

ตับอักเสบรุนแรงถึงตายจากการกินยาแก้ไข้แก้ปวด

ประยงค์ มุลลออ*

Moolla-or P. Fatal liver failure due to Analgesics. Chula Med J 1989 Apr; 33(4) : 299-307

A 15 year-old-Thai girl ingested a large amount of aspirin and paracetamol with suicidal intention and died four days later. Post-mortem examination revealed extensive necrosis of the liver cells, Fulminant hepatic necrosis might be attributable to a hepatotoxic effect of both aspirin and paracetamol. The serum level of paracetamol was 1.18 mg% or 11.8 µg/ml and aspirin 2.4 mg% at necropsy. This case is the first of its kind reported by the Forensic Medicine Department of Chulalongkorn Hospital.

Reprint request : Moolla-or P, Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. April 15, 1988.

ยาแก้ไขแก้ปวดที่ใช้กันมาเก่าแก่อคือ แอสไพริน หรือ (Salicylate group) นั้น ทุกคนทราบดีว่ามีผลข้างเคียงอยู่มาก กล่าวได้ว่ามีผลต่อทุกระบบของร่างกาย ฯลฯ แพทย์พยายามเลี่ยงในการจ่ายให้คนไข้ในการรักษาอาการไข้หรือปวดธรรมดา แต่ก็ยังจำเป็นในการที่จะต้องใช้ยาตัวนี้ในการรักษาโรคต่าง ๆ อีก อาทิ ใช้รูมาติก โรคข้ออักเสบรูมาตอย ซิสเต็มิก ลูบัส หรือ กลุ่มอาการ Reiter ซึ่งการรักษาโรคเหล่านี้ในเด็ก หรือ young adult ต้องใช้ในขนาดหรือจำนวนมากจนระดับของยาในเลือด 350 mg%⁽¹⁾ จึงจะได้ผล ซึ่งระดับของยาในเลือดสูงขนาดนี้มีผลร้ายต่ออวัยวะบางอย่าง เช่น ตับและสมอง เกิดกลุ่มอาการของโรคซึ่งเรียกว่า Reye's⁽²⁾ ซึ่งโรคนี้หรือกลุ่มอาการนี้เป็นผลให้การทำงานของตับล้มเหลวโดยเฉียบพลัน Acute liver failure และเกิดภาวะ Encephalopathy ขึ้น

อันตรายที่เกิดขึ้นกับตับซึ่งช่วยวินิจฉัยว่าเกิดจากยาแอสไพรินโดยเฉพาะที่ได้ตรวจพยาธิสภาพของตับภายหลังตายแล้วมีลักษณะเหมือนกับ Reye's syndrome ดังกล่าวแล้วข้างบน คือ จะเป็นลักษณะของ intrahepatic microvesicular fatty degeneration โดยมีเซลล์ของการอักเสบเป็น Round cell⁽³⁻⁵⁾

พยาธิสภาพของสมองดูได้จากการบวมของเนื้อสมองโดยทั่วไปและมีการบวมของเซลล์ glial โดยเฉพาะ astrocytes และ oligoglia^(3,4,6,7)

ส่วนยาแก้ไขแก้ปวดอีกตัวหนึ่ง ซึ่งนำมาใช้แทนที่แอสไพริน คือ พาราเซตามอล หรือ Acetaminophen ซึ่งการใช้ในขนาดมากจะโดยจงใจหรือโดยอุบัติเหตุก็ตามมีผล

ทำให้เกิดเป็นพิษต่อตับและทำให้ตับทำงานล้มเหลว ขนาดที่เชื่อว่าทำให้เกิดคือ 10 กรัม ต่อการรับประทาน 1 ครั้ง⁽⁸⁻¹²⁾ ซึ่งขณะนี้พบรายงานเพิ่มมากขึ้นทุกที

Acetaminophen จะถูกดูดซึมโดยเร็วและเกือบทั้งหมดใน gastrointestinal tract ภายหลังกิน ระดับของยาในเลือดจะขึ้นสูงสุดในเวลา 30-40 นาที และมี half life ประมาณ 1-4 ชม. เป็นการยากที่จะยืนยันแน่นอนว่ารับประทานเข้าไปจำนวนเท่าใด แต่การหาระดับของยาในเลือดเป็นตัววัดที่แน่นอนกว่า ถ้ามีโอกาสทำได้ระดับของยาในเลือดที่จะทำให้เกิดเป็นพิษต่อตับคือ 300 mg/ml ภายหลังกิน 2 ชม.

รายงานผู้ป่วย (รวบรวมจากแฟ้มประวัติและติดตามผลจากห้องทดลองต่าง ๆ)

เด็กหญิงไทย อายุ 15 ปี มา ร.พ.จุฬาลงกรณ์ด้วยอาการปวดท้องมากมา 1 วัน แล้วไม่รู้สึกรู้ตัว

ประวัติในอดีต 3 วัน ก่อนผู้ป่วยทะเลาะกับญาติแล้วเอายาของพี่สาวซึ่งเป็นยาจาก ร.พ.ตำรวจ 3 ของ พี่สาว ได้ยามาหลังคลอดบุตรเป็นยาแก้ปวด ยานำรู้งสีน้ำตาลและสีแดงกินหมดทั้งสามซองไม่ทราบว่าเป็นจำนวนยาที่เม็ดภายหลังกินยา 1 ชม. ผู้ป่วยอาเจียรเป็นเม็ดยาออกมาประมาณ 10 เม็ด ญาติจึงนำส่ง ร.พ.จุฬาลงกรณ์ ภายหลังกินยาประมาณเกือบ 2 ชม. ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ตรวจร่างกายปกติ แพทย์ได้รับไว้ดูอาการที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก โดยให้น้ำเกลือเข้าเส้นและสังเกตการเปลี่ยนแปลงของ Vital sign ซึ่งเป็นดังตาราง

Table 1. Shows vital sign after first Admission.

Time (hr)	B.P. (mmHg)	B.T. (C.)	P.R. (/min)
0	140/90	36.6	112
15	100/80	37.7	88
22	100/50	-	84
26	100/50	-	84
42	100/60	37	88

ผลการตรวจทางห้องทดลอง Hct. 40% แรกรับ แล้วลดลง 38% ภายหลัง 31 ชั่วโมง และกลับมา 40% ตามเดิม ภายหลังอยู่ในโรงพยาบาล 36 ชม.

Hb. 12.6 gm%, wbc 12,900 cu mm, Na 144, mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl- 20.5 mmol/L และผู้ป่วยอาเจียรออกมาเป็นน้ำเลือดสีดำ ๆ จึงล้างท้องจนใส แพทย์เวร

ได้ปรึกษาจิตแพทย์ ซึ่งให้ Motilium 1x3 pc. แล้วให้ผู้ป่วยกลับบ้าน ซึ่งขณะนั้นผู้ป่วยรู้สึกตัวตลอดเวลา มีปวดแน่นบริเวณลิ้นปี่และท้องด้านขวา ทานอาหารได้ กินแต่ยา Motilium ที่ได้จากโรงพยาบาล แต่ภายหลังกลับไปได้เพียง

16 ชม. ผู้ป่วยกลับปวดท้องมากขึ้นร้องตลอดเวลา ญาติจึงนำส่ง ร.พ.จุฬาลงกรณ์ ห้องฉุกเฉินอีก ตรวจร่างกายแรกครั้งที่ 2 (69 ชม.ภายหลังกินยา) ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ม่านตา 3 ม.ม.

Table 2. Shows vital sign (second admission).

Time (hr)	B.P. (mmHg)	H.R. (/min)	R.R. (/min)	Conscious
(after ingestion of drugs)				
84	130/80	120	-	good
86	130/80	140	50	unconscious
88	90/60	144	on Bird	„
89	เริ่มรักษาโดย Dopamine			„
90	100/50	144	„	„
95	60/40	142	„	„
96	expired			

ผลของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Glucose = 22 mg/dl, B.U.N = 18 mg/dl, Na+ = 140 mmol/L
K+ = 5.1 mmol/L, Cl- = 95 mmol/L, Co2 = 26.5 mmol/L
TB = 5.1 mg/dl, D.B. = 2.8 mg/dl
A.P. = 62 I.U./l, ALT = 5,000 I.U./L, A.S.T = 436 mol/L

ตรวจศพกระทำเมื่อตาย 9 ชม.

สภาพศพภายนอก ศพเด็กสาวค่อนข้างท้วม สูง 152 ซม. น้ำหนัก 60 ก.ก. มีลักษณะของดีซ่านปานกลาง (2 ใน 4 บวก) ตรวจไม่พบบาดแผลหรือสิ่งผิดปกติอื่น

สภาพศพภายใน

สมองหนัก 1,400 กรัม มีลักษณะของการบวมน้ำ และคั่งเลือดปานกลาง ตรวจพบจ้ำเลือดออกบริเวณกล้ามเนื้ออกและในเยื่อหุ้มของปอด และในเนื้อปอด เยื่อหุ้มหัวใจ เยื่อหุ้มช่องท้อง, ผิวของกระเพาะอาหารและลำไส้โดยตลอด หัวใจหนัก 350 กรัม พบจุดเลือดออกบนผิวนอก (epicardium) และผิวด้านใน endocardium จากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์พบว่ากล้ามเนื้อหัวใจมี mild fatty degeneration

(P.T.A.H. Stain) ตับหนัก 1,200 กรัม มีลักษณะของสีเหลืองสดเป็นหย่อมกวางๆ เข้ากันได้กับการทำลายของเนื้อตับที่เรียกว่า acute yellow atrophy อยู่ในเนื้อตับที่ค่อนข้างบวมและสีซีดกว่าปกติ ซึ่งจากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ได้แสดงให้เห็นการทำลายของเนื้อตับ ในตำแหน่งที่บวมและซีด (รูปที่ 1 และ 2) และตำแหน่งที่มีสีเหลืองสด (รูปที่ 3 และ 4) ไต หนักข้างละ 200, 210 กรัม มีจุดเลือดออกบนเยื่อหุ้มไตและไขมันรอบๆ ไต ค่อนข้างซีดและบวมเล็กน้อย ผลการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์พบว่าเป็น osmotic nephrosis และตับอ่อนปกติ

ตรวจไม่พบ Ferrous และ Ferric ion หรือ Paraquat หรือ ยาฆ่าแมลง organophosphate

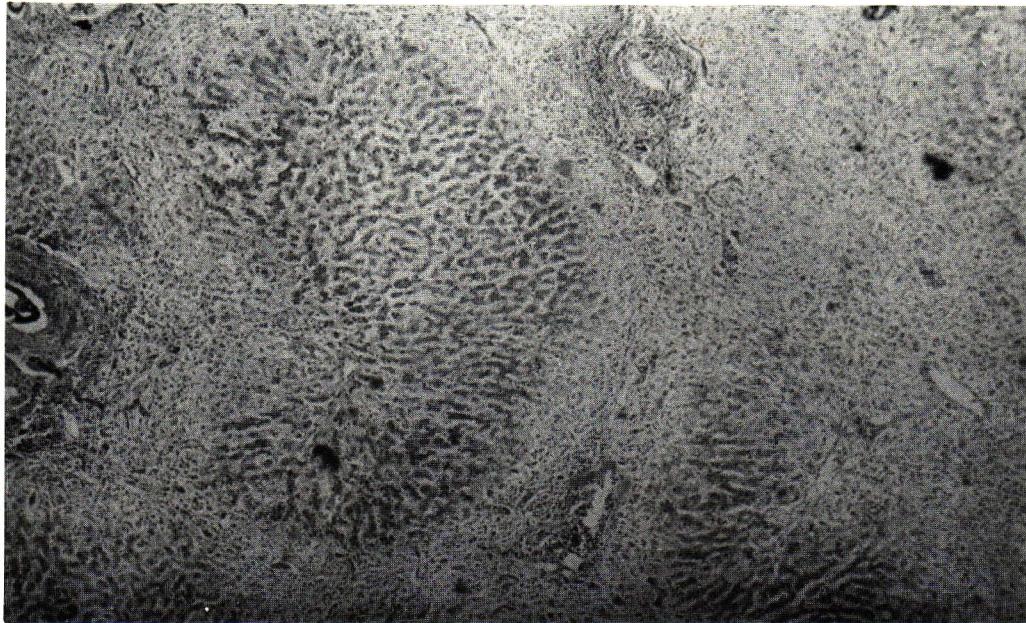


Figure 1. Liver shows area of panlobular microvesicular steatosis, bile stasis in liver cells, markedly round cells infiltration in liver areas (H&E $\times 100$)

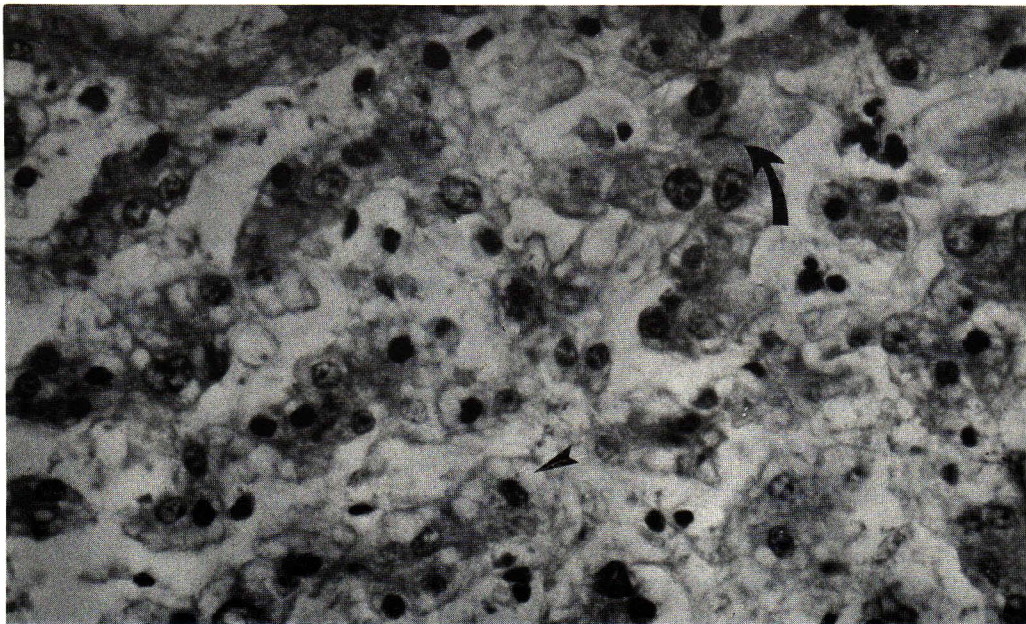


Figure 2. Liver (same area) higherpower (H&E $\times 400$). Showing microvesicular fatty infiltration in the liver cells, (arrow head) and bile stasis (arrow)



Figure 3. Liver; another areas (yellow areas) show severe cell necrosis, councilman - like bodies. (H & E \times 100)

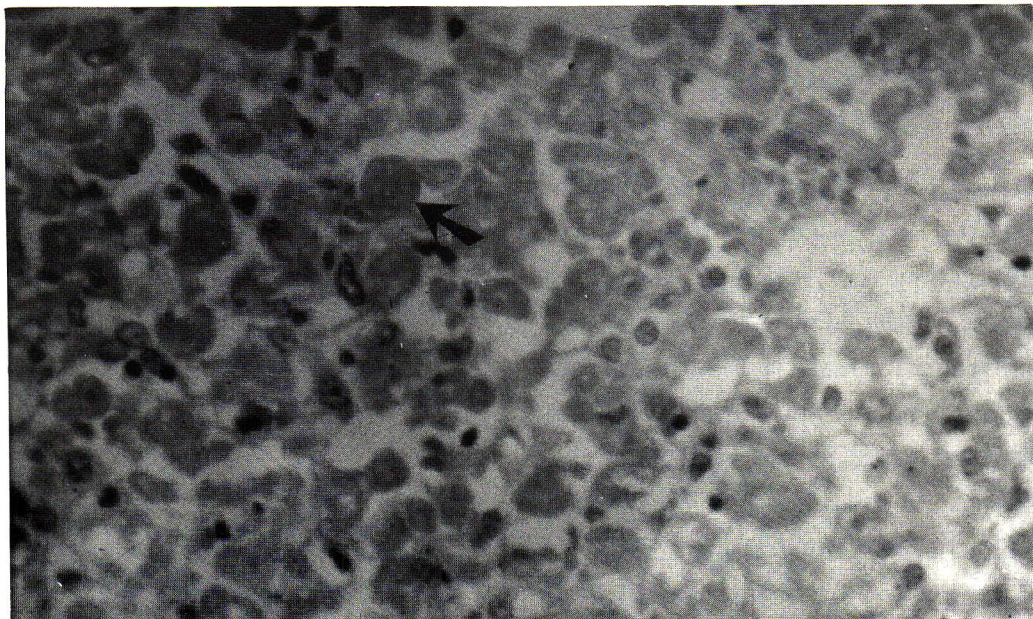


Figure 4. Liver (same area in Fig. 3) Shows Councilman - like bodies (arrow) (H & E \times 400)

Table 3. Shows analgesic levels in serum.

Type	Time	Level	
		Mg %	µg/ml
Paracetamol	antemortem (77 hr. after ingestion)	1.72	17.2
	postmortem	1.18	11.8
Aspirin	antemortem (77 hr. after ingestion)	2.5	
	postmortem	2.4	

วิจารณ์

คนไข้ที่ฆ่าตัวตายโดยการกินยาแก้ไขแก้ปวด ซึ่งเป็นยาสามัญประจำบ้าน เราพบไม่บ่อยนัก โดยเฉพาะในรายงานนี้ ผู้ตายได้รับยาทั้งซาลิซาลิกและอะเซตามิโนเฟน การที่แพทย์จะจ่ายยาทั้งชนิดนี้ร่วมกันอาจกล่าวได้ว่าเป็นไปไม่ได้ ในผู้ตายในรายงานนี้ซาลิซาลิกที่ได้ อาจจะไม่ใช่ออกฤทธิ์ของยาที่ได้จากประวัติโดยตรง ผู้ตายอาจจะไปกินยาที่มีอยู่ในบ้านเองก็ได้ อย่างไรก็ตามพยาธิสภาพที่พบเข้ากันได้กับผลของพิษซาลิซาลิกเกินขนาด (สมอง, ตับ) และพิษพาราเซตามอลเกินขนาด (ตับ) ซึ่งยาทั้งสองตัวนี้มีผลร้ายต่อตับทั้งคู่ ทำให้ผู้ตายถึงแก่กรรมจากการเลือดออกในที่ต่าง ๆ มากที่สุดในทางเดินอาหารซึ่งเป็นผลจากการล้มเหลวของตับ

อย่างไรก็ตามในกรณีที่คนไข้ได้รับยาซาลิซาลิกจนเกิดอาการที่เราเรียกว่าคล้ายกลุ่มอาการของ Reye ก็ตาม การรักษาก็เพียงแต่หยุดยา พยาธิสภาพต่าง ๆ ก็จะหายไปได้เอง และระดับของเอนไซม์ที่เกิดจากการทำงานในตับก็จะกลับสู่ปกติในประมาณ 2 อาทิตย์ กรณีที่ขนาดของยาที่ได้รับจะมากมายเกินขนาด คนไข้ก็มักจะตาย ในผู้ตายรายนี้ขนาดของซาลิซาลิกอาจจะไม่ใช่ขนาดที่ทำให้ตาย แต่เนื่องจากผู้ตายได้รับพาราเซตามอลในขนาดที่ทำให้ตายได้ ซึ่งยาทั้งสองตัวนี้มีผลรุนแรงก็ต่อตับดังได้กล่าวมาแล้ว

กลไกของการเมทาโบไลซ์ของยา Acetaminophen¹³ มีอยู่ 3 ทาง โดย 2 ทางแรกไม่ทำให้เกิดพิษแต่กลไกที่ 3 ซึ่ง

เกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 mixed function oxidative enzyme system นี้จะเป็นพิษต่อตับ ในระดับของยาที่รับประทานเพื่อการรักษาตามปกติ (Therapeutic dose) เมทาโบไลต์ที่เกิดขึ้นในขบวนการนี้จะรวมกับ Glutathione ซึ่งจะทำให้ไม่เป็นพิษและขับออกจากร่างกายโดยทางปัสสาวะ

Stage ของ Acetaminophen Toxicity¹³ แบ่งออกเป็น 4 ระยะ คือ

ระยะที่ 1 ซึ่งเป็นระยะเวลาที่หลังกินยา 24 ชม.แรก จะมีอาการตั้งแต่ คลื่นไส้ อาเจียร พูดไม่ชัด เบื่ออาหาร

ระยะที่ 2 24-48 ชม. อาการคนไข้ดีขึ้น แต่จะมีการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ของตับ AST, ALT, bilirubin, P.T. เริ่มสูงขึ้น

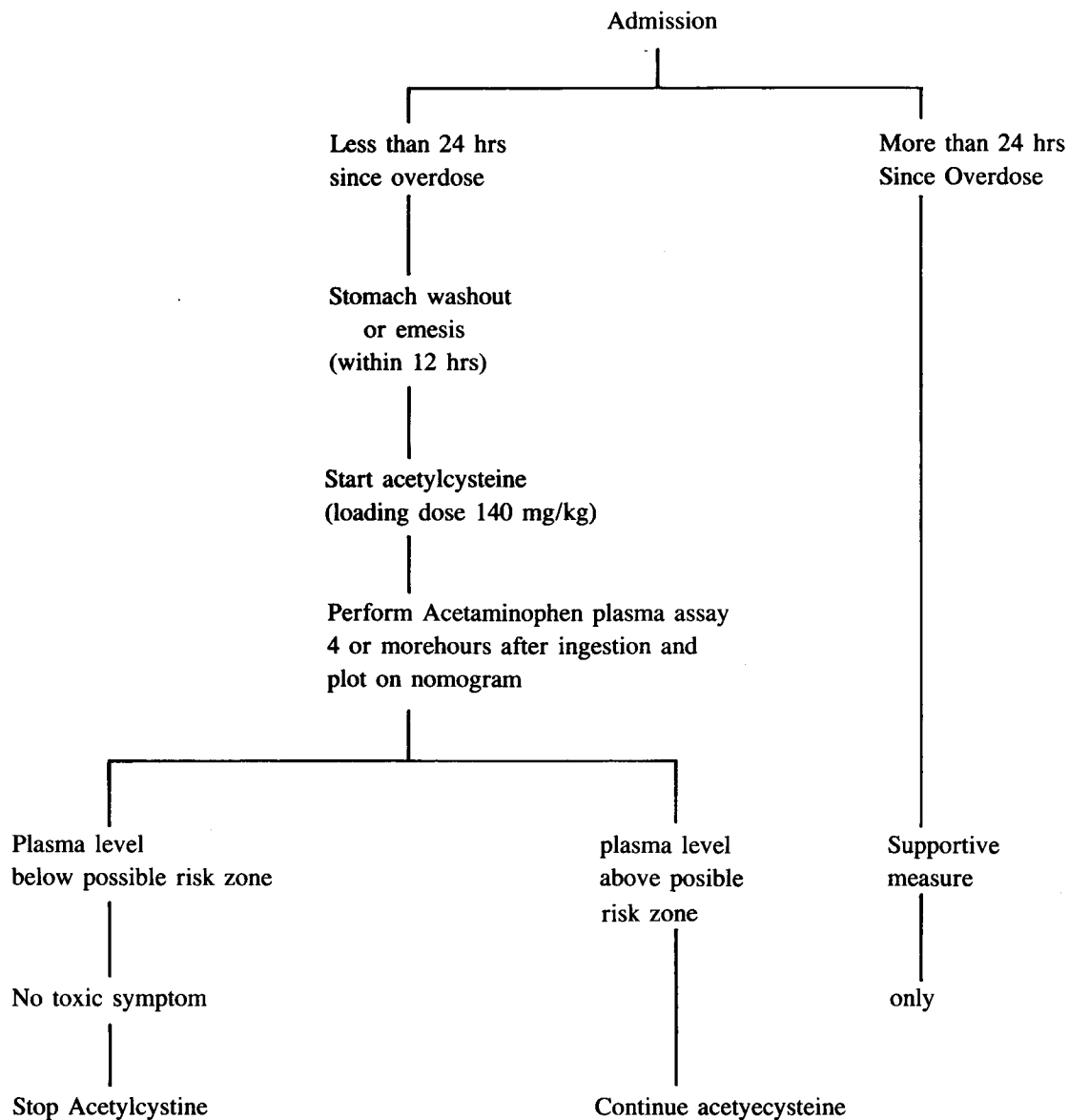
ระยะที่ 3 72-96 ชม. ซึ่งเป็นระยะที่การเป็นพิษต่อตับสูงสุด ระดับของ AST อาจสูงกว่า 20,000 I.U.

ระยะที่ 4 4-14 วัน เมื่อเลยวันที่ 4 มาแล้ว คนไข้มักจะหาย (recovery)

ซึ่งในรายคนไข้ที่รายงานนี้คนไข้ตายในปลายระยะที่ 3 ซึ่งเป็นระยะที่ peak hepatotoxicity คือ 96 ชม. หลังกินยา

การรักษาในรายที่ได้รับยาพาราเซตามอลที่เกินขนาด ถ้าวินิจฉัยได้ทันท่วงที และรักษาได้ถูกต้อง ก็อาจจะรอดตายได้ดังตารางรูปที่ 1 ซึ่งนำมาจาก Hall A.H, Rumack B.H. Management of Acute Acetaminophen Toxicity⁽¹³⁾

Diagram 1. Treatment algorithm for acetaminophen overdose.



ผู้ตายได้มาขอรับการรักษาครั้งแรกภายหลังกินยา 2 ชั่วโมง ถ้าได้รับการรักษาตามแผนที่วางไว้ในรูปข้างบน ก็อาจจะรอดได้ ความสำคัญคือการทำที่ควรวินิจฉัยได้เร็ว เพื่อการรักษาที่ถูกต้อง การที่คนไข้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นพิษของอะเซตามิโนเฟนเมื่อเลย 24 ชั่วโมงไปแล้ว จึงได้แต่รักษาตามอาการเท่านั้น

อนึ่งเคยมีรายงานว่า มีคนไข้ได้รับการรักษาหาย และตับจะกลับมาปกติภายใน 3 เดือน⁽⁹⁾

พยาธิสภาพของตับที่พบในพิษของอะเซตามิโนเฟน Davidson and Eastman⁽¹⁴⁾ ได้รายงานไว้ครั้งแรกว่ามี

Extensive necrosis of liver cells, Councilman-like bodies มีให้พบจำนวนมาก และมี cellular infiltration อยู่จำนวนน้อยมาก ซึ่งตรงกับในรายงานนี้

และการกินยาอะเซตามิโนเฟนร่วมกับยาอื่น ๆ (ในรายงานนี้เป็น แอสไพริน) หรือร่วมกับแอลกอฮอล์ จะทำให้เกิดผลที่เป็นพิษต่อตับรุนแรงยิ่งขึ้น เนื่องจากเมทาไบไลต์ของอะเซตามิโนเฟนซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์ของตับซึ่งบาดเจ็บจากพิษของยาตัวอื่น ๆ อยู่แล้วให้มากขึ้นกว่าปกติ Leist et al⁽¹⁵⁾ ได้เคยรายงานผลของการตรวจเอนไซม์ของตับในคนไข้ที่กินอะเซตามิโนเฟนร่วมกับแอลกอฮอล์ 3 ราย โดยระดับของ

AST และ ALT จะขึ้นสูงถึง 28,000-38,000 I.U./L ในขณะที่คนไข้ในรายงานปัจจุบันสูงเพียง 4,300 และ 5,000 I.U./L ส่วน A.P. 621 I.U./L เทียบกับรายงานปัจจุบันเพียง 62 I.U./L และ T.B. 25.9 mg/dl เทียบกับรายงานปัจจุบันเพียง 5.1 mg/dl ซึ่งระดับของเซตามิโนเฟนในรายงานของพวกเขาเป็น 14.5 μ g/ml ภายหลังกินยา 72 ชม. ในขณะที่รายงานของเราเป็น 17.2 μ g/ml ภายหลังกินยา 77 ชม. ดังกล่าวมาแล้ว

นอกจากนี้พยาธิสภาพของอวัยวะอื่น ๆ เช่น หัวใจ เคยมีรายงานว่ามีตายจากกล้ามเนื้อหัวใจตาย^(16,17) ในขณะที่รายงานนี้ตรวจพบเพียง fatty degeneration เท่านั้น

และตับอ่อนในรายนี้ปกติ ในขณะที่เคยมีรายงานว่าพบว่ามีพิษของเซตามิโนเฟนทำให้ตับอ่อนอักเสบแบบมีเลือดออก⁽¹⁸⁾

อนึ่งการรักษาโดยใช้ specific antidote ก็มีความสำคัญมาก และ N Acetylcysteine ก็เป็น drug of choice ในปัจจุบันเพราะเคยมีรายงานว่าระดับของยาสูงถึง 198 μ g/ml ในเลือดภายหลังกินยา⁽¹⁹⁾ โดยผู้กินตั้งครบกี้ได้ 15 อาทิตย์ รอดโดยถูกปลดกภัยด้วย และอีกรายหนึ่งระดับของเซตามิโนเฟนสูง 140 μ g/ml ภายหลังกินยา 12 ชม.⁽²⁰⁾ ทั้งสองรายรอดชีวิตจากการรักษาโดย Acetylcysteine

ซึ่งคนไข้ที่กำลังรายงานอยู่นี้ถ้าได้รับการวินิจฉัยได้รวดเร็วและรักษาโดย Acetyl cysteine ก็อาจจะรอดได้

สรุป

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 15 ปี กินยาแก้ไขแก้ปวดทั้งแอสไพรินและพาราเซตามอลไม่ทราบจำนวนเพื่อฆ่าตัวตาย ผู้ตายถึงแก่กรรม 4 วัน หลังจากกินยา เนื่องจากผู้ตายไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องแต่ต้น

พยาธิสภาพของศพส่วนใหญ่อยู่ที่ตับ ซึ่งถูกทำลายอย่างมากและพยาธิสภาพที่เปลี่ยนไปนั้นเข้ากันได้กับทั้งพิษของพาราเซตามอลและแอสไพริน ระดับของยาพาราเซตามอลในเลือดเท่ากับ 11.5 μ g/ml หรือ 1.18 mg% และแอสไพริน เท่ากับ 2.4 mg% (หลังตาย) ซึ่งภาวะดังกล่าวนี้พบได้ไม่บ่อยนักและภาควิชานิติเวชศาสตร์พึงจะพบเป็นรายแรก

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณ รศ.นพ.วิรัช บริรักษ์จรรยาวัตร ที่ช่วยอ่านและแก้ไขภาษาอังกฤษ และคุณศิรินันท์ เอี่ยมภักดี ผู้ช่วยหาระดับของยาพาราเซตามอล และแอสไพรินให้

อ้างอิง

- Flower RJ, Moncada S, Vane JR. The salicylates. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman : The Pharmacologic Basis of Therapeutics. 6th ed. New York. Macmillan Publishing, 1980. 688-95
- Monso C, Taranto A, Nydick L. Effect of aspirin administrati on serum glutamic oxaloaceic and glutamic pyruvic transminase in children. F.S.E.B.M. 1560; 93:84-8
- Rich RR, Johnson JR. Salicylate hepatotoxicity in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1973 Jan-Feb; 16(1) : 1-9
- Richs WB. Salicylates hepatotoxicity in Reiter's syndrome. Ann Intern Med 1976 Jan; 84(1) : 152-6
- Barone R, Chase PH, Wallance SL. Salicylate-induced hepatic injury. Arthritis Rheum 1976 Sep-Oct; 19(5) : 964-6
- Gorman TD, Koff RS. Salicylates hepatitis. Gastroenterology 1977 Apr; 72(4) : 72-8
- Starko KM, Mullick FG. Hepatic and cerebral pathology in children with fatal salicylate intoxication : further evidence for a causaul relation between salicylate and Reye's syndrome. Lancet 1983 Feb 12;1(8320) : 26-9
- Babb RR. Anagesic hepatotoxicity (medical information). West J Med 1978 Aug; 129(2) : 164-5
- Black M. Hepatotoxicity : pathogenesis and therapeutic intervention. Clin Gastroenterol 1979 Jan; 8(1) : 89-104
- Rose PG. Paracetamol overdose and liver damage. Br Med J 1969 Feb 8;1(5640) : 381-2
- Clark R, Thompson RPH, Borirakchanyavvat V, Widdop B, Division AR, Goulding R. Hepatic damage and death from overdose of paracetamol. Lancet 1973 Jan 13;1(7792) : 66-70
- Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. Gastroenterology 1980 Feb; 78(2) : 382-92
- Hall A, Rumack BH. Management of acute acetaminophen ovedose. Am Fam Physician

- 1986 May; 33(5) : 107-14
14. Davidson DGD, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966 Aug 27; 2(5512) : 497-9
 15. Leist MH, Gluskin LE, Payne JA. Enhanced toxicity of acetaminophen in alcoholics : report of three cases. *J Clin Gastroenterol* 1985 Feb; 7(1) : 55-9
 16. Sanerking NG. Acute myocardial necrosis in paracetamol poisoning. *Br Med J* 1971 Aug 21; 3(5772) : 478
 17. Will BJ, Tomkins AM. Acute myocardial necrosis in paracetamol poisoning. *Br Med J* 1971 Nov 13; 4(5784) : 430-1
 18. Calderola V, Hasset JM, Hall AH, Bronstein AB, Kulig KW, Rumuch BH. Hemorrhagic pancreatitis associated with paracetamol overdose. *Am J Gastroenterol* 1986 Jul; 81(7) : 579-81
 19. Smith JP. Drug overdose: changing concepts for modern drugs. *South Med J* 1986 Oct; 79(10) : 1230-3
 20. Ludmir J, Mian DM, London MB, Abbe SG. Maternal acetaminophen overdose at 15 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 1986 May; 67(5) : 750-1