



Toksikolojide önlenebilir ölümler (Parasetamol, Salisilat, Toksik alkol alımı, Kolinesteraz inhibitörleri)

YRD.DOÇ.DR.AFŞİN EMRE KAYIPMAZ
BASKENT ÜNİVERSİTESİ, ANKARA

Birleşik Devletler’de yıllık yaklaşık 40000 olgu zehirlenme nedeniyle hayatını kaybetmekte*

Tüm gelişmelere rağmen mevcut medikal teknolojinin günümüzdeki durumuyla ölümlerin bir çoğu önlenemez değil

*Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Underlying Cause of Death 1999–2013 on CDC WONDER Online Database, released 2015. Data are from the Multiple Cause of Death Files, 1999–2013, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program [Internet]; Available from: <http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html>.

Sirusuma ve arkadaşları parasetamol, salisilat, toksik alkol alımı, kolinesteraz inhibitörleriyle olan zehirlenmelerin potansiyel önlenebilir ölümlerin önde gelen nedenlerinden olduğunu göstermiştir

CLINICAL TOXICOLOGY, 2016
VOL. 54, NO. 5, 441-446
<http://dx.doi.org/10.3109/15563650.2016.1157721>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

POISON CENTRE RESEARCH

Missed opportunities?: an evaluation of potentially preventable poisoning deaths*

Sahaphume Srisuma^{a,b}, Dazhe Cao^{a,c,d}, Kurt Kleinschmidt^d, Alan C. Heffner^{e,f} and Eric J. Lavonas^{a,c}

Parasetamol (Asetaminofen)

En sık kullanılan analjezik-antipiretik

İlaca bağlı zehirlenmelerin ve ölümlerin öne gelen nedenlerinden

Stabilizasyon, dekontaminasyon ve spesifik antidot tedavisi (N-asetil sistein)

Asetaminofen

Önerilen maksimum günlük terapötik doz çocuklar için 80 mg/kg ve erişkinler için 4 g

Tek seferde 250 mg/kg'dan veya 12 g'dan yüksek doz alımda toksisitenin ortaya çıkma ihtimali çok yüksek

Filen 350 mg/kg'ın üstündeki dozlar uygun tedavi edilmediği takdirde ciddi karaciğer toksisitesine sebep olur

Asetaminofen

Bildirilen alım zamanından 4 saat sonra asetaminofen konsantrasyonu ölçülmelidir

Daha erken alınmış düzeyler pik değerleri göstermeyebilir

Eğer zaman bilinmiyorsa ilk anda ve 4 saat sonra iki kez düzey bakılmalı

Klinik

Bulantı ve kusma en sık belirtiler

Asemptomatik olan hastada akut alımdan saatler sonra karaciğer yetmezliği ve ölüm görülebileceği akılda tutulmalı

N-asetilsistein, hepatotoksisite riski olan tüm hastalara uygulanmalı

Tanı

Şüpheli toksisite olan tüm olgularda:

Serum asetaminofen konsantrasyonu, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, total bilirubin), PT, INR, ve temel biyokimya paneli (BUN, kreatinin, elektrolitler)

Kasıtlı alım şüphesi olan tüm hastalarda serum salisilat konsantrasyonu, parmak ucu glikoz, EKG, ve doğurganlık çağındaki kadınlardan gebelik testi istenmeli

Tedavi

Lüzumu halinde hava yolu, solunum ve dolaşım desteği

Alımdan sonraki ilk 4 saatte gelmiş erişkin hastalara aktif kömür 50 g

N-asetil sistein

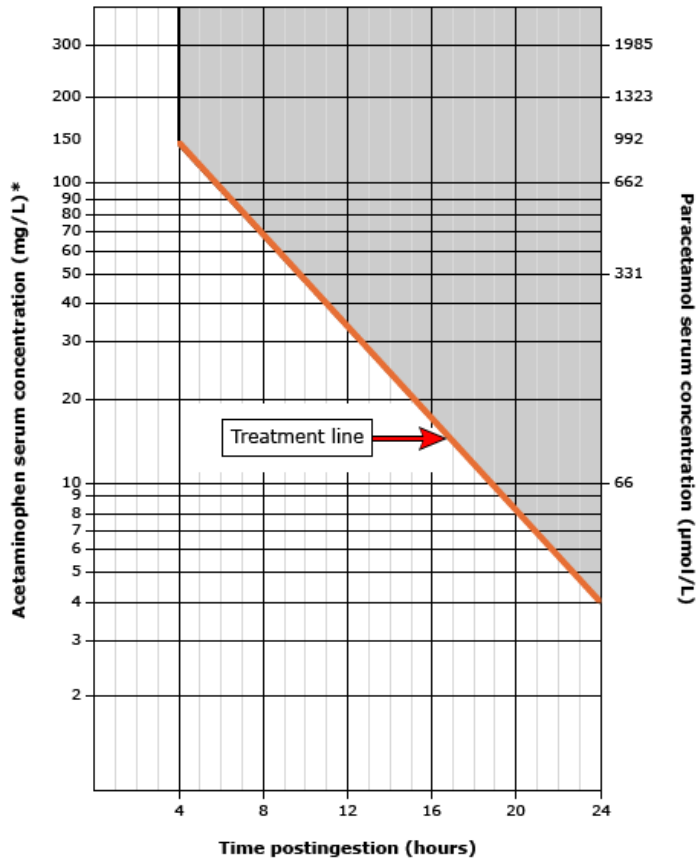
- ▶ Tek seferde olan akut alımdan 4 saat veya sonrasında bakılan serum asetaminofen konsantrasyonu nomogramda tedavi çizgisinin üstündeysse
- ▶ Serum asetaminofen konsantrasyonuna ulaşılamıyorsa ve asetaminofen alımı şüphesi varsa

N-asetil sistein

- ▶ Alım zamanı bilinmiyor ve serum asetaminofen düzeyi 10 mcg/mL (66 μ mol/L) üstündeyse
- ▶ Asetaminofen alımı öyküsü olan hastada herhangi bir hepatotoksisite belirtisi varsa

N-asetil sistein

- ▶ Hekimin şüphelendiği ya da hastanın bildirdiği aşırı asetaminofen alımı varsa, asetaminofene bağlı hepatoktoksisite için risk faktörleri olan hastalarda, ve serum asetaminofen konsantrasyonu 10 mcg/mL (66 μ mol/L)'den fazla olan hastalarda tedaviye başlanmalı



This nomogram should only be used after a single acute acetaminophen ingestion. The line indicates the level at which toxicity is possible after acetaminophen overdose. A serum acetaminophen level should be obtained four or more hours after an ingestion to ensure that a peak level has occurred. Patients who ingest extended-release preparations should have a second level drawn four hours after the first level to assess for an additional rise in serum concentration. The level should be plotted in relationship to the time of ingestion to determine the likelihood of toxicity and the need for treatment. Caution should be used in assessing the reliability of the time of ingestion. This nomogram cannot be used for ingestions that occurred greater than 24 hours prior to presentation, repeated supratherapeutic oral ingestions, or iatrogenic intravenous overdose.

* Note that mg/L is the same concentration as mcg/mL.
 Original nomogram from: Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55:871. Copyright © 1975 by the AAP. Updated version reproduced with permission from: Dart RC, Rumack BH. Acetaminophen (Paracetamol). In: *Medical Toxicology*, 3rd ed, Dart RC (Ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. Copyright © 2004 Lippincott Williams & Wilkins.

Oral Tedavi

- ▶ Gebe olmayan, fonksiyonel gastrointestinal sistemi olan ve hepatotoksisite kanıtı olmayan hastalarda:
 - ▶ 140 mg/kg yükleme dozu,
 - ▶ 17 doz 70 mg/kg her 4 saatte
 - ▶ 1 saat içinde kusarsa tüm doz yeniden tekrarlanmalı

Oral Tedavi

- ▶ Tedavi alımdan 24 ile 36 saat sonra asetaminofen düzeyi 10 mikrogram/mL'nin altına düşerse, hastada hepatotoksisite belirtileri ortaya çıkmaz ve hastanın kliniği iyi durumda olursa sonlandırılabilir

IV Tedavi

- ▶ Hepatik yetmezliğin biyokimyasal kanıtları olmayan hastalarda (ör: INR <2), 21 saatlik IV protokol:
 - ▶ 150 mg/kg yükleme dozu 60 dakikanın üzerinde,
 - ▶ 50 mg/kg infüzyon 4 saatin üzerinde, son 100 mg/kg infüzyon kalan 16 saatte

IV Tedavi

- ▶ Hepatik yetmezliğin biyokimyasal kanıtları olan hastalarda ise (ör: INR>2)
 - ▶ 21 saatlik IV protokolü 6.25 mg/kg/saat'ten sürekli IV N-asetil sistein infüzyonu izlemeli (INR <2 oluncaya kadar)

IV Tedavi

- ▶ IV uygulama tüm olgulara yapılabilir fakat oral tedaviyi tolere edemeyen (zorlu kusma vb), oral N-asetil sistein alımını önleyecek tıbbi durumları olan (örneğin koroziv madde alımı, GİS kanama), belirgin hepatotoksisite (INR >2), ve gebe olan hastalarda mutlaka orale göre tercih edilmeli

Antiemetik

- ▶ Antiemetik olarak 5-HT₃ reseptör antagonistleri (örneğin ondansetron) veya metoklopromide kullanılabilir

İyileştirilmesi gereken konular

- ▶ Yanlış N-asetil sistein doz hesabı 10 kat yüksek doz uygulamaya sebep olabilmekte

Öğrenilmesi gereken konular/iyileştirme için tavsiyeler

- ▶ Dozaj ve infüzyon hızını tasdik edecek sistemler

Salisilat

- ▶ Asetilsalisilik asit klinik uygulamadaki en eski ilaçlardan biri
- ▶ Diğer NSAID'lerin kullanıma girmesi, GIS yan etkileri, çocukta Reye sendromuna yol açması gibi nedenlerle kullanımını azalmakla birlikte halen yaygın kullanılan bir analjezik ve antiplatelet tedavi ajanı

Salisilat

- ▶ Toksikite serum salisilat konsantrasyonu ve semptomlarla tamamen korele değil
- ▶ Çoğu hastada 40-50 mg/dL (2.9-3.6 mmol/L) serum düzeyinde toksisitenin belirtileri gözlenir
- ▶ Genel terapötik dozu 10-30 mg/dL (0.7-2.2 mmol/L)

Klinik

- ▶ Ortak bulgular: Takipne, tinnitus, bulantı, kusma, asit baz bozukluğu
- ▶ Ciddi olgularda: Hipertermi, bozulmuş mental durum, pulmoner ödem

Tanı

- ▶ Plazma salisilat konsantrasyonu, AKG, elektrolitler, BUN ve kreatinin, göğüs grafisi
- ▶ Her iki saatte bir plazma salisilat konsantrasyonu düşene kadar tekrarlanmalı
- ▶ AKG her iki saatte bir asit-baz durumu stabil oluncaya ya da iyileşinceye kadar tekrarlanmalı

Tedavi

- ▶ Mümkün olduğu kadar entübasyondan kaçınılmalı
- ▶ Serebral veya pulmoner ödem ortaya çıkmadıkça sıvı resüsitasyonuna devam edilmeli
- ▶ Tekrarlayan oklu doz aktif kömür uygulanabilir (ilk doz 1 g/kg'dan maksimum 50 g)

Tedavi

- ▶ Bozulmuş mental durumu olan hastalarda kan şekeri normal olsa bile dekstroz verilmeli

Sodyum bikarbonatla alkalinizasyon

- ▶ Bolus tedavi: Sodyum bikarbonat, 1-2 mEq/kg (maksimum 100 mEq) IV puşe edilmeli (3-5 dakikanın üzerinde)
- ▶ İdame tedavi: 100-150 mEq sodyum bikarbonat 1 L %5 dekstroz içinde, yetişkinlerde 250 mL/saat hızından

Sodyum bikarbonatla alkalinizasyon

- ▶ Hipokalemi, hipokalsemi ve diğer elektrolit anormalliklerini düzelt
- ▶ Alkalemi (arterial pH 7.55'e kadar) sodyum bikarbonat için kontraendike değil
- ▶ İdrarı alkalileştirmek için asetazolamid kullanılmaz

Acil HD endikasyonları

- ▶ Derinden bozulmuş bilinç durumu
- ▶ Pulmoner veya serebral ödem
- ▶ Salisilat atılımını engelleyecek böbrek yetmezliği
- ▶ Sodyum bikarbonat uygulamasını engelleyecek sıvı yüklenmesi

Acil HD endikasyonları

- ▶ Akut zehirlenmede plazma salisilat konsantrasyonu >100 mg/dL (7.2 mmol/L) veya kronik zehirlenmede >60 mg/dL (4.3 mmol/L)
- ▶ Agresif ve uygun tedaviye rağmen klinik kötüleşme

İyileştirilmesi gereken konular

- ▶ Nadiren yapılan ölçümler artan salisilat düzeylerinin tanınmasını geciktirmekte bu da gecikmiş tedaviye yol açmaktadır
- ▶ Entübasyon sürecinde yetersiz hiperventilasyon dekompanse asidoza ve kardiyovasküler kollapsa yol açabilmekte

Öğrenilmesi gereken konular/iyileştirme için tavsiyeler

- ▶ Özellikle salisilat düzeylerinin arttığı durumlarda sık sık düzey bakılmalı
- ▶ Hiperventilasyonu baskılayacak benzodiazepin gibi ajanlardan kaçınılmalı. Entübasyon öncesinde ve sonrasında asidoz düzeltilmeli ve hiperventilasyon sağlanmalıdır

Toksik alkol alımı

- ▶ Amerikalıların 3'te 2'si etil alkol içeren içecekler tüketmekte
- ▶ Komplike olmayan etanol zehirlenmesi ABD'de yıllık yaklaşık 600000 acil başvurusuna yol açmakta
- ▶ Alkol zehirlenmesine bağlı ölümler, fazla alkole bağlı alkol ilişkili komplikasyonlar (trafik kazası, aile içi şiddet vb.) önemli problem

Toksik alkol alımı

- ▶ Tüm alkol zehirlenmeleri (etanol, metanol, etilen glikol, aseton, izopropanol) artmış osmolal açığa neden olur
- ▶ İzole **akut etanol** intoksikasyonununun tedavisi destekleyici tedavilerdir (izotonik sıvı, dekstroz, tiamin gibi).

Toksik alkol alımı

- ▶ **Metadoxin** etanolün kandaki yarı ömrünü azaltmada, semptomları daha hızlı düzeltmede kullanılmış
- ▶ Henüz FDA onayı yok
- ▶ Aktif kömür ve gastrik dekontaminasyon genellikle yararlı değil (etanol GIS'ten çok hızlı absorbe olur)

Toksik alkol alımı

- ▶ **Isopropil alkolde** fomepizol ve etil alkol gibi antidotlar etkisiz
- ▶ GIS dekontaminasyonu ve hemodiyaliz nadiren gerekebilir
- ▶ Etanol aşırı dozu gibi tedavi edilebilir

Toksik alkol alımı

- ▶ **Metanol** ve **etilen glikol** zehirlenmesinde sodyum bikarbonat kullanılabilir.
- ▶ **Alkol dehidrogenaz inhibisyonu:**
 - ▶ **Fomepizol** (15 mg/kg IV yüklemeyi 4 kez 10 mg/kg her 12 saatte izlemeli, sonrasında 12 saate 1, 15 mg/kg uygulanmalı.
 - ▶ Etilen glikol veya metanol konsantrasyonu 20 mg/dL'nin altına düşünceye kadar
 - ▶ **Etanol**
- ▶ Hemodiyaliz

İyileştirilmesi gereken konular

- ▶ Özellikle toksik alkol düzeyinin laboratuvar olarak onaylanması için beklerken metabolik asidoz gelişmiş olgularda başlangıç spesifik tedavilerin geciktirilmesi

Öğrenilmesi gereken konular/iyileştirme için tavsiyeler

- ▶ Şüpheli/kuvvetle muhtemel toksik alkol alımlarında:
 - ▶ Başlangıç tedavi (örneğin ADH inhibisyonu, diyaliz) laboratuvar sonuçları beklenirken başlanmalı
 - ▶ Hasta ADH inhibisyonu olmadan yönetilecekse serum bikarbonat düzeyi ve anyon açığı sık sık gözlenmeli ve asidoz ortaya çıktığında ampirik tedavi acilen başlanmalı

Kolinesteraz İnhibitörleri

- ▶ **Organofosfatlar** ve **karbamatlar** ciddi kolinerjik toksisiteye yol açan potent kolinesteraz inhibitörleridir

Kolinesteraz İnhibitörleri

▶ Muskarinik belirtiler:

▶ ●**SLUDGE/BBB** –

Salivation, Lacrimation, Urination, Defecation, Gastric Emesis, Bronchorrhea, Bronchospasm, Bradycardia

▶ ●**DUMBELS** –

Defecation, Urination, Miosis, Bronchorrhea/Bronchospasm/Bradycardia, Emesis, Lacrimation, Salivation

Kolinesteraz İnhibitörleri

- ▶ Nikotinic etkiler fasikülasyonları, kas güçsüzlüğünü ve paraliziye içerir
- ▶ Muskarinic ve nikotinic etkiler merkezi solunum depresyonu, letarji, nöbet ve komaya sebep olabilir

Tedavi

▶ Atropin

- ▶ Başlangıç dozu 2-5 mg IV. Etki gözlenmezse her 3-5 dakikada bir doz iki katına çıkılabilir ta ki pulmoner muskarinik belirti ve bulgular düzelineye kadar

▶ Pralidoksim

- ▶ Nöromusküler disfonksiyon için 30 mg/kg IV bolus, 8mg/kg/saat'ten infüzyon

İyileştirilmesi gereken konular

- ▶ Ekstübasyondan veya atropinin kesilmesinden sonra solunum yetmezliğinin tekrarı

Öğrenilmesi gereken konular/iyileştirme için tavsiyeler

- ▶ Solunum yetmezliği açısından izlem (kolinerjik toksisite veya intermediate sendrom yönünden), özellikle atropin dozu azaltılırken/kesilirken ve ekstübasyondan sonra

Sonuç-Öneriler

- ▶ Zehir danışma merkeziyle erken konsültasyon
- ▶ Hasta başı kaynakların geliştirilmesi

İlginiz için teşekkürler..

www.afsinemrekayipmaz.com.tr