün). Hasta %0.9 NaCl içerisinde N-asetilsistein ile seftriakson 1x2 gram (İV), %5 Dekstroz mayisi içinde L-Ornitin-L-Aspartat olmak üzere, toplamda yaklaşık 200 ml/saat infüzyon şeklinde başlandı. Vücut ağırlığı 80 kg olan hastaya, 1mg/kg/gün dozunda prednol 80 mg (İV) başlandı. Üre, kreatin değerleri yükselen ve eGFR'si 17 hesaplanan hastaya sağ subklavian hemodiyaliz (HD) kateteri açıldı.

Tedavisinin 3.gününde akciğer (AC) seslerinde dinlemekle ral duyulan hastanın, nazal oksijen ile SaO₂: 85-86'larda olması nedeniyle, çekilen PA-AC grafisinde akut pulmoner ödem bulguları ve pnömonik infiltrate alanları görülen hastaya seftriakson 4 günden sonra stoplanıp, eGFR düzeyine göre uygun dozda piperasilin+tazobaktam 2x2.25 gr şeklinde başlandı. Hastanın abdomen ultrasonografisinde (USG), perihepatik, perikolesistik, perisplenik ve barsak ansları arasında 7 cm derinliğe ulaşan efüzyon izlendi. Çekilen PA-AC grafisinde akut akciğer ödemi görünümü olan ve SaO₂: oda havasında 84 'lere kadar düşen hastaya aralıklı BİPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) tedavisi başlandı. Hasta 4.günden itibaren kreatin <5 mg/dL oluncaya kadar günlük HD seansına alındı. 7 gün boyunca günlük HD yapılan hastadan, toplam 18.700 ml ultrafiltrat (UF) ile sıvı çekildi. Yatışının 20.gününde klinik ve labortauvar parametreleri düzelen hasta servise alındı, daha sonra şifa ile taburcu edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaneye başvuru sırasındaki biyokimya sonuçları

Biyokimyasal Belirteçler	Değerler
Glukoz	159 (70-110 mg/dL)
Bun (Üre)	81.3 (17-50 mg/dL)
Kreatin	3.9 (0.5-1.2 mg/dL)
GFR (eGFR)	19 (90-105 mL/dk)
AST	3474 (5-41) U/L)
ALT	3371 (5-40 U/L)
ALP	84 (10-70 U/L)
GGT	50 (5-45 U/L)
Total Bilirubin	0.4 (0.3-1.2 mg/dL)
Albumin	4.2 (3.5-5.0 Gr/dL)
Sodyum	134 (135-145 mmol/L)
Potasyum	5.1 (3.5-5.3 mmol/L)
CK (Kreatin Kinaz)	>7800 (30-170 U/L)
Kalsiyum	7.3 (8.5-10.5 mg/dL)
Fosfor	11.1 2.5-4.5 mg/dL)
CRP	4.3 (0.5-3 mg/dL)
WBC	9.763 (4.5-10.5 10e3/uL)
HGB	14.4 (13-16 Gr/dL)
PLT	162.8 (150-450 10e3/uL)
PTZ (İNR)	1.58 (0.7-1.2)

Tablo 2. Takiplerde hastanın laboratuvar sonuçları

	Glukoz mg/dl	Bun (ÜRE) mg/dl	Cre mg/dl	GFR	AST U/L	ALT U/L	GGT U/L	T.Bil	Alb.	Na+ mmol/L	K+ mmol/L	CK U/L	Ca++ mg/dl	PO4 mg/dl	CRP mg/dl	PLT 10e3/uL	PTZ (INR)
1.	104	92	4.3	17	3474	3371	N	N	4.2	133	5.2	7800	6.9	8.9	6.9	162	1.58
2.	147	117	5.2	14	3755	3378	N	N	4.0	131	5.9	-	6.6	8.7	13.7	126	1.79
3.	136	181	8.2	8	2057	2633	N	N	3.7	130	5.3	7800	5.4	14.5	16.0	53	1.73
4.	144	201	8.8	7	724	1947	N	N	3.4	128	4.7	7800	7.4	13.3	11.7	48	1.47
5.	95	117	5.6	12	397	1640	N	N	3.3	132	3.6	7800	7.7	6.8	14.8	75	1.49
6.	99	160	7.4	9	226	904	N	N	3.3	131	4.2	7800	7.5	8.2	17.2	97	1.44
7.	114	160	7.1	9	152	703	N	N	2.8	134	4.3	1300	7.3	6.1	15.6	153	1.10
8.	122	203	6.5	10	91	467	N	N	2.9	132	5.2	1078	8.0	6.4	15.2	187	1.31
9.	104	192	5.7	12	54	307	N	N	2.7	134	5.3	464	7.3	7.1	6.3	177	1.17
10.	115	203	5.3	13	49	236	N	N	2.7	134	4.8	1002	7.3	6.7	3.5	151	1.08
11.	102	254	6.8	10	62	180	N	N	3.0	136	4.1	1391	8.0	4.9	2.3	223	1.12
12.	77	179	5.6	12	73	168	N	N	2.8	136	5.5	1591	7.3	6.3	1.8	209	1.06
13.	160	143	4.5	16	42	139	N	N	2.7	132	4.8	528	7.3	4.7	2.0	221	1.13
14.	131	145	5.1	14	52	144	N	N	3.0	133	5.4	416	8.3	4.8	1.4	247	1.73
15.	269	126	3.9	19	33	115	N	N	2.9	147	2.2	226	8.4	3.8	1.3	272	1.72
16.	90	94	3.5	22	27	98	N	N	3.3	135	3.8	113	8.1	4.1	1.1	287	2.26
17.	73	115	2.9	27	18	70	N	N	3.3	138	3.8	84	8.3	4.9	0.9	249	1.25
18.	146	96	2.2	38	22	22	N	N	4.3	141	4.5	73	8.1	5.3	0.7	251	0.98
19.	84	70	2.0	43	25	25	N	N	4.2	145	5.0	41	8.9	4.4	2.3	214	0.96
20.	94	68	1.6	56	38	38	N	N	3.7	138	4.8	30	9.4	5.4	7.9	150	1.04

TARTIŞMA

Toksik bir maddenin karaciğer hasarı yapabilme derecesini etkileyen faktörler arasında, genetik yapı, yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı, tedavi süresi ve doz, beraberinde alkol, uyuşturucu ve sigara kullanımı, beslenme düzeyi ve önceden var olan herhangi bir karaciğer hastalığının olup olmaması yer almaktadır (6,7).

Hepatotoksisitenin başlıca nedenleri arasında genellikle kullanılan ilaçlar, bitkisel paramedikal besinler ve çevresel kimyasal ajanlara maruziyet yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde hepatotoksisite, daha çok genç kadınlarda ilaç kullanımı sonrasında gelişmektedir; ancak genç erkeklerde narkotik ilaçlar veya narkotik ilaç içerikli kombine preparat kullanımı önemli bir yer tutar. Batı ülkelerinde ilaca bağlı zehirlenmelerde 1.sırayı parasetamol alırken, ülkemizde antitüberküloz ilaçlar ilk sıradadır (8). Bu ilaçlar terapötik amaçlı kullanılabilirliği gibi, suistimal edilip intihar girişimlerinde de kullanılmaktadır. Asetaminofen (parasetamol), intihar amaçlı olarak da en çok kullanılan ilaçlardan biridir (9-12). Olgumuzda KC yetmezliğine yol açabilecek alkol kullanımı, viral hepatit hikayesi olmaması üzerine, mevcut kliniğinden yoğun NSAİİ kullanımının sorumlu olabileceği düşünüldü.

Hem NSAİİ ilaçlar hem de kodein benzeri ilaçlar, idiyosenkrazik reaksiyonlarla toksik hepatotoksisite yapabildiği düşünülmektedir. İdiyosenkrazik karaciğer hasarı, sık görülmeyen; ancak görüldüğünde etkileri çok şiddetli olan, normalde tolere edilebilen ilaçlara karşı hastaya özgü nedenlerden dolayı dozdan bağımsız hepatotoksite gelişmesidir (13). Toksik hepatitler akut hepatitlerin %10'unu ve fulminan hepatitlerin %10-20'sini oluştururken, siroz ve kronik hepatitlerin de %1'lik kısmını oluşturur (14,15).

Birçok ilacın tipine (hepatoselüler, kolestatik veya mikst) göre, birden fazla karaciğer hasarına sebep olabileceği bilinmektedir (16). Olağanüstü araştırmalar ve çabalara

rağmen hepatotoksisite için altın standart bir test henüz bulunamamıştır; ancak karaciğer hasar tipini sınıflandırmada oldukça kullanışlı ve yararlı "R değeri" kullanılır. R değeri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nce Tıp Bilimleri Uluslararası Organizasyon Komitesi tarafından ilaca bağlı akut karaciğer hasarı tiplerinin ayırımı için oluşturulmuştur (17,18). Hastada ölçülen ALT ve ALP değerleri kullanılarak, R değeri=[ALT/ALT(NÜS)] / [ALP/ALP(NÜS)] şeklinde hesaplanır. R değeri ≥ 5 ise hepatoselüler; R değeri ≤ 2 ise kolestatik; R değeri 2-5 ise mikst tipte karaciğer hasarının olduğu şeklinde yorumlanır (19-20). Olgumuzdaki laboratuvar sonuçlarında R değeri daha çok ≥ 5 olup, hepatoselüler tipte karaciğer hasarı olduğu düşünüldü.

Birçok laboratuvar testiyle opioidler kanda, idrarda, saç tellerinde ve tükürükte belirlenebilir. Kanda 3-12 saat, idrarda 1-3 gün, saçta 7-90 gün, tükürükte 3-24 saat saptanabilmektedir (21). Kodein (metilmorfin), karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi (temel olarak CYP2D6) vasıtasıyla yaklaşık %6 oranında morfin ve metabolitlerine (normorfin, morfin-3- glukronit ve morfin-6-glukronit) metabolize edilir (22-25). Kodein büyük oranda karaciğerde metabolize olduktan sonra norkodein, serbest ve konjuge morfin olarak idrarla atılır. Hastamıza bağımlılık yapıcı maddeler açısından idrar tetkiki yapıldı. Hastaneye yatışında yapılan kan tetkikleri sonuçlarında eGFR:17, AST: 3474 IU/L, ALT: 3371 IU/L, INR:1.58 ve total bilirubin normal iken, bakılan idrar örneğinden opiyat düzeyi>9000 şeklinde raporlanmış; ancak eGFR:43, AST: 25 IU/L, ALT: 25 IU/L, INR:0.96, total bilirubin normal olduğunda bakılan idrar örneğinden opiyat düzeyi 75 (negatif) şeklinde raporlanmış.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan yaşlılarda, morfin başta olmak üzere opiyatların yarılanma ömrü uzayabilmektedir (26). Olgumuzda görüldüğü gibi karaciğer ve böbrek yetmezliği varken idrarda bakılan opiyat düzeyi çok yüksek çıkmış; ancak özellikle karaciğer laboratuvar değerleri normalken bakılan farklı iki kontrol idrar tetkikinde opiyat negatif saptanmıştır.

Kodein, kronik kullanıcılarda diğer opiatlar gibi fiziksel bağımlılık yapmaktadır. Bu nedenle bağımlının kodeinden yoksun kalması durumunda burun akıntısı, göz yaşarması, esneme, kaşınma, terleme, uykusuzluk, halsizlik, kasılma, titreme, bulantı, kusma, mide krampları, ishal ve ağrı duyumsamada artış gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir (27). Hastamız hospitalize edildikten taburcu olana kadar ki takiplerinde, yoksunluk belirtileri görülmedi.

SONUÇ

İdiyosenkrazik reaksiyonlarla hepatotoksik etki gösterebilen maddeler içeren kombine ilaç preparatları kullanılırken, kullanılan miktardan bağımsız olarak tek seferlik tek bir tablet kullanımında bile akut karaciğer yetmezliği yapabileceği unutulmamalıdır. Kullanılan ilaca ve kişinin kullandığı ilacın hasasiyetine bağlı olarak, olgumuzda olduğu gibi kimi toksik hepatitler çok ciddi seyredebilir ve multiorgan yetmezliği gelişebilir. Toksik hepatit düşünülen hastalarda hepatik ensefalopati ve / veya protrombin zamanı (İNR) yüksekliği saptanması durumunda karaciğer transplantasyonu yapılan bir merkeze sevki yapılmalı ve bu hastalar YBÜ'de multidisipliner bir yaklaşımla yakından takip edilmelidir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: MSM, AU, Veri Toplama: MSM, AU, Veri Analizi /Yorumlama: MSM, AU, Yazı Taslağı: MSM, AU, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: MSM, AU, Son Onay ve Sorumluluk: MSM, AU, Malzeme ve teknik destek: MSM, AU, Süpervizyon: MSM, AU

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR:

1. Teoh NC, Chitturi S, Farrel GC. Liver disease caused by drugs. Feldman N, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease:Pathophysiology/Diagnosis/Management. 9th edition, SaundersElsevier, 2010,1413-1446.
2. Dilman R, Bektas M, Cinar K, et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: A single center experience. J Clin Gastroenterol.2010;44:128-132.
3. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği. Elektronik adres: easloffice@easloffice.eu, Klinik uygulama kılavuzları paneli, Wendon, J, et al. Akut (fulminan) karaciğer yetmezliğinin tedavisine ilişkin EASL Klinik Pratik Kılavuzları. J Hepatol.2017;66:1047.
4. Lee WM. Akut karaciğer yetmezliğinin etiyolojileri. Semin Liver Dis.2008;28:142.
5. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J.Akut karaciğer yetmezliği. Lancet.2010;376: 190.
6. Lanagran ML, Robles M, Lucena MI, et al. Hepatotoxicity in 2011-advancing resolutely. Rev Esp Enferm Dig 2011;103:472-9.
7. Maddukuri VC, Bonkovsky HL. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity.Clinical Liver Disease 2014;4:1-3.

8. Kayaalp C, Ersan V, Yılmaz S. Acute liver failure in Turkey: A systematic review. Turk J Gastroenterol 2014;25:35-40
9. Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. In: MacSween RNM, Burt A, Portman B eds. Pathology of the liver. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002;14:622-709.
10. Broulac-Sage P, Balabaud C. Toxic and drug induced disorders of the liver. In Odze R, Goldblum J, Crawford J eds. Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract and Pancreas. Philadelphia: Saunders; 2004;833-61.
11. Lee R. Diagnostic liver pathology. First ed. St Louis: Mosby;1994;342-78.
12. Fontana RJ. Acute liver failure due to drugs. Semin Liver Dis.2008;28:175-87.
13. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. Nat Rev Drug Discov 2005;4:489-499
14. Arıcı S. Toksik Hepatit. Pamukkale Tıp Dergisi. 2008;1:113-9.
15. Goodman Z, Ihsak K. Medical diseases of the liver. In Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th ed. Elsevier: Churchill Livingstone; 2006; 1475-1500.
16. Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349:1974-6.
17. Hong H, Tong W. Emerging efforts for discovering new biomarkers of liver disease and hepatotoxicity. Biomark Med 2014;8:143-6.
18. Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspects of drug-induced. Gastroenterol Clin North Am 1995;24:739-57.
19. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. Curr Opin Gastroenterol.2008;24:287-97.
20. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014;109:950-66.
21. Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalapalli S, Cox J, Drexler K. Illicit opioid intoxication: diagnosis and treatment. Subst Abuse. 2011;5:17-25.
22. Randall CB. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 7th Edition. Biomedical Publication, Foster City, California, 2004.
23. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 10th Edition. The McGraw-Hill Companies, New York, 2007.
24. Martindale: The Complet Drug Referance. The Pharmaceutical Press, London, 2007.
25. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and responce. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996;23:983-5.
26. Judith Tintinalli JS, O. John Ma, David Cline, Rita Cydulka, Garth Meckle (ed): Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide 7 th edition. 2011.
27. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 10th Edition. The McGraw-Hill Companies, New York, 2007.