

ORGANOFOSFAT İNTOKSİKASYONLARI

İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU

Sunum Planı

- Pestisitler (Organofosfatlar)
- Epidemiyoloji
- Olgu ile Organik Fosforlu İnsektisid zehirlenmeleri
- Klinik Bulgular
- Tanı
- Tedavi
- Sonuç
- Kaynaklar

Pestisid

- İnsan ve hayvan vücudu ile bitkiler üzerinde veya çevresinde yaşayan ve zararlı olan böcek, kemirici, yabancı ot, mantar gibi canlıların zararlı etkilerini azaltmak için kullanılan kimyasal maddeler
- İnsektisidler (Böcek öldürücüler)
 - Organik fosforlu insektisidler, karbamatlı insektisidler, piretrinler
 - Organik klorlu insektisidler, imidakloprid
- Herbisidler (Yabancıl ot öldürücüler)
 - Parakuat, Dikuat
- Rodentisidler (Kemirgenleri öldürücüler)
 - Warfarin türevleri, brodifakum

- Organofosfor bileşikleri (OF) pestisid olarak veya tabun, soman, sarin, VX şeklinde savaşlarda biyolojik silah olarak kullanılmaktadır
- OF'lerin düşük dozu bile ölümcül olabilir ve ölüm genellikle solunumsal yetmezliğe bağlıdır
- OF'ler nörotransmisyonda önemli role sahip asetilkolinesteraz (AKE) enzimini inhibe ederek etkilerini gösterirler
- AKE inhibisyonu, kolinerjik reseptörlerde asetilkolin birikimine neden olur

Epidemiyoloji

- Gelişmekte olan ülkelerde
- Mortalite (ölüm) ve morbidite (sekel) oranı yüksek
- Genç ve ekonomik olarak aktif yaş grubunda
- Eğitim düzeyleri ve sosyoekonomik durumları düşük

Epidemiyoloji

- Dünya' da her yıl pestisitlerle 1- 5 milyon arasında zehirlenme. Her yıl 20 000 tarım çalışanı pestisit zehirlenmeleri sonucu ölmektedir. Dünya pestisit üretiminin % 25'i gelişmekte olan ülkelerde kullanılmasına rağmen ölümlerin % 99 'u bu ülkelerde
- Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği'nin 2008 yılı raporuna göre, pestisidlerle zehirlenme oranı % 3.8
- Terörizm ve kimyasal savaş ajanı
 - ✓ Matsumoto sarin gazı ile saldırı (1994, 7 ölüm)
 - ✓ Tokyo metrosunda sarin gazı ile saldırı (1995, 10 ölüm)

- Dicle üniversitesi acil servisinine başvuran 2001-2004 yılları arasındaki organofosfat zehirlenmeli 165 hasta retrospektif değerlendirilmiş
- %95 oral yoldan ve intihar amacıyla almış ve %95 bayan ve ortalama yaşları 20.9
- Bu hastaaların yaklaşık yarısı daha önce ilaçla bir suisit girişiminde bulunmuştur
- Bu hastaların acile bilinç değişikliği ile gelen
- Derin asidozu olan, hipotansiyonu olma

- Türkiye’de bir zehir danışma merkezinin 9 yıllık verileri incelendiğinde:
 - **25,572** zehirlenme vakasının % **8.8**’i pestisid intoksikasyonu olarak kayıt edilmiştir.
 - **Pestisid intoksikasyonlarının % 80,3**’ü insektisid ve % **19,7**’si redontisid zehirlenmesi olarak kayıt edilmiştir.
- *Çalışmada endosülfana maruz kalan 2 vaka incelenmiş.*
- *Nörolojik bozukluk, nöbet, ağır metabolik asidoz açısından klinisyenlerin dikkatli olması gerekliliği belirtilmiştir.*
- *Ağır metabolik asidozda, erken zamanda yapılan hemodiyalizin önemli olabileceği vurgulanmıştır.*

- Çukurova üniversitesinin **4569** hasta ile yaptığı ve 10 yıllık sürede,
- erişkinlerde akut zehirlenmelerin analiz edildiği çalışmada:
 - İlaç zehirlenmeleri % 58.4
 - **Organofosfatlar** % **23.9**
 - Koroziv % 3.4
 - Mantar % 1.7
 - Metanol % 2.4
 - Karbonmonoksit % 2.1
 - Bilinmeyen % 8.1

- Piridinyum oksimler asetilkolinesterazı tekrar aktive ederek organofosfor bileşiklerin neden olduğu zehirlenmelerde kullanılmaktadır.
- Ancak pestisid ve biyolojik silahlarla olan zehirlenmelerde farklı aktivite gösterdiğinden, günümüzde tüm organofosfor zehirlenmelerinde kullanılabilinecek geniş spekturumlu Piridinyum oksim bulunmamaktadır.
- Yapılan birçok çalışmaya rağmen, sadece OF 'lerin 4 bileşenine etkili olabilen yeni bir pridinyum oksim , OF'lerin antidotu olarak bulunmaktadır.
- Günümüzde antikolinerjik ajan (atropin), AKE reaktivatörleri (pralidoksim, trimedoksim, obidoksim , HI-6) ve diazem'den oluşan üçlü kombine tedavi OF zehirlenmelerinde kullanılmaktadır.

- Günümüzde tüm OP'lere etkili olan bir oksim bulunmamaktadır.
- Bu kapsamda yapılan bir çalışmada, korunmada önerilen yeni oksimler ve şeker oksimler, önerilen 4 Piridinyum oksimler (**pralidoksim, trimedoksim, obidoksim , HI-6**) ile karşılaştırılmıştır.
- Çalışmada, asetilkolinesterazı reaktivite eden geniş spektrumlu olan tedavinin araştırılması amaçlanmıştır.

Olgu 1

- 46 yaş erkek ağustos ayında tarlada çalışırken birden fenalaşıyor
- Baş dönmesi,
- Bulantı kusma
- Fenalık hissi
- Soğuk terlemesi olmuş
- Hasta acil servise geldiğinde solunumu yüzeysel
Glaskov koma skalası E:1, M:3:V:2

olgu1

- Muayenesinde dikkat çeken bulgular
- Bradikardik, Norma tansif
- Pupiller myotik
- SpO₂ %90 ve apneik soluyor

Olgu 2

- 18 yaş bayan hasta iki gün önce yoğun bakımdan zehirlenme nedeniyle taburcu edilmiş
- Terleme bulantı kusma ishal
- Bilinç kaybı ile acil servise tekrar getiriliyor
- Geldiginde bradikardik
- Pupiller myotik
- Solunum zorluğu çekiyor
- Tansiyon arteriyel normal
- SpO₂ :%94

Olgu 3

- 37 yaşında bayan hasta yöresel kıyafetli ve yanında iki bayan koluna girmiş şekilde acile getiriliyor
- Ayakta duramadığını ve dengesini sağlayamadığını söyleyen hasta 5 gündür gitmedik doktor bırakmamış ve çekilmedik grafi kalmamış yardım istiyor
- Tüm vital fonksiyonları normal sınırlarda
- Bilinç açık oryante koopere
- Yapılan nörolojik muayenesinde alt extremitelerde bilateral motor güç kaybı 3-4/5,
- Romberg ve ataksi +,
- Serebellar testler normal

Olgu 4

19 yaşında bayan hasta sabah saat 07:30da acil servise gece 24 sularında evde bulunan karınca ilacından bir avuç içtiğini belirterek başvurur

İntihar amaçlı ilaç içtiğini belirten hastanın başvuru anında ve öncesinde şikayeti olmamış

Geliş Vital Fonksiyonları: TA: 104/66 Nb:60 fizik muayenesinde anlamlı bir bulgu saptanmamış

Hastadan alınan kan tetkiklerinde hemogram, biyokimya ve ACE düzeyi normal saptanmış. İzlemede hastanın bradikardisi ve hipotansyonu gelişmesi üzerine hastaya aralıklı olarak atropin ve sıvı tedavisi başlanmıştır

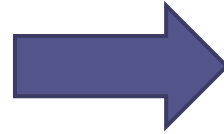
Organofosfat olduğu öğrenilen madde nedeniyle organofosfat zehirlenme bulguları için yakın takibe alınan hastada diğer bulgular gelişmemiş

Hastanın takibinin 48. Saatinde hastanın bradikardisi ve ortostatik hipotansyonu devam etmesi üzerine hasta tekrar ek madde kullanımı yönünden sorgulanmış ve

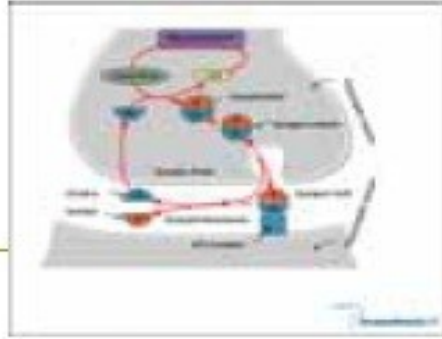
- Kayınvalidesinin ilacından; 6 adet vasoxen ve 14 adet ayra aldığını belirtmesi üzerine hastada veya blokor zehirlenmesi düşünulmüştür
- İzlemdede bas dönmesi Ataksik yürüyüş ve ayağa kalktığında olan bulanık görme ve sağ üst ekstremitede proksimal kas gücü 4/5 diğerleri 4+/5 olan hastanın



Bradikardi
Miyozis
Terleme
Sekresyon artışı



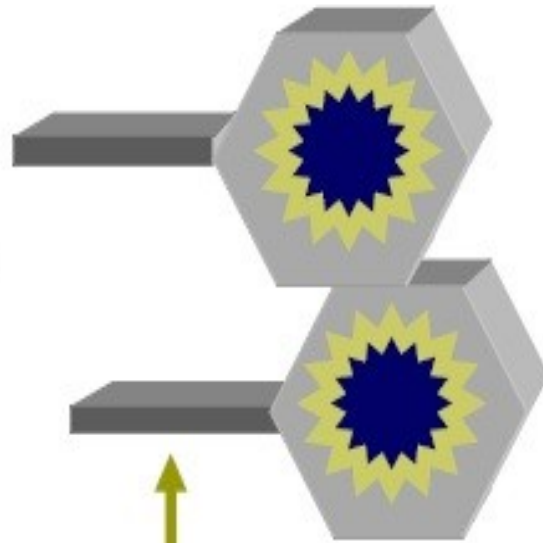
Kolinerjik etkiler



**K
O
L
I
N
E
S
T
E
R
A
Z**

ASETİLKOLİN





KOLİNESTERAZ
İNHİBİTÖRÜ



Asetilkolin

Kolin esterleri

Asetilkolin
Karbakol
Betanokol
Metakolin

Parasempatikomimetik alkoloidler

Pilokarpin (*Salagen tb*)
Aseklidin
Oksotremorin

Kolinesteraz İnhibitörleri **Reversibl inhibitörler**

Rivastigmin (*Exelon kaps*), fizostigmin, piridostigmin (*mestinon drj*)

neostigmin (*Neostigmin amp*), edrofonyum, demekaryum,
Karbamatlı insektisidler

İrreversibl inhibitörler

Organik fosforlu böcek öldürücüler
Tabun, sarin, soman, VX

Serinin hidroksil grubunda fosforilasyon



Anyonik bölge

Esteratik bölge

KOLİNESTERAZ İNHİBİSYONU

Maruziyet



Mesleki



Kaza



Dermal



İntihar



Besinler

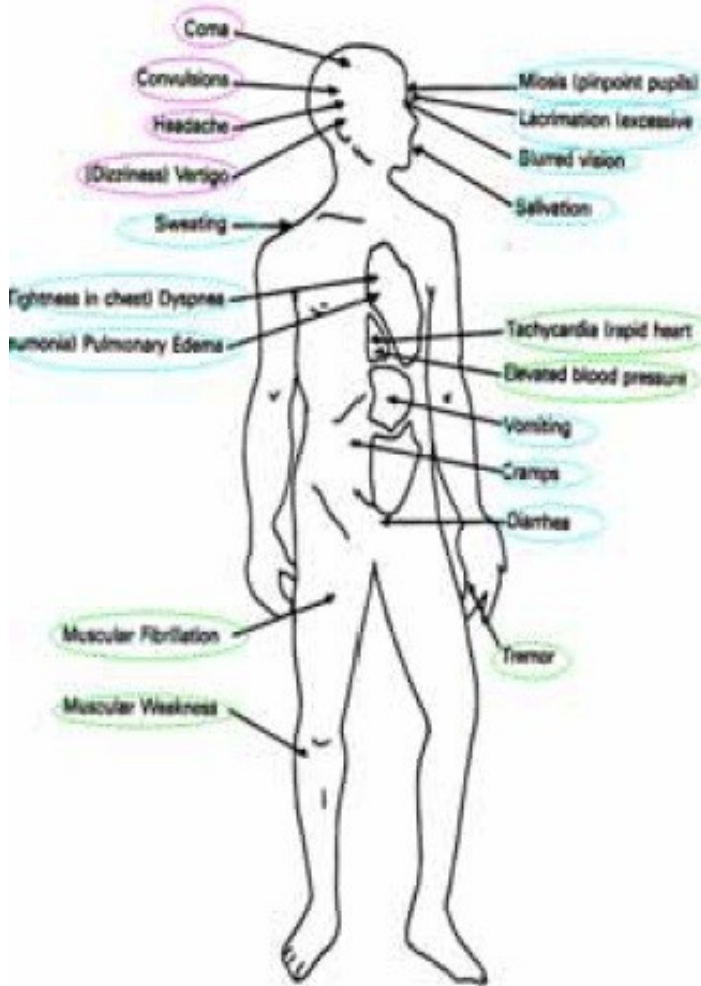


Solunum



Oral

Klinik Bulgular



Muskarinik reseptör

Diyare

Urination (İdrar çıkışında artış)

Miyozis

Bronşiyal sekresyonlarda artış

Emezis (Bulantı, kusma)

Lakrimasyon (Gözyaşı salgısında artış)

Salivasyon (Tükrük salgısında artış)

Nikotinik reseptör

Pallor, taşikardi, hipertansiyon, hiperglisemi, kas güçsüzlüğü, fasikülasyonlar, kas paralizi (özellikle solunum kasları)

Santral sinir sistemi

Ajitasyon, ataksi, konvülziyonlar, koma

ABC

Dekontaminasyon

Mide yıkaması

Aktif kömür

Dermal

Kontamine giysiler çıkarılır

Bol sabunlu suyla yıkanır

Giysiler ayrılır



Göz

Bol su ile yıkama

Yıkama 15 dk sürmeli

Gözde ağrı, hiperemi varlığında göz hekimi tarafından değerlendirilmeli

Antidot Tedavisi

- Atropin
- Oksimler
- Deneysel çalışmalar

Atropin



- Asetilkolin ile yarışmalı olarak muskarinik reseptörlere bağlanır.
- OP insektisid zehirlenmelerinde muskarinik reseptörlerin uyarımına bağlı kolinerjik bulguları geri döndürür.

Atropin

	ÇOCUK	YETİŞKİN
Yükleme dozu	0.05 mg/kg, i.v. (3-5 dk'da yenilenir)	1.5-3 mg, i.v. (3-5 dk'da yenilenir)
Süürdürme dozu	0.02-0.05 mg/dk i.v. (10-15 dk'lık aralıklarla) ya da 0.02-0.08 mg/kg/saat infüzyonla	3-5 mg/saat, i.v. ya da 0.02-0.08 mg/kg/saat infüzyonla

Atropinizasyon Hedefleri

- Bronşial sekresyonların ortadan kalkması
- Nabız sayının <100 atım/dk
- Barsak seslerinin varlığı

Oksim

- Pralidoksim
- Obidoksim
- HI-6 oksimler

Türkiye'deki Preparatı

Conthrathion® flakon 200 mg
(Pralidoksim metilsülfat)

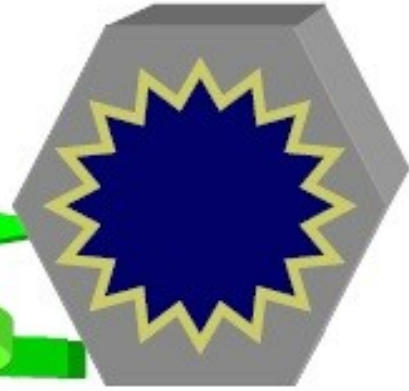
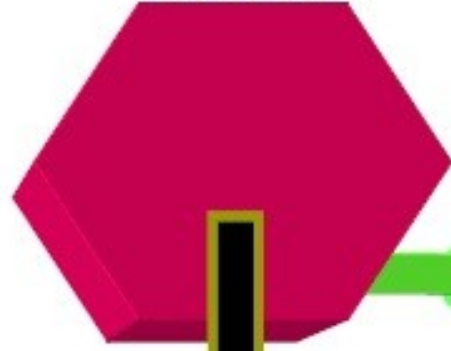


Oksim



OP insektisid zehirlenmelerinde, **nikotinic** reseptörlerin uyarımına bağlı oluşan **kolinerjik** bulguları geri döndürür

OKSİM



**KOLİNESTERAZ
AKTİVASYONU**

Anyonik bölge

Esteratik bölge

Pralidoksim

	ÇOCUK	YETİŞKİN
Yükleme dozu	20-40 mg/kg (en çok 1 g) 100mL % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içine 15-30 dk.da i.v.infüzyon	1-2 g 100 mL % 0.9'luk sodyum klorür içinde 15-30 dk.da ven içine infüzyonla ya da 30 mg/kg i.v. bolus
Sürdürme dozu	Kas zayıflığı ve fasikülasyonlar sürüyorsa yükleme dozu 1 saat sonra ve her 3-8 saatte yinelenir ya da 10-20 mg/kg saat % 0.9'luk sodyum klorür içinde i.v. infüzyon	Kas zayıflığı ve fasikülasyonlar sürüyorsa yükleme dozu 1 saat sonra ve her 3-8 saatte bir yinelenir ya da 500 mg/saat (8mg/kg/saat, en çok 12 g/gün) % 0.9'luk sodyum klorür içinde i. v. infüzyon

DSÖ tarafından yükleme dozunun ardında 8 mg/kg/saat uygulanması öneriliyor(Eddleston 2008)

Sağlık Bakanlığı, Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenme Tanı ve Tedavi Rehberi, 2007, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı

Oksimler

İntravenöz Tedavi Süresi

- 4-6 günden 22 güne dek pralidoksim tedavisi¹.
- Yetişkinler için maksimum önerilen doz, 24 saatte 12 g².

Oksimlerin Yan Etkileri

- Ajitasyon, bulanık görme, diplopi, baş dönmesi, sersemlik (uyuşukluk), baş ağrısı, hipertansiyon, hiperventilasyon, laringospazm, mani, miyasteni, miyokloni, bulantı/kusma, sinüs taşikardisi ve kserostomi (ağız kuruluğu).

Oksim

- Deneysel OF insektisid zehirlenmelerinde pralidoksim diyafram kas nekrozunu azaltmış¹.
- Pralidoksim uygulaması ne kadar erken dönemde yapılırsa kas nekrozu üzerindeki koruyucu etkisi o kadar fazla².
- Dimetil (dichlorvos, malathion) grubu bulunan OP insektisidlerde aging gelişimi hızlı olduğundan pralidoksim ilk **13 saat** , dietil (diazinon, chlorpyrifos diethylparathion) grubu bulunanlarda **132 saat** içinde uygulanmalı³.

Oksim

- Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran ve yoğun bakım tedavisi gerektiren OP insektisidlerle zehirlenme olgularının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada atropin ve pralidoksimin birlikte kullanımını atropinin tek başına kullanımına göre prognozu değiştirmedir¹.
- Sri-Lanka'da pralidoksim bulunamayan dönemde OP insektisid zehirlenmelerinde tek başına atropin kullanımının atropin ve pralidoksimin birlikte kullanımını kadar etkin olduğu bildirilmiş; ancak bu konuda kontrollü klinik çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanmıştır².
- 182 hastalık bir seride yüksek doz pralidoksim tedavisinin mortalite oranını, mekanik ventilasyon gereksinimini, intermediate sendrom oranını arttırdığı ve rutin tedavide zorunlu olmadığı organofosfat ile zehirlenmiş hastalarda oksimlerin faydalı mı zararlı mı olduklarına dair veriler yetersiz³.
- Oksimlerin faydalı etkisi yoktur ya da zararlı olması olası⁴.

Deneysel alıřmalar

Oksimlerin eritrosit asetilkolinesterazını yükselttiği ancak bunun intübasyon gereksinimini ve yaşamı artırdığına dair kanıtları olmadığı, bunun için farklı doz ve protokollerde ve farklı oksimlerin kullanıldığı araştırmalara gerek vardır

Taze Donmuş Plazma

- Plazma exchange tedavisi, plazma kolinesteraz düzeylerini yükseltebilir
- Asetilkolinesterazın oksimler ile reaktivasyonu
- Düşük plazma kolinesteraz düzeyinin normale dönmesi

Kolinesteraz

- Eritrosit asetilkolinesterazı: Eritrositler, sinir sistemi, iskelet kası
 - Klinikle korele
 - % 50 baskılanma hafif
 - % 10-50 baskılanma orta şiddetli
 - <% 10 baskılanma şiddetli zehirlenme
- Plazma psödokolinesterazı: Plazma, karaciğer

Geç Komplikasyonlar

- **“Intermediate” sendrom” (24-96 saat sonra)**
 - Boyun fleksor kasları, proksimal kol ve bacak kaslarında güçsüzlük, motor kranial sinirlerde paralizi ve solunum yetmezliği
- **“Gecikmiş nöropati” (2-3 hafta sonra)**
 - Simetrik alt ekstremitte güçsüzlüğü, eldiven ve çorap şeklinde parestezi, bacak ağrıları
 - Peroneal kas paralizi, atrofisi, düşük ayak, ataksi

Organafosfatlar

Düşük Toksisite (LD50 > 1000 mg/kg)	Orta Dercede Toksisite (LD50 50 - 1000 mg/kg)	Yüksek Toksisite (LD50 < 50mg/kg)
Malathion (Sityon-Koruma) Bromophos (Bromo EC 40- Agrosan) Phoxim (Volaton-Bayer)	Diazinon (Basudin-Sandoz) Dichlorvos (DDVP-Bayer) Fenitrothion (Feniton-Agrosan) Trichlorfon (Voteksit-Kimyagerler) Phosalone (Zolone-Rhone Poulenc)	Parathion (Folidol-Bayer) Methamidophos (Tamaron-Bayer) Monocrotophos (Azodrin-Shell) Phosphomidon (Fomidon-Hektaş)

Karbamatlar

Carbaryl (Karbavin-Takımsan) Ethiofencarb (Croneton-Bayer)	Propoxur (Unden WP-Bayer) Carbosulphan (Marshal-Hektaş)	Aldicarb (Temik-RhonePoulenc) Methiocarb (Mesurol-Bayer) Methomyl (Lannate-Du Pont)
---	--	---

Acta Med Croatica. 2008 May;62(2):233-6.

- Organofosfatlar ve birçok pestisit atipik başvuru şikayetler;
- Kronik başağrısı,
- Kalsizlik/dermansızlık ve
- Ateş vs..

Yeni Tedavi alışmaları

- Atropin ve Pralidoksim ile uygulanan standart tedaviye ek olarak insan plazma infuzyonu, erken hemoperfuzyon ve intravenöz magnezyum'un potansiyel faydalarından bahsedilmektedir.
- Çalışmalarda atropin yerine alkalizasyonun ve glikopirolat kullanımının ek yarar sağlamadığı görüldü.
- Askeri otoriteler organofosfatlara bağlı bulgularda diazepam kullanımını öngörmektedirler. Biyoremediasyon, klonidin, N-asetil sistein ve adenozin reseptör agonistleri sadece hayvan modellerinde değerlendirilmiştir.
- Zehirlenmelerde etkili olabilecek yardımcı ve alternatif tedaviler, standart tedavi olarak uygulanmadan önce iyice araştırılmalıdır.

- Bu çalışmalarda tedavi etkinliği açısından farklı sonuçlara ulaşılmıştır.
- Ancak birçok çalışmada sonuçları etkileyebilecek çeşitli parametreleri göz önünde bulundurmuyordu.
- Özellikle temel karakteristlikleri dengeli deęildi, oksim dozları geniş, tedavilerde önemli gecikmeler mevcut olup; organofosfat türü hesaba dahil edilmemiřti.
- Sadece bir çalışmada WHO'nın öngördüğü tedavi dozu plasebo grubu ile karşılaştırılmıştı

- Yine benzer çalışmada organofosforlu (OP) akut pestisid zehirlenmelerinde oksimlerin güvenilirliği ve etkinliği araştırılmıştır
- İngiliz ve Çin veritabanları Eylül 2009'dan itibaren araştırılmış
- 7 farklı pralidoksim tedavi denemesi uygulandığı gözlemlendi
- 3 tedavi denemesini içeren çalışmada 366 hastada pralidoksim ve placebo karşılaştırılırken; 4 tedavi denemesini içeren çalışmada ise 479 hastada iki ve daha fazla doz karşılaştırılması yapılmıştır.

Tedavide değişiklik varmı !!!

- Çalışmada , belirtilen dozlarda kanda asetilkolinesteraz seviyesinin reaktivite edildiğine dair kanıtlar olmasına rağmen; klinik yarar sağlamadığı ve tüm alt gruplarda zararlı olduğu gösterilmiştir.
- Sonuç olarak mevcut kanıtlar oksimlerin yararı ve zararı konusunda kesin bir şey söyleyememektedir.
- ***WHO'nun önerdiği (30 mg / kg pralidoxime klorid bolus 8 mg / kg / st infüzyon) tedavi rejimi desteklenmemektedir.***
- Bu nedenle farklı tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır.
- Oksimlerin yararlı olmadığına dair birçok çalışma da bulunmaktadır. Nitekim dimetil OP ile yapılan yeni çalışmalarda, OP'ye aşırı duyarlı olanlarda oksimlerin reaktivasyonu inhibe ettiği belirtilmiştir.

Mortalite ilişkili durumlar

- Alınan dozun miktarı??
- Alım şekli??
- Acil servise geliş zamanı??
- Bilinç düzeyinde azalma
- Asetil kolin esteraz düzeyi 400Ü/L altında olma
(Moral A.R ve ardaşlarının yaptığı 211 vaka serisinin 1993Anestezi reanimasyon Cemiyeti mecbuası)
- Bradikardi ve hipotansiyon
- Tedavinin ne/ler olduğu ve başlama zamanı ile bir bağlantının kanıt düzeyi düşük hatta çelişkili