

ÖLÜMCÜL TOKSİKOLOJİK AJANLARLA ZEHİRLENMELER

(TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR,
METİL ALKOL, PARASETAMOL)

Uzm. Dr. Müge GÜLEN

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi
Acil Tıp Servisi

SUNUMUN PLANI

- ◉ Trisiklik Antidepresanlarla Zehirlenme
(Farmakokinetik, Klinik, Laboratuvar, Tedavi)
- ◉ Metil Akol Zehirlenmesi
(Farmakokinetik, Klinik, Laboratuvar, Tedavi)
- ◉ Parasetamol Zehirlenmesi
(Farmakokinetik, Klinik, Laboratuvar, Tedavi)

SUNUMUN AMACI

Bu sunumun sonunda acil serviste ölümcül toksikolojik ajanlarla olan zehirlenmelerin klinik bulgularının fark edilip ve zaman kaybetmeden tanı ve tedavisinin gerçekleştirilmesinin öğrenilmesi amaçlanmıştır.

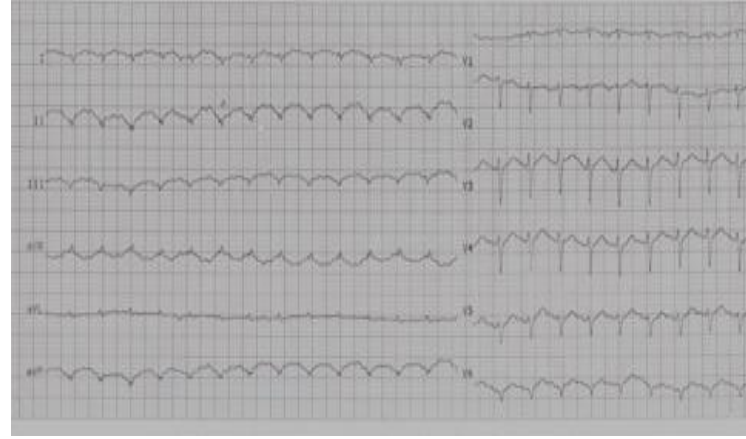
OLGU-1

- ◉ 45 yaşında bayan hasta acil servise bilinç bozukluğu ve ajitasyon sebebi ile getirildi.
- ◉ Vücut Sıcaklığı: 36,5 °C Nabız:168/dk TA: 130/80 mmHg Solunum: 15/ dk GKS: 11 (E2,M5,V4)
- ◉ EKG: SVT Kalp Hızı:168/dk QT: 0,54 sn
- ◉ BBT: Normal, Laboratuvarda anormal bulgu saptanmadı
- ◉ Bilinç bozukluğunu açıklayacak diğer nedenler dışlandıktan sonra zehirlenme olabileceği düşünülerek NaHCO₃ verildi.
- ◉ Tedavi sonrası ritim sinüs taşikardisine döndü.
- ◉ Daha sonra hastanın anamnezi derinleştirildiğinde major depresyon tanısıyla amitriptilin 10 mg/gün kullandığı saptandı.
- ◉ Bilinci açıldığında hastanın bu ilacı özkıyım amacı ile çok miktarda aldığı öğrenildi.
- ◉ Yatışının 3. gününde sıhatle taburcu

OLGU-1



Hastanın başvuru anındaki SVT ritimli EKG'si



NaHCO₃ tedavisi sonrası sinüs taşikardisi

Açıkalın A, M Gülen, S Acehan, A Çelikdemir, M Topal. "Her Supraventriküler Taşikardi Kardiyojenik Değildir: Olgu Sunumu" *AKATOS* 2011;2(4):39-42



TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLARLA ZEHİRLENME

GİRİŞ

Trisiklik antidepresanlar (TSA) 1960 yılından beri

- ◉ Depresyon
- ◉ Nevraljik ağrı
- ◉ Enürezis Nokturna
- ◉ Obsesif Kompulsif Bozukluk
- ◉ Panik / Fobik bozukluklar
- ◉ Anksiyete bozukluğu
- ◉ Yeme bozukluğu
- ◉ Migren

tedavisinde kullanılmaktadır.

GİRİŞ

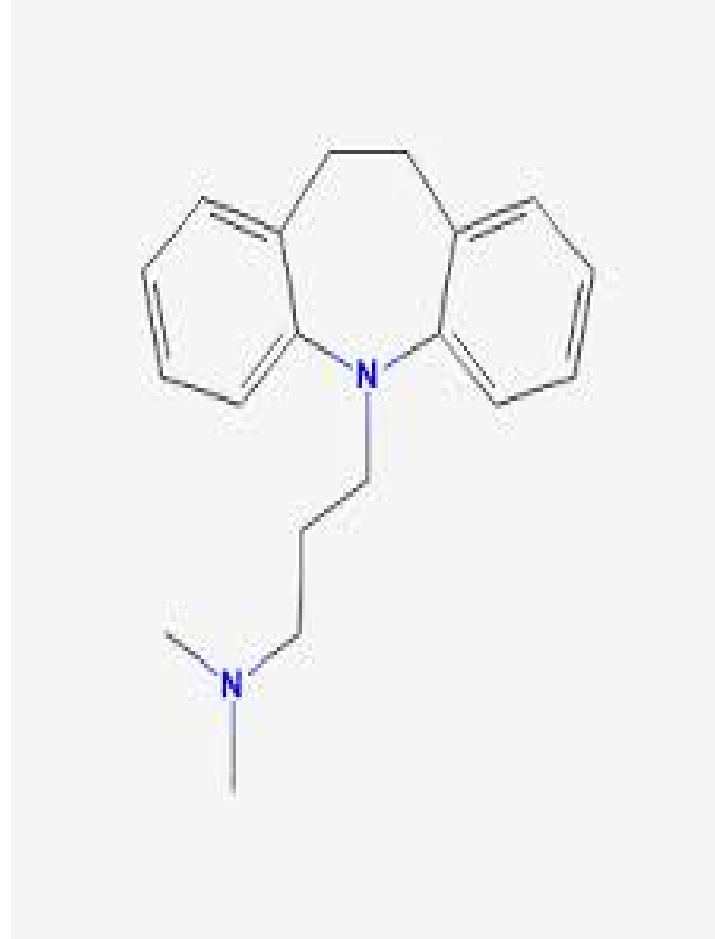
- TSA'lar yüksek doz alımlarda **kardiyotoksik, nörotoksik** ilaçlardır
- Ölümlerin büyük bir kısmı ilaç alımından sonraki ilk birkaç saat içinde gelişen **kardiyotoksisiteye** bağlı
- Bu hastaların ilk başvuru yeri olan acil servislerde uygulanan doğru müdahaleler ile ölüm oranları önemli ölçüde azaltılabilir.

ETKEN MADDE VE MÜSTAHZARLAR

- **Amitriptilin...**(Laroxyl® ,Libroksil® ,Triptilin®)
- **Opipramol.....**(İnsidon® , İnzeton® , İnsomin®)
- **Klomipramin.....** (Anafranil®)
- **İmipramin.....** (Tofranil®)
- **Nortriptilin.....** (Aventyl®)
- **Protriptilin.....**(Vivactil®)
- **Trimipramin.....**(Surmontil®)
- **Doksepin.....**(Sinequan®)

FARMAKOKİNETİK

- TSA' lar 3 aromatik halkadan oluşan kimyasal yapıya sahiptirler.
- Bunlar; 7 üyeli santral halka, dışta 2 benzen halkası, ve santral halkaya bağlanmış aminopropil bölge zinciridir.



FARMAKOKİNETİK

- Terapotik dozlarda hızlı emilirler.
- 2-8 saatte en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşırlar
- Karaciğerden metabolize edilirler
- Yarılanma ömürleri ilaca bağlı olarak 7-58 saat
- Toplam dozun % 70'i böbreklerle, % 30' u safra yoluyla atılır.

FARMAKOKİNETİK

- ◉ Dağılım hacimleri oldukça geniştir.
- ◉ Plazmada bulunan fraksiyonu büyük oranda alfa-1 asit glikoroteine bağlanır.
- ◉ Lipofilik ilaçlardır ve kan beyin bariyerini kolayca geçerler.



YARASA GİBİ KÖR



KEMİK GİBİ KURU

KLİNİK



PANCAR GİBİ KIRMIZI



CEHENNEM GİBİ SICAK



ZİRDELİ

TSA' LARIN HÜCRESEL ETKİLERİ

Bu ilaçların başlıca toksik etkileri kardiyovasküler, periferik sinir sistemi ve santral sinir sistemi (SSS) üzerinde oluşmaktadır.

1. Presinaptik nörotransmitter geri alımını inhibe ederler.
2. Kardiyak hızlı sodyum kanallarını inhibe ederler.
3. Santral ve periferik muskarinik asetil kolin reseptörlerini inhibe ederler. (ANTİMUSKARİNİK ETKİ)
4. Santral ve periferik alfa-1 adrenerjik reseptörleri inhibe ederler.
5. Santral sinir sisteminde GABA-A reseptörlerini inhibe ederler.

KLİNİK-1

○ Presinaptik nörotransmitter geri alımını inhibe ederler.

- Norepinefrin, dopamin ve serotoninin potent inhibitörleri
- Nörotransmitter cevabı artar
- **Serotonin Etkisi:** Ajitasyon, refleks artışı, myoklonus, pupillerde genişleme, serotonin sendromu
- **Norepinefrin Etkisi:** Pupillerde genişleme, terleme, taşikardi, kardiyak aritmi
- **Dopamin Etkisi:** Extrapiramidal semptomlar, distonik reaksiyonlar, malign nöroleptik sendrom

KLİNİK-2

- ⊙ **Kardiyak hızlı sodyum kanallarını inhibe ederler.**
 - **His-purkinje hücrelerinde (depolarizasyon gecikmesi ve ileti anormalliği)**
 - EKG'de PR ve QRS'in uzaması ve sağ aks sapması (RAD)
 - Ventriküler aritmi
 - **Miyokardiyal dokuda (kontraktilenin bozulması)**
 - Çeşitli kalp blokları(sağ dal bloğu, sol dal bloğu, A-V bloklar)
 - RAD, hipotansiyon, QRS genişlemesi ve ektopik kalp atımları

TSA ZEHİRLENMELERİNDE POTANSİYEL EKG BULGULARI

- Sinüs taşikardisi
- Dal blokları
- Supraventriküler ritim bozuklukları
(Atriyal taşikardi, AV nodal taşikardi, Atriyal fibrilasyon, Atriyal flutter, Bradikardi)
- ST-T dalga değişiklikleri
- Aks sapmaları
- Uzun PR, QRS ve QT genişlemesi
- İkinci ve üçüncü derece A-V bloklar
- Ventriküler ritim bozuklukları
(İdiyoventriküler ritim, Torsades de pointes, VT, VF, Asistol)

KLİNİK-3

Santral Antimuskarinik Bulgular

- Amnezi
- Konuşma bozukluğu
- Ataksi
- Ajitasyon
- Halüsinasyon
- Deliryum
- Konfüzyon
- Sedasyon
- Koma

Periferik Antimuskarinik Bulgular

- Hipertermi
- Taşikardi
- Hipertansiyon
- Dilate Pupiller
- Görme Bozukluğu
- Azalmış Sekresyonlar
- Kuru Deri
- İleus
- İdrar Retansiyonu
- Artmış Muskuler Tonus
- Tremor

KLİNİK-4

○ Santral ve periferik alfa-1 adrenerjik reseptörleri inhibe ederler.

- SSS sedasyonu
- Miyozis
- Ortostatik hipotansiyon

KLİNİK-5

○ Santral sinir sisteminde GABA-A reseptörlerini inhibe ederler.

➤ NÖBET

ADORA (ANTİDEPRESSANT OVERDOSE RİSK ASSESSMENT)

- Klinik bulguların değerlendirilmesinde **ADORA Kriterleri** (Antidepresan Yüksek Doz Risk Değerlendirme Kriterleri) kullanılmaktadır. Bunlar;
 1. PR, QRS, QT sürelerinde uzama
 2. Aritmiler
 3. Bilinç değişikliği
 4. Nöbet
 5. Solunum depresyonu
 6. Hipotansiyon
- Aşırı doz ilaç alımını izleyen ilk 6 saat içinde bu kriterlerin olmaması düşük risk,
- Bir veya daha fazla kriterin olması yüksek risk olarak adlandırılır

LABORATUVAR

TSA ilaç düzeyi ölçümü (serum-idrar)

- Serum konsantrasyonları sistemik toksisite ve ilacın alındığı zaman hakkında fikir vermez
- 1000 ng/ml üzerindeki serum konsantrasyonları artmış organ disfonksiyonu riski ile ilişkilidir.
- Çocuk ve kronik TSA kullananlarda daha düşük dozlarda belirgin toksisiteye rastlamak mümkündür.

LABORATUVAR

- ◉ Serum elektrolitleri
- ◉ BUN, kreatinin
- ◉ Kan glukoz düzeyi
- ◉ Arteriyal kan gazı
- ◉ BhcG

TEDAVİ

- ◉ ABC- Temel ve İleri yaşam desteği
- ◉ Damar yolu (Hipotansiyon → İzotonik sıvılar)
- ◉ Monitörizasyon- EKG takibi
- ◉ Gastrik lavaj (2 saat)
- ◉ Aktif kömür 1gr/kg

NAHCO₃ TEDAVİSİ



- ⦿ **Sistemik asidoz**, proteine bağlı TSA' ların serbestleşmesine neden olur.
- ⦿ NaHCO₃ ile serum pH' sının artışı ilacın proteinlere bağlanmasını arttırarak serbest ilaç miktarını düşürür.
- ⦿ İletiyi düzenlediği, kalp kasılmasını arttırıp sistolik kan basıncını arttırdığı ve ventriküler aritmiyi baskıladığı gösterilmiştir

NaHCO₃ TEDAVİSİ

- ⦿ NaHCO₃ başlangıçta 1-2mEq/kg bolus olarak verilir
- ⦿ Klinik yanıtta göre yada kan pH'sı 7.50-7.55 oluncaya kadar IV puşeler tekrarlanır
- ⦿ Hastanın NaHCO₃ ihtiyacı devam ediyorsa devamlı infüzyona başlanmalıdır

NaHCO₃ TEDAVİSİ

- ◉ Devamlı infüzyonda 1lt %5 Dekstroz içine 100-150mEq NaHCO₃ eklendikten sonra 2-3 ml/kg/sa gönderilir
- ◉ İv infüzyon hızı, kan Ph'sı, Na düzeyi ve klinik yanıtı göre düzenlenir
- ◉ **Overvolemi, Hipernatremi, Hipopotasemi ve metabolik alkaloz** NaHCO₃ tedavisini beklenen komplikasyonlarıdır.
- ◉ İv potasyum desteği verilmeli ve potasyum seviyesi sık aralıklarla kontrol edilmelidir

NAHCO₃ ENDİKASYONLARI

- 100 ms'den uzun QRS süresi
- aVr'de 3 mm'den daha fazla terminal sağ aks sapması
- Ventriküler aritmiler
- Asidoz
- Nöbet
- Sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon
- Kardiyak arrest

VAZOPRESSÖR TEDAVİ

- Sıvı ve NaHCO_3 tedavisine yanıtızsız hipotansiyonda vazopressörler de kullanılabilir.
- Kullanılacak en etkili vazopressör ajan norepinefrin ($0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$)
- Epinefrin ve dopaminin de yararlı oldukları belirtilmiştir.
- Vazopressörlere yanıtızsız hastalar kardiyopulmoner by-pass, pace-maker ve aortik balon pompası ile desteklenmelidir.

VAZOPRESSÖR TEDAVİ

- ◉ Dopamin, TSA zehirlenmesine bağlı hipotansiyonun tedavisinde daha az etkilidir.
- ◉ Dopaminin β -adrenarjik ve dopaminerjik etkilerine ikincil meydana gelen vazodilatasyona bağlı olarak azalmış sistolik kan basıncı gelişebilir.
- ◉ Kullanılacaksa en yüksek doz (10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$) kullanılmalı

ANTIARİTMİK TEDAVİ

- ◉ Ana tedavi NaHCO_3 ' tır.
- ◉ Sınıf 1A ve 1C antiaritmikler → → Hızlı Na kanallarını inhibe eder
- ◉ Sınıf 3 antiaritmikler → → QT' yi uzatır
- ◉ Sınıf 1B antiaritmikler çok dikkatli bir şekilde kullanılabilirler.
 - Sınıf 1A: Kinidin, Prokainamid, Dizopiramid (KONTRENDİKE)
 - Sınıf 1B: Lidokain, Fenitoin (KULLANILABİLİR ???)
 - Sınıf 1C: Enkainid, Propafenon (KONTRENDİKE)
 - Sınıf 3: Amiodaron, Sotalol, Bretilyum (KONTRENDİKE)

NÖBET TEDAVİSİ

- ◉ Nöbet sıklıkla GABAerjik tonusun azalmasına bağlıdır.
- ◉ Bu nedenle **diazepam ve lorazepam** gibi benzodiazepinler nöbet tedavisinde ilk tercihtir
- ◉ **Benzodiazepinler→Barbitüratlar→Nöromuskuler blokaj**
- ◉ Böylece, nöbetin fiziksel atağı durdurulup metabolik asidoz, ateş, rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliği gibi ikincil etkiler önlenabilir.

EKSTRAKORPORAL TEDAVİ

- Büyük dağılım hacmi ve yüksek oranda proteine bağlanma nedeniyle TSA doz aşımı tedavilerinde zorlu diürez, diyaliz ve hemoperfüzyon etkin değildir.

LİPİD EMÜLSİYON TEDAVİSİ

- Kalsiyum kanal blokerleri, TSA ve lokal anesteziklerle olan zehirlenmelerde kullanılabilir
- **Yağda Çökme Teorisi:** Lipid molekülleri, lipofilik ilaçları bağlar ve emülsiyon içerisinde çökmesini sağlar.
- Ayrıca kalp üzerine pozitif inotrop ve kronotrop etkisi vardır.

LİPİD EMÜLSİYON TEDAVİSİ

- ⦿ **Yükleme:** %20'lik lipid emülsiyon 1.5 ml/kg bolus
- ⦿ **İnfüzyon:** 0.25 ml/kg/dk hızında
- ⦿ Toplamda en fazla 3 ml/kg olacak şekilde, 3-5 dakikada bir bolus
- ⦿ İnfüzyon hızı ise, dolaşım stabil olana kadar, 0.5 ml/kg/dk' a yükseltilebilir
- ⦿ **Maksimum Doz:** 8 ml/kg

YATIŞ VE TABURCULUK

- Maruziyetten 6 saat sonra asemptomatik kalan hastalar →→ →→ **TABURCU**
- ADORA düşük risk grubu 6 saat takip sonrasında → →→ **TABURCU**
- Gelişinde semptomatik, takibinde antimuskarinik bulgularında gerileme saptanan, EKG bulguları normale dönen, normal mental durum sağlanan hastalar 12-24 saat boyunca asemptomatik ise → →→ **TABURCU**
- Bilinç değişikliği, hipotansiyonu, metabolik asidozu, kardiyak ileti anormallikleri ya da nöbeti olan hastalar →→ **YOĞUN BAKIMA YATIŞ**

OLGU-2

- ◉ 57 yaşında kadın hasta bilinç bulanıklığı ve hızlı nefes alıp verme şikayetleriyle acil servise ailesi tarafından getirildi.
- ◉ Komatöz, takipneik ve hiperpneik hasta
- ◉ Kan basıncı 80/50 mmHg, nabızı: 108/dk ve ritmik, solunum sayısı: 39/dk idi. GKS:7
- ◉ Arter kan gazı incelemesinde; pH: 6.950 pO₂: 86mmHg, pCO₂: 22mmHg HCO₃: 6mEq/L Anyon açığı: 21 saptandı.
- ◉ BBT: Yaygın beyin ödemi

Gök E, M Horoz, K Turgutalp, AA Kıyıkım. Cilt Yoluyla Gelişen Fatal Metanol Zehirlenmesi: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(1):234-39

OLGU-2

- Anamnez derinleştirildiğinde acil servise getirilmeden 12 saat önce bacaklarındaki ağrıyı geçirmek amacı ile yaklaşık 500 cc ispiritoyu pamuğa döküp bacaklarına sarmış, üzerini önce plastik naylon ile sarıp sonrada çorap giyerek yatağına gitmiş olduğu öğrenildi.
- Transdermal maruziyet sonucunda metil alkol zehirlenmesi dřnld.
- Hasta, uygun tedaviye (etil alkol, fomepizol, hemodiyaliz) rağmen, yatışından 32 gün sonra çoklu organ yetmezliği tablosu ile eksitus oldu.

Gök E, M Horoz, K Turgutalp, AA Kıykım. Cilt Yoluyla Gelişen Fatal Metanol Zehirlenmesi: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(1):234-39



METİL ALKOL ZEHİRLENMESİ

GİRİŞ

- Metanol odunun distilasyonu ile elde edilen bir alkol çeşididir.
- Her ne kadar metanolün kendisi çok toksik değilse de metabolitleri çok toksiktir.
- Metanol zehirlenmesi şiddetli hastalık ve ölüme sebep olabilen bir acil başvuru nedenidir.

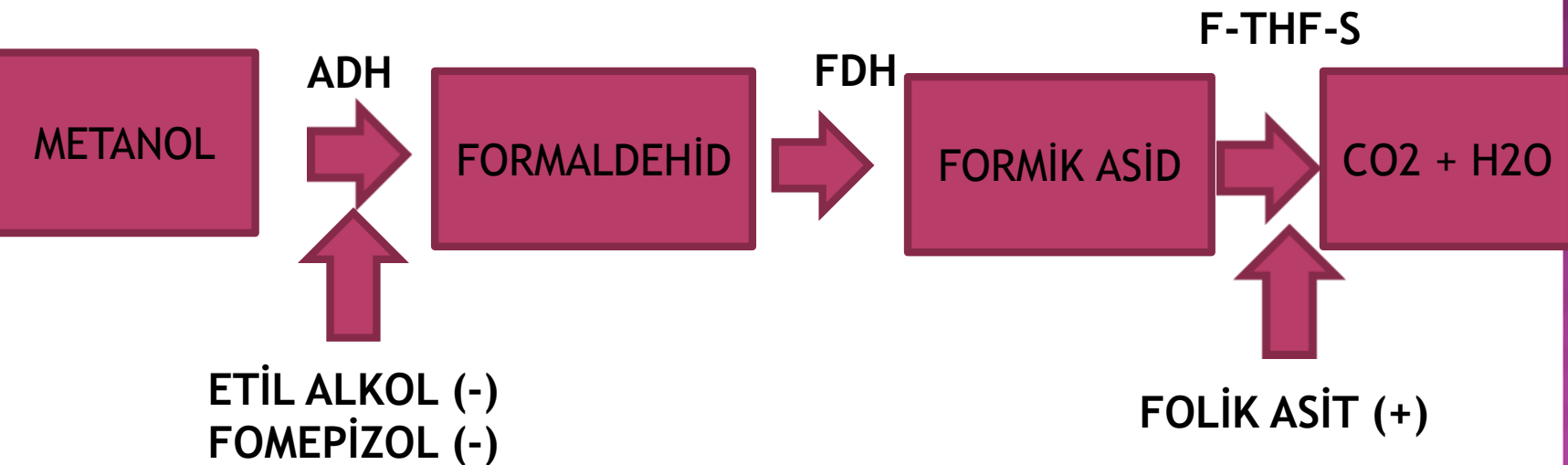


ZEHİRLENME KAYNAKLARI

- Çeşitli solventler, boya çıkarıcı, vernik,
- Teksir makinası sıvıları,
- Antifreeze sıvıları, araba camı yıkama sıvıları,
- Kolonya, ispirto
- Renksiz, kokusuz ve acı bir alkoldür.



TOKSİK ETKİ MEKANİZMASI



ADH: Alkol dehidrogenaz; **FDH:** Formaldehid Dehidrogenaz;
F-THF-S: 10-formil tetrahidrofolat sentetaz

FARMAKOKİNETİK

- Metanol kolaylıkla emilir ve tüm vücut sıvılarına hızla dağılır.
- Proteinlere bağlanmaz.
- Yarılanma ömrü= 2-24 saat'tir.
- Atılımı; %3'ü değişmeden böbrekler ile, yaklaşık %10-20'si ise solunum yolu ile gerçekleşir.

TOKSİK DOZ

- Fatal oral metanol dozu 30-240 ml'dir.
(% 100'lük metanol için, 20-150 gram)
- Dermal ya da solunum yolu ile maruziyetlerde de kanda yüksek oranda metanol bulunabilir.
- İşyerinde inhalasyon yolu ile maruziyet limiti (TLV-TWA) 8 saatte 200 ppm, 6000 ppm ise yaşamı tehdit edici düzey

KLİNİK EVRELER	BELİRTİ VE BULGULAR
1. evre (Alımdan sonraki ilk saatlerde)	Sarhoşluk, gastrit, osmolar açıkta belirgin yükselme
2. evre (Latent periyod, 3-30 saat)	Bu semptomsuz dönem metanolün formaldehite yavaş metabolizasyonu nedeniyle.
3. evre (Latent periyod sonrası)	<ul style="list-style-type: none">• Anyon açıklı metabolik asidoz, $K^+ \downarrow$, ABY• İdrarda belirgin bir formaldehid kokusu• Karın ağrısı, kusma, ishal, pankreatit• Bradikardi, taşikardi, kalp yetmezliği• Toksik ensefalopati, polinöropati,• Parkinsonizm, nöbetler, koma ve ölüm• GÖRME BOZUKLUKLARI,<ul style="list-style-type: none">- Görmede bulanıklık (Kar yağdı manzarası)-Görme alanında daralma-Optik diskte hiperemi veya solukluk, atrofi-Venöz dolgunluk, pupil ödemi, körlük

TANI YÖNTEMLERİ

Tanı; öykü, klinik belirti ve bulgular ile laboratuvar bulgularına dayanır.

- ◉ Kan metanol düzeyi > 20 mg/dl nin üzerinde toksik
- ◉ Kan metanol düzeyi > 40 mg/dl nin üzerinde ciddi zehirlenme.

TANI YÖNTEMLERİ

Osmolar açık ve anyon açığının hesaplanması ile tahmini metanol düzeyi

⊙ $SMK = OA \times MMA / 10.8$

$$SMK = OA \times 32 / 10,8$$

$$SMK = OA \times 2,96$$

SMK :Serum Metanol Konsantrasyonu (mg/dl)

OA: Osmolar Açık

MMA: Metanol Moleküler Ağırlığı = 32

TANI YÖNTEMLERİ

○ **Osmolarite = $2(\text{Na}) + \text{BUN}/2.8 + \text{Glukoz}/18$**
(Normal serum osmolaritesi: 275-295 mOsm/L.)

○ **Osmolar Açık= Ölçülen-Hesaplanan osmolarite**
(Normal düzeyi: 0-10 mmol/L)

○ **Anyon açığı= $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$**
(Normal düzeyi: 8-12 mEq/L)

Metabolizma sonucu açığa çıkan asit son ürünlerin tamponlanması için çok miktarda HCO_3^- kullanılır.

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

- Elektrolitler, glukoz, BUN, kreatinin, laktat düzeyi, serum osmolaritesi, osmolar açık, arteriyel kan gazı, metanol düzeyi,
- Latent periyottan sonra düşük kan metanol düzeyi saptanabilir.

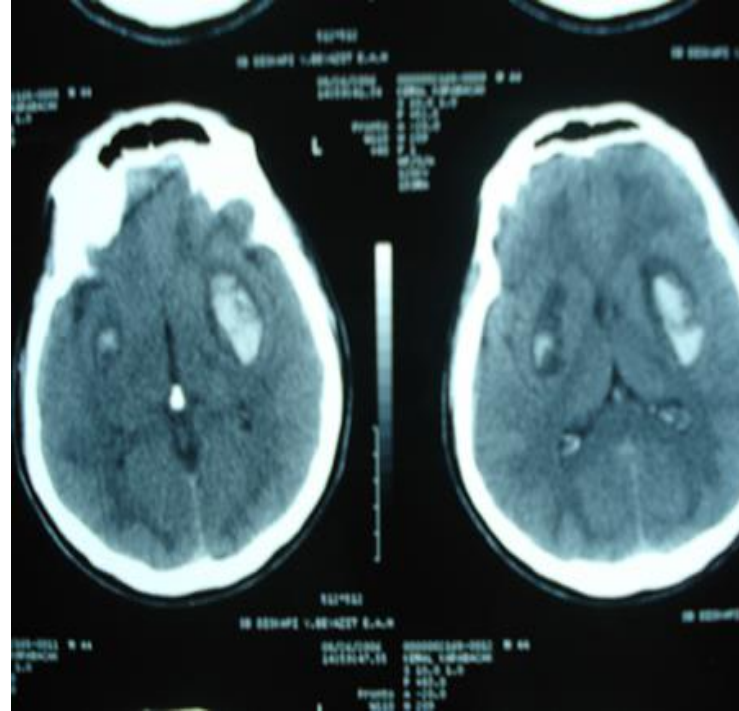
Metanol



Formik asit

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Bilgisayarlı tomografide putamende hemorajik veya nonhemorajik nekrozlar görülmesi



Metanol Zehirlenmesi Ve Putaminal Hemoraji:
Olgu Sunumu Keklikoğlu DH, Yoldaş TK, Çoruh Y.
Journal Of Neurological Sciences [Turkish]
24:(4)# 13;338-342, 2007

TEDAVİ

- Tedavinin ana hedefi metanolun alkol dehidrogenaz ile metabolizmasını bloke ederek formik asit birikimini sınırlandırmaktır.

TEDAVİ

1. Destek Tedavi
2. Dekontaminasyon
3. Spesifik Antidot tedavi
4. Eliminasyon (Hemodiyaliz)

DESTEK TEDAVİ

- ◉ Temel ve ileri yaşam desteği (Kan basıncı, ateş, nabız, aritmi, dispne takibi)
- ◉ Formik Asit → CO₂ + H₂O
 - ↑(Folik Asit (+))(1mg/kg-50mg dozunda 6x1)
- ◉ Koma ve nöbet varsa tedavisi
- ◉ Metabolik asidozun **i.v. NaHCO₃** ile düzeltilmesi
(1mEq/kg) (pH >7.3 oluncaya kadar)
- ◉ İnhalasyon yolu ile alımlarda, **oksijen** tedavisi, gerekirse **beta-2 agonist** ve **kortikosteroid** tedavisi
- ◉ Göze bulaş halinde, en az 15 dk **göz lavajı**
- ◉ Deri yolu ile maruziyette, sabun ve su ile **yıkama**

DEKONTAMİNASYON

- ◉ **Mide Yıkama:** Toksik dozlarda alımlarda ve beraberinde ilaç alımı öyküsü varsa mide yıkaması (ilk 1 saat içerisinde etkili)
- ◉ **Aktif Kömür:** Metanolü iyi adsorbe etmez (Aktif kömürün yüksek dozda verilmesi gerektiği ve metanolün GIS'ten hızla emilmesi nedeniyle aktif kömür önerilmemektedir)

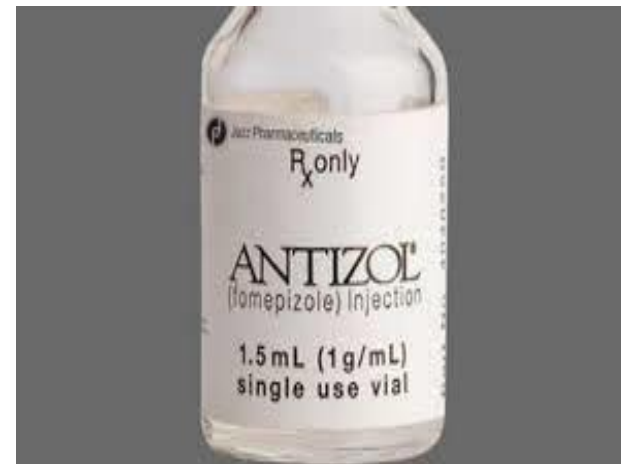


ANTİDOT TEDAVİ



Etil Alkol (Etanol)

Fomepizol





ALKOL ORANI %96



ALKOL ORANI % 45

İçkilerin alkol ve kalori oranları		
Alkollü içecek	Alkol oranı	Enerji
Bira	% 3- 5	330 ml= 139 kalori
Şarap	% 12- 14	115 ml=98 kalori
Viski	% 40-45	80 ml=220 kalori
Rakı	% 45- 50	80 ml=268 kalori
Vermut	% 16- 20	80 ml= 134 kalori
Likörler	% 24- 60	40 ml= 160 kalori
Konyak	% 40	40 ml=89 kalori
Votka	% 40- 45	80 ml=210 kalori
		/Shut=105 kalori
Rom	% 45- 50	80 ml=200 kalori

ÖNERİLEN ETİL ALKOL TEDAVİ DOZ ŞEMASI

	% 100' lük Etanol (mg/kg/saat)	% 43 oral solüsyon (ml/kg/saat)	% 20 oral solüsyon (ml/kg/saat)	% 10' luk İV solüsyon (ml/kg/saat)
YÜKLEME DOZU	600	1.8	5	7.6
İDAME DOZU				
Kronik alkol alımı yok (mg/kg/saat)	66	0.2	0,4	0,83
Kronik alkol alımı var (mg/kg/saat)	154	0.46	0,8	1,96
DİYALİZ SIRASINDA				
Kronik alkol alımı yok (mg/kg/saat)	169	0,5	0,6	2,13
Kronik alkol alımı var (mg/kg/saat)	257	0,77	1,6	3,26

Kan etil alkol düzeyi 100-150 mg/dl arasında tutulacak şekilde veya kan metanol düzeyi sıfıra düşünceye kadar etil alkol tedavisine devam edilmesi önerilir.

METANOL ZEHİRLENMESİ TEDAVİSİNDE ETİL ALKOL VEYA FOMEPIZOL KULLANIM ENDİKASYONLARI

1. Plazma metanol konsantrasyonu >20 mg/dl ise
2. Toksik miktarlarda metanol alımı hikayesi ve osmolar açık > 10 mOsm/kg H₂O
3. Öykü veya metanol zehirlenmesinden şüphelendiren klinik kanıtlar ve

Aşağıdaki kriterlerin en az ikisi:

- Arteriyel kan pH < 7.3
- Serum bikarbonat < 20 meq/L (mmol/L)
- Osmolar açık > 10 mOsm/kg H₂O

FOMEPIZOL UYGULAMASI

- Fomepizol güçlü bir alkol dehidrogenaz inhibitörüdür
- **YÜKLEME DOZU:** 15 mg/kg i.v. bolus
- **İDAME DOZU:** 1-2. GÜN: 10 mg/kg i.v. bolus
12 saat arayla (4 kez)
- **EK DOZ:** 15 mg/kg 12 saat aralarla
serum fomepizol düzeyi > 0.8 mg/L olacak şekilde



ELİMİNASYON (HEMODİYALİZ)

Ciddi metabolik anormallikleri düzeltmek, metanol ve format atılımını arttırmak için

HEMODİYALİZ ENDİKASYONLARI

- ◉ Kan metanol düzeyi > 50 mg/dl
- ◉ Asidoz bikarbonat tedavisi ile düzelmiyorsa
- ◉ Göz bulguları mevcut ise
- ◉ Böbrek yetmezliği gelişmişse
- ◉ Tedaviye dirençli elektrolit anormalliği

ELİMİNASYON (HEMODİYALİZ)

Ne zamana kadar hemodiyaliz yapılır???

- ⦿ Metanol düzeyi 20 mg/dl nin altına düşene
- ⦿ Metabolik asidoz düzelene kadar (pH > 7.3)

Hemodiyaliz sırasında etil alkol ve fomepizol doz ayarlaması yapılmalıdır.

© 1999 Randy Glasbergen. www.glasbergen.com



Bilgisayar başındayken televizyonuma haksızlık ettiğimi düşünüyorum... Televizyon seyrederken de bilgisayarımı aldatıyormuşum gibi geliyor...

PARASETAMOL ZEHİRLENMESİ

GİRİŞ

- Parasetamol (N-asetil-p-aminofenol) ateş düşürücü ve ağrı kesici
- Oral, rektal ve intravenöz kullanım
- Tedavi edici dozlarda yan etki olasılığı az olup, aşırı dozlarda alımı ölümcül olabilmektedir.
- Ucuz, kolay ulaşılabilir ve piyasada çok sayıda ürün (100'den fazla) olması nedeniyle parasetamol zehirlenmeleri sık görülmektedir.

TOKSİK DOZ

Tedavi Dozu

- ⦿ Çocuklarda 10-15 mg/kg
- ⦿ Erişkinlerde 2-4 gr/gün

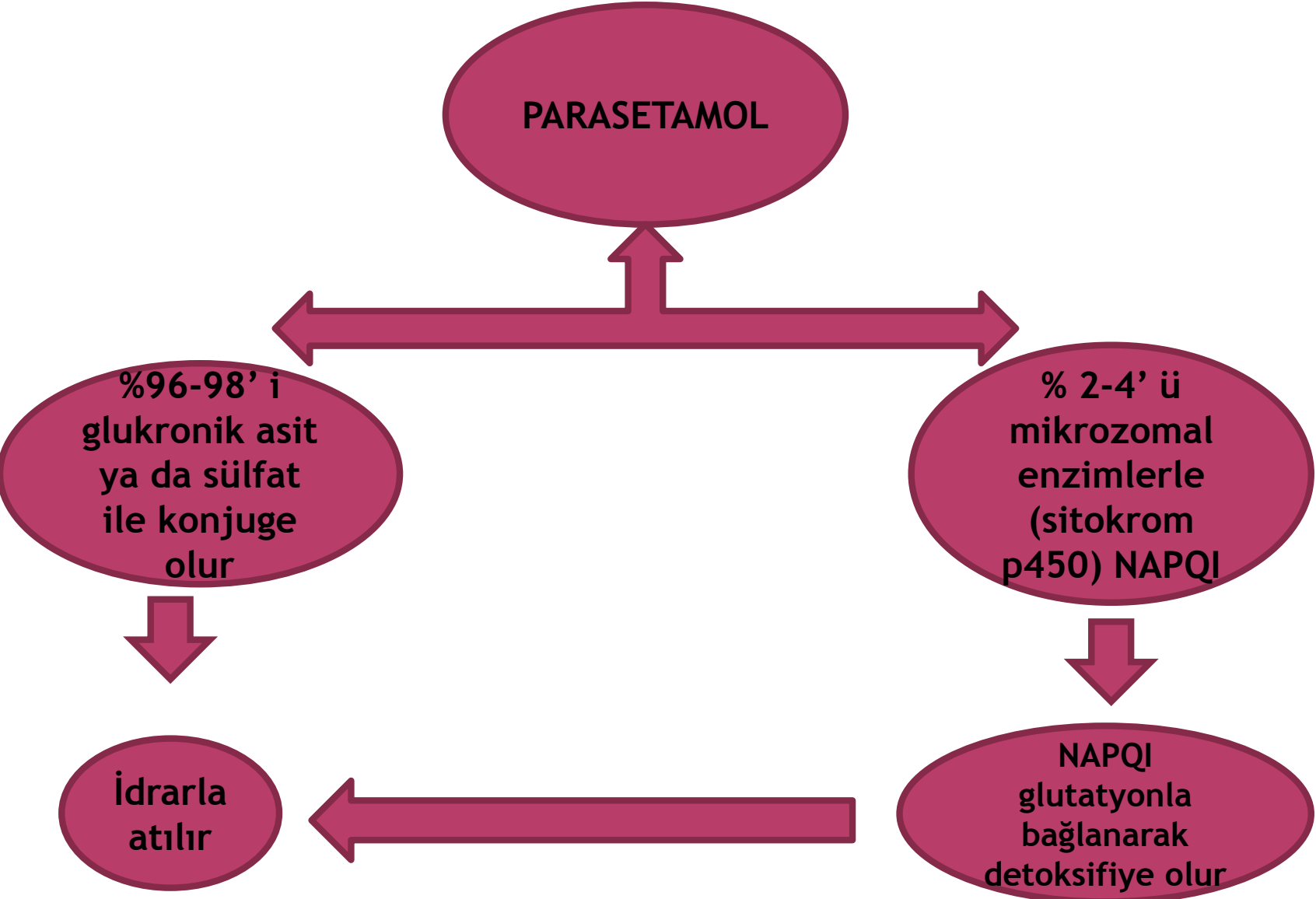
Toksik Doz

- ⦿ Erişkinlerde tek dozda 150 mg/kg veya 7,5 gr
- ⦿ Çocuklarda 60 mg/kg/gün
- ⦿ Tekrarlayan dozlarda 100 mg/kg

TOKSİK ETKİ MEKANİZMASI

- Parasetamol büyük kısmı karaciğerde glukronik asit ya da sülfat ile konjuge edilerek metabolize edilir.
- Kalan % 2-4'lük kısmı da mikrozomal enzimlerle toksik metaboliti N-asetil p-benzokinonimine (NAPQI) çevrilir.
- NAPQI karaciğerdeki glutatyonla bağlanarak detoksifiye edilir ve idrarla atılır.

TOKSİK ETKİ MEKANİZMASI



TOKSİK ETKİ MEKANİZMASI

- NAPQI hepatositlerde mitokondriyal proteinlere bağlanır.
- Mitokondriyal disfonksiyona, ATP yetersizliğine ve hücre ölümüne neden olur.
- Parasetamol toksik dozda alındığında, oluşan NAPQI miktarı glutatyonun bağlama kapasitesini aşarak karaciğer ve böbrek hasarına neden olur.

HEPATOTOKSİSİTE RİSKİNİ ARTTIRAN FAKTÖRLER

- Yaş (<5 yaş NAPQI oluşumu azaldığından risk azalır)
- Kronik karaciğer hastalığı
- Kronik alkolizm
- Malnutrisyon
- Sigara
- İlaçlar (sitokrom p450' yi aktive eden ilaçlar, fenitoin, fenobarbital, karbamezapin, izoniazid)

KLİNİK

1. Evre (ilk -24 saat)

Hastada belirti olmayabilir
İştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik
AST, ALT ↑

2. Evre (25-72 saat)

İştahsızlık, bulantı, kusma, oligoüri
Karın sağ üst kadranında ağrı
AST, ALT ↑
T. bilirubin, D. bil, İ. bil ↑
PTZ, aPTT ↑
BUN, Kreatinin ↑

3. Evre (73-96 saat)

Fulminan karaciğer yetmezliği
(sarılık, pıhtılaşma bozukluğu,
hepatik ensefalopati, hipoglisemi,
amonyak↑, laktik asidoz)
MODS, ölüm

4. Evre (4. günden sonra)

3. Evreyi atlatan hastalar 4.
günden sonra düzelmeye başlarlar

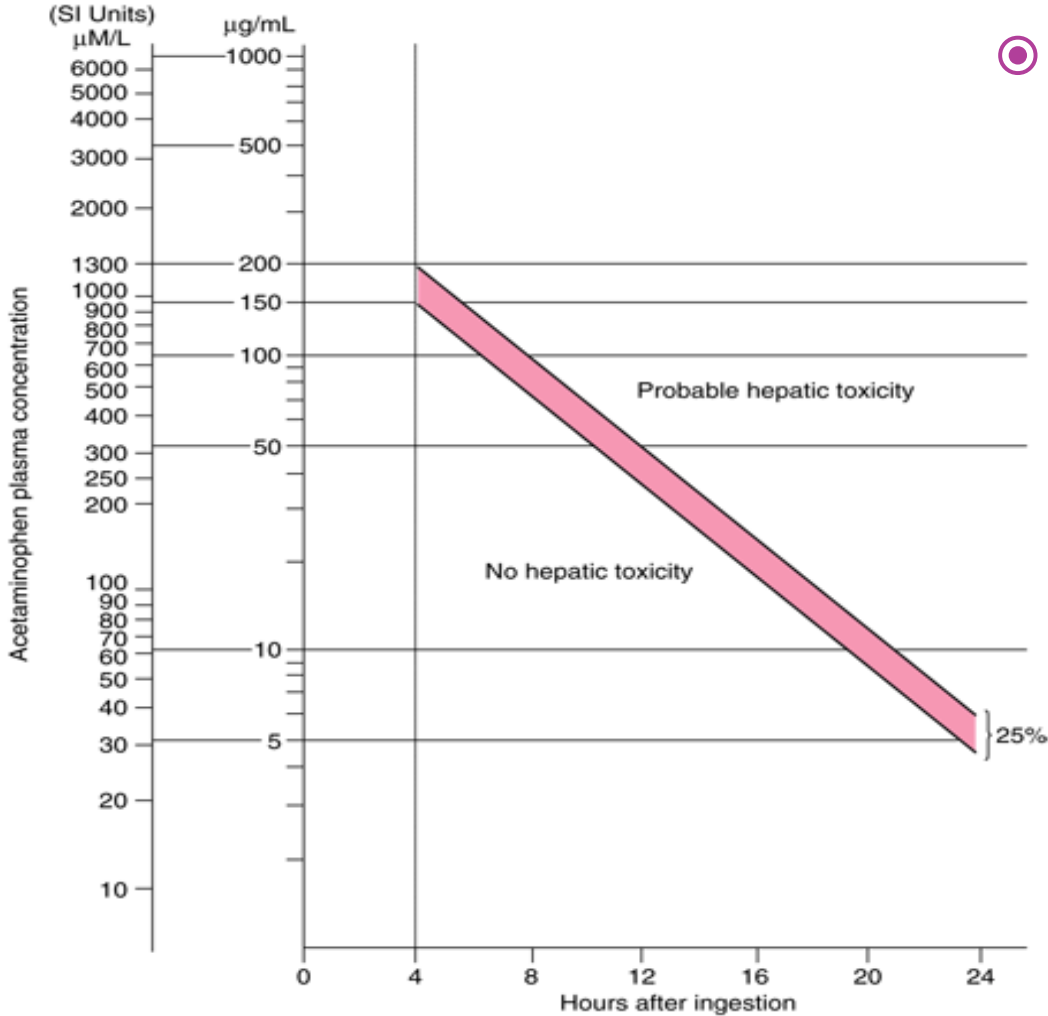
LABORATUVAR İNCELEMELERİ

- Tanı öyküyle ve yapılabiliyorsa serum parasetamol düzeyi ölçülerek konur.
- Alımdan 24-48 saat sonra ALT, AST \geq 1000 IU/L karaciğer hasarını gösterir,
- T. bilirubin, D. bil, İ. Bil \uparrow
- PTZ, aPTT \uparrow
- BUN, Kreatinin \uparrow

RUMACK-MATHEW TEDAVİ NOMOGRAMI

- Bu nomogram hangi hastanın hepatotoksisite riski taşıdığını göstermek amacıyla geliştirilmiştir.
- İlacın alım saatiyle serum parasetamol düzeyi karşılaştırılır.
- Kronik parasetamol kullanımında, yavaş salınımlı tabletlerle olan zehirlenmelerde, alım saati bilinmeyen zehirlenmelerde bu nomogram kullanılamaz.

RUMACK-MATHEW TEDAVİ NOMOGRAMI



- Nomogramdaki eğrinin altında kalan parasetamol düzeylerinde hepatotoksisite riski düşük kabul edilir.

TEDAVİ

- ◉ Destek Tedavi
- ◉ Dekontaminasyon (Arındırma)
- ◉ Atılımın Arttırılması
- ◉ Özgün Antidot Tedavisi
- ◉ Karaciğer Transplantasyonu

TEDAVİ

DESTEK TEDAVİ:

- ⦿ Gerekliyorsa temel ve ileri yaşam desteği
- ⦿ Protrombin zamanı uzamasına bağlı kanama varsa IV K1 vitamini
- ⦿ Serebral antiödem tedavi

ARINDIRMA:

- ⦿ Ağız yoluyla alımlardan sonra 1-2 saat içinde mide yıkanır.
- ⦿ 1gr/kg dozunda aktif kömür 4 saat içinde başvuran tüm hastalara

TEDAVİ

ATILIMIN ARTTIRILMASI:

- ⦿ Geç gelen olgularda hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun parasetamol ve metabolitlerinin atılmasında yararı yoktur.
- ⦿ Ancak oligürik böbrek yetmezliği, tedaviye dirençli asidoz ya da sıvı elektrolit dengesizliği varsa hemodiyaliz yapılır.

ANTİDÖT TEDAVİ (N-ASETİL SİSTEİN)

- ◉ N-Asetil Sistein (NAC) bir glutasyon öncülüdür.
- ◉ NAPQI' yu bağlar ve konjugasyonunu arttırır.
- ◉ Oral ya da intravenöz uygulanır.
- ◉ İlk 8-10 saatte verilirse etkinliği en yüksektir.
- ◉ Sadece erken dönemde değil, karaciğer yetmezliği gelişmiş olgularda da mortaliteyi azaltır.
- ◉ Şüphede kalınan tüm durumlarda veya serum parasetamol düzeyi bakılamadığında NAC başlanmalıdır.

ANTİDOT TEDAVİ (N-ASETİL SİSTEİN)

- Alımdan 24 saat sonra başvuran hastalara; ölçülebilen kan parasetamol düzeyi ya da biyokimyasal testlerle kanıtlanan hepatotoksisite varsa NAC verilmelidir.
- Hasta ağız yoluyla NAC verildikten sonraki 1 saat içinde kusmuşsa doz yinelenmelidir.

ANTİDOT TEDAVİ

ORAL TEDAVİ

YÜKLEME:
140 mg/kg

İDAME:
70 mg/kg
4 saat arayla 17 kez
(72 saatte toplam 1330 mg/kg)

IV TEDAVİ

YÜKLEME:
150 mg/kg/ 1 saatte

İDAME:
50 mg/kg/ 4 saatte
100 mg/kg/ 16 saatte

PARASETAMOL ZEHİRLENMESİNE BAĞLI AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ PROGNOZ KRİTERLERİ (KİNG'S COLLEGE KRİTERLERİ)

- Arteriyal pH <7.3 (Ensefalopatiden bağımsız) veya Evre 3-4 ensefalopati
- PTZ > 100 sn
- Serum kreatinin > 3.4 mg/dl

Karaciğer yetmezliği bulguları olan hastalar mutlaka transplantasyon imkanı olan bir merkezde takip edilmelidir!!!

SONUÇ

- Zehirlenmeler acil servislerde sık görülen ve yaşamı tehdit eden durumlardır.
- Zehirlenme hastalarının tanınmasında anamnez ve fizik muayene önemini korumaktadır.
- Zaman geçirilmeden başlanacak destek ve antidot tedavi hayat kurtarıcıdır.



TEŞEKKÜRLER