

PESTİSİT ZEHİRLENMELERİ

**Dr. Ayça Açıkalın Akpınar
Adana Numune Eğitim. ve Araşt. Hast.
Acil Tıp Kliniği**

Yer Adana, Mekan Numune Acil

- 36 yaşında bayan hasta
- Geliş şikayeti: Bulantı, kusma, ishal
- Kısa Anamnez: Hasta öğle yemeği yedikten sonra başlayan bulantı, kusma ve ishal nedeniyle yakınları tarafından acil servise getirilmiş
- Özg: Özellik Yok
- GKS: 15, TA: 100/60, Nb: 54 atım/dk, SS: 20/dk hırıltılı, Sat: % 93, Ateş: 37.3

Uzman Konsültasyonu

- Hasta besin zehirlenmesi ama!! Kötü, toksik görünümlü!! Anlayamadığımız birşeyler var??
- Uzman tarafından tekrar muayene ediliyor ve derinleştirilmiş anamnez alınıyor!!!

Fizik Muayene

- Baş-boyun: Pupiller miyotik (iğne ucu pupil), dilde fasikülasyon, ağızda yoğun sekresyon artışı mevcut
- Solunum sistemi: Hırıltılı, solunum sesleri kabalaşmış
- Kalp: Ritmik bradikardik, ek ses, üfürüm yok
- Batın: Barsak sesleri artmış
- Cilt: Terli
- Ekstremiteler: Yaygın kas güçsüzlüğü mevcut, fakat taraf bulgusu şeklinde değil

Soru 1: Klinik Tanınız?

- Kolinergik sendrom !!!!

Soru 2: Kolinergik Sendrom Yapabilen Ajanlar

- Organik fosfat
- Karbamat
- Mantarlar
- Tabun, Sarin, Somon
- Kolin esterleri
 - Asetil kolin
 - Karbakol,
 - Betanakol
 - Metakolin
- Parasempatikomimetik alkaloidler
 - Pilocarpin
 - Aseklidin
 - Oksotremorin
- Kolinesteraz inhibitörleri
 - Rivastigmin
 - Fizostigmin
 - Pridostigmin
 - Edrofonyum
 - Demakoryum

Derinleştirilmiş Anamnez

- Özkıyım amaçlı 1 çay bardağı **tarım ilacı** (Basudin: Eski ama etkili bir Çukurova intihar stili!!!) içtiği hasta tarafından itiraf ediliyor!!!

Tarım ilacı?? Pestisitler

- Ahicide (kuş öldürücü)
- Bakterisid (bakteri öldürücü)
- Fungusid (fungus öldürücü)
- İnsektisid (böcek öldürücü)
- Mitisid / acarisid (akar öldürücü)
- Herbisid (yabancı ot öldürücü)
- Molluskid (yumuşak vücutlu öldürücü)
- Rodentisid (kemirgen öldürücü)
- Bitki, böcek gelişim düzenleyiciler (PGR; IGR)
- Defoliantlar (yaprak dökücüler)

Pestisit Temel Alt Grupları

- İnsektisid (Böcek öldürücü)
 - Organik Fosfor
 - Karbamat
 - Organoklor
 - Pretrin
- Herbisit (Yabani bitki öldürücü)
 - Paraquat
- Rodensidit (Fare öldürücü)
 - Warfarin ve süperwarfarin
 - Striknin

Epidemiyoloji

- Tarımsal faaliyetlerin fazla olduğu ülkelerde yaygın olarak kullanılır
- Ucuz, kolay elde edilebilir, kullanımı denetimsiz
- 2008 yılında Ulusal Zehir Merkezi'ne bildirilen 77.988 zehirlenme vakasının 6.503'ü (%8,34) pestisit kaynaklı
- Morbidite ve mortaliteleri yüksek !!!!

Organik Fosfat (Düşmanımızı Tanıyalım)

- Solunum ve sindirim sisteminden, konjuktivadan, deriden ve mukozalardan hızlı emilen
- Çoğu tipinin yağda çözünürlüğü yüksek
- Hızla vücut dokularına dağılan
- Karaciğer ve böbrekte yüksek yoğunlukta biriken

Organik Fosfat

- Yağda çözünürlüğü yüksek olan tipleri kan-beyin engelini kolaylıkla geçerler ve SSS'ne etkilidir
- Başlıca karaciğerde esterez hidrolizi ve konjugasyon ile yıkılırlar.
- İdrar, safra ve dışkı yolu ile atılım

Etki Mekanizmaları

- Organik fosfatlar(OF) asetilkolinesteraz (AKE) ve butirilkolinesteraz (BKE) için güçlü inhibitör
- AKE'nin baskılanması SSS' de, OSS ve kas-sinir kavşağında asetilkolinin birikimine yol açar
- Biriken asetilkolin, reseptörleri aşırı uyarır
- Bu aşırı uyarıyı iletim felçliği takip eder ve bu duruma ' **kolinerjik kriz** ' denir

Soru 3: Vakamızdaki hangi bulgular kolinerjik sendrom düşündürüyor?

- Baş-boyun: Pupiller miyotik (iğne ucu pupil), dilde fasikülasyon, ağızda yoğun sekresyon artışı mevcut
- Solunum sistemi: Hırıltılı, solunum sesleri kabalaşmış
- Kalp: Ritmik bradikardik, ek ses, üfürüm yok
- Batın: Barsak sesleri artmış
- Cilt: Terli
- Ekstremiteler: Yaygın kas güçsüzlüğü mevcut, fakat taraf bulgusu şeklinde değil

KLİNİK BULGULAR

- 30 dakika - 3 saat içinde zehirlenme bulguları
- OF zehirlenmelerinde üç dönem tariflenir;
 - Akut kolinergik sendrom
 - Ara (intermediet sendrom)
 - Gecikmiş polinöropati

Akut Kolinerjik Sendrom

- Akut kolinerjik sendrom;
 - SSS
 - Otonomik ganglion
 - Parasempatik
 - Sempatik sinir sonları ve motor son uçlarda
ASETİLKOLİNİN birikimi sonucu oluşur!!!
- Klinik semptom ve bulgular aslında
 - Muskarinik
 - Nikotinik

Asetilkolinin Muskarinik Alanda Birikimi

- Salgı artışı
- Hava yollarında daralma
- Bradikardi, hipotansiyon
- Kusma, barsak hareketlerinde artış
- Miyozis ve bulanık görme

Asetilkolinin Nikotinik Alanda Birikimi

- Fasikülasyon
- İlerleyici kas güçsüzlüğü
- Felçlik
- Akut solunum yetmezliği ve ölüm
- Taşikardi, hipertansiyon

Diyare

Urinasyon

Miyozis

Bronkospazm

Bronkore

Emezis

Lakrimasyon

Salivasyon

Salivasyon

Lakrimasyon

Urinasyon

Defakasyon

Gastrointestinal pain

Emezis

Killer Bees ; Bradikardi

Bronkospazm

Bronkore

Organik Fosfatların Vücuttaki Organ Sistemlerine Etkileri??

Santral Sinir Sistemine

- Yağda kolayca eridiği için SSS rahatça geçebiliyor
- Konfüzyon, deliryum, halüsinasyon
- Nöbet, koma

KVS-Elektrokardiyografik Bulgular

- Sinüs bradikardisi
- Uzunlaşmış Q-T aralığı
- ST segment yüksekliği
- T dalga çöküklüğü
- PR süresinde uzama
- Ventriküler ekstrasistol, taşikardi ve fibrilasyon

Solunum Sistemine Etkileri

- Bronkore: Bronkospazm, laringeal spazm
- Direkt solunum kaslarını etkileyerek solunum kaslarında güçsüzlük
- Akut akciğer ödemi ve ARDS
- MSS etkilenmesiyle santral olarak solunum baskılanması

Gastrointestinal Sisteme Etkileri

- Oral alımı sonrasında kusma, karın ağrısı, ishal gibi **Gastroenterite** benzer bulgular
- Barsak hareketlerinde artış
- Vücuttaki tüm sekresyonları arttırır
 - Pankreas salgısının artması: Amilaz artışı
 - Tükrük bezlerinde salgının artışı: Amilaz artışı

Soru 4: Hastamızdan Laboratuvar İçin Kan Alınacak ?

- Hemogram
- Biyokimya (KŞ, Amilaz, CK)
- TİT
- Gebelik testi
- Plazma psödokolinesteraz düzeyi
- Kan gazı (Arteriyel)
- EKG-PAC

Soru 5: Hastamızın Tanı ve
Tedavisi İçin Laboratuvar
Sonuçlarını ve Psödokolinesteraz
Düzeylerini Bekliyelim mi???

ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE TANI

- Tanı HİKAYE VE FİZİK MUAYENE İLE %90 KONUR!!!
- Her insektisit organik fosfat değildir !!!
- Kokusu tipiktir (Sarımsak benzeri koku)
- Kolinerjik bulgular tipiktir

ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE TANI

- Özellikle mide yıkama sırasında alınan mide içeriğinin yada hasta cilt yolundan almışsa giysilerinin tipik keskin kokusu çoğu zaman oldukça tanısaldır
- AKE ve BKE enzim aktivitesi: Plazma psödokolinesteraz
- Diğer laboratuvar parametreleri: Lökositoz, amilaz yüksekliği, hiperglisemi
- Klinik olarak tanı konduğunda enzim düzeyleri beklenmeden tedavi başlanmalıdır

Soru 6: Tedavi Gecikirse yada Zehirlenme Tanınamazsa?

- Aging(Yaşlanma) OF' ların kolinesteraza irreversibl, kalıcı bağlanmaları olarak adlandırılır
- Aging oluştuğunda kolinesterazın enzimatik aktivitesini daima yok eder
- Antidotlar "Aging" oluşumundan önce verilmelidir
- Sonuç: Mortaldir!!!

Soru 7: Organik fosfat olmasa da PKE' in azaldığı durumlar?

- MAO inhibitör kullanımında, enzimin kalıtsal eksikliğinde
- Gebelik, ergenlik, yenidoğan, çocuk karaciğer hastalığı
- Hepatit, siroz, kollojen doku hastalıkları, Karsinomalar
- Akut enfeksiyonlar, yetersiz beslenme, kronik hastalıklar
- Yanıklar, hemodiyaliz, miksödem, enfarktüs, anemide

Soru 8: PKE Düzeyi klinik belirti ve bulgularla her zaman paralel midir?

- Hafif derece zehirlenmelerde ➡ %20-50
- Orta derece zehirlenmelerde ➡ %10-20
- Ciddi derece zehirlenmelerde ➡ <%10

Soru 9: Hastamızın Acil Yaklaşımı Nasıl Olmalı?

- Biz bu hastaya anamnez ve fizik muayene ile tanıyı koyup acil tedavi ile beraber dekontaminasyona başladık!!!
- ACİL TEDAVİ + DEKONTAMİNASYON
- Hastanemizde plazma psödokolinesteraz bakılamadığı için alınan kan örneği başka hastaneye yollandı

Soru 10: Hastamıza Ne Tedavi Verelim?

- Hava yolu kontrolü sağlanmalı
 - O₂ verilmeli
- Dekontaminasyon
- Antidot tedavisi: Atropin, Pralidoksim
- Sistemlerin gözden geçirilmesi sonucunda
 - Semptomatik tedavi, hemodinaminin stabilizasyonu
- Yoğun kardiyak ve solunumsal destek

HAVAYOLU

- Tedavideki ilk amaç havayolu güvenliğini sağlamak
- Solunum sisteminde artmış yoğun sekresyonlar ve kas güçsüzlüğü ciddi hipoksiyle sonuçlanabilir
- Erken entübasyon ve mekanik ventilatör endikasyonu yönünden değerlendirilmeli!!!
- Nondepolarizan nöromüsküler ajanlar tercih edilmeli

Soru 11: Vakamıza DEKONTAMİNASYON Nasıl Yapılmalı?

- İlk 12 h içinde yapılmalı, süre uzatılabilir
- Hastanın giysileri çıkarılmalı, deri ve saçlar sabunla ve bol su ile yıkanmalı (Yıkanmazsa toksik madde ciltten emilmeye devam eder)
- Kendimizi koruyalım!! Kişisel koruyucu ekipmanlar kullan!!
- Alkali pH' da OF ve karbamatlar hidrolize olurlar, deri %0.5 hipokloritli solüsyonla bolca yıkanmalıdır
- Mide lavajı, aktif kömür

Soru 12: Hastamıza Antidot Verelim mi?

- Bu hastada olmazsa olmaz!!!
- Antidot verelim? Hangi antidotlar kullanılabilir?
- ATROPİN, PRALİDOKSİM

Bizim Hastamız Ne Kadar Atropin Aldı?

- Kolinerjik bulguları baskılanıp, sekresyonları kuruyana kadar atropinize edildi: Yaklaşık 2-5'şer dakika aralıklarla atropin toplam 25 mg puşe yapıldı
- 100 mg atropin+ SF/24 saatte gidecek şekilde infüzyon başlandı

ATROPİN

- Tedavide artmış muskarinik aktiviteyi kontrol altına alınmalı
- Postsinaptik muskarinik reseptörlerde asetilkolinin yarışmasız antagonisti
- Artmış salgı, miyozis, bradikardi, bronkospazm, bronkore, kusma, ishal, terleme ve idrar kaçırmayı geri çevirir

ATROPİN

- Nikotinik reseptörlerde etkili değildir
- Kas güçsüzlüğü, felçlik, şuur bulanıklığı ve solunum yetmezliğini düzeltmez
- AKE'yi yenileyici etkisi yoktur
- Karaciğerde yarıya yakını esterazlar tarafından hidrolize edilir, geri kalanı idrarla değişmeden atılır

Atropin Dozu

- Erişkinlerde 1-2 mg (0.02-0.05 mg/kg) Çocuklarda 0,01-0,04 mg/kg doz (0,3 mg altında yapılmaz, paradoksal bradikardi) İV PUŞE ile başlanır
- Her 5 dakikada bir mukozal sekresyonlar kuruyana ve havayolu temizlenene kadar doz tekrarlanır !!!
- İnfüzyon dozu ortalama 5-100 mg/saat: Üst limit hastanın kliniğine bağlı
- Midriazis ve taşikardide tedaviyi sonlandırma !!!

Atropin

- Tedavinin etkinliği hava yolu salgılarının ortadan kalkmasıdır !!!
- Taşikardi atropin için bir sorun değildir.
- Etkisini sürdürmek için uygun dozlarda atropine devam etmek gerekir.

Atropin

- Ventriküler taşikardi, sanrı, deliryum ve koma oluşturabilir
- Solunum merkezini baskılayabilir
- Atropinize hastada;
 - Deri, mukoz membranlarda kuruma, salgılarda azalma
 - Bağırsak seslerinde azalma veya yokluk
 - Taşikardi, midriyazis oluşur

Soru 13: Atropinin düzeltemediği bulgular ne olacak?

- Nikotinik reseptörlerde etkili değil
- Kas güçsüzlüğü, felçlik, şuur bulanıklığı ve solunum yetmezliğini düzeltmez
- PRALİDOKSİM(PAM)

PAM Tedavisi

- Nikotinik etkiler için
- Oksimler;
 - Pralidoksim (2-pyridine aldoxime, 2-PAM),
 - Obidoksim,
 - HI-6,
 - Trimedoksim (TMB-6)
- **Pralidoksim** en sık kullanılan

PAM Tedavi Endikasyonları

- Solunum depresyonu-apne
- Fasikülasyon, nöbet
- Aritmi, kardiyovasküler instabilite
- Yüksek doz atropin kullanımı

Pralidoksim Etki Mekanizması

- Aktif alandan fosforil grubunu ayırarak AKE'ı tekrar etkin hale getirir.
- Serbest OF moleküllerini bağlar
- Normal dozlarda antikolinergik etki gösterir

Pralidoksim

- Pralidoksimin etkisi nöromüsküler kavşakta belirgin
- Etkisini periferik sinir sisteminde gösterir
- Sadece asetil kolinesteraz yaşlanmamış formda ise faydalı

PAM Uygulama Şekilleri

- En uygun dozu bilinmemektedir
- Başlangıç yetişkin dozu 1-2 gr İV, Çocuklarda 25-50 mg/kg İV
- Sonraki dozlar klinik ve seri AKE düzeylerine göre verilir
- 1-2 gr İV bolus 30-60 dakikada, her 4-8 saatte bir yineleyerek yada 24 saatlik infüzyon
- Yapılan çalışmalarda birbirine üstünlüğü saptanamamış

Soru 14: Bizim Hastamıza Pam Verelim mi?

- Fasikülasyonları ve kas güçsüzlüğü olduğu için verdik
- 2 gr PAM+SF 30 dakikada
- Diğer solüsyonlarla (SF harici) geçimsiz
- Atropinle aynı damar yolundan verilmez

Karbamat

- Kolinergik sendrom yapar
- Nikotinik bulgu ve SSS toksisitesi yok
- AKE reverzibl bağlanır
- Yaşlanma görülmez
- Kısa süreli (24 saat içinde) zehirlenme
- PAM'a gerek yoktur

DSÖ Uygulamasında

- Başlangıç doz 30 mg/kg, takiben 8 mg/ kg/ saat dozunda en az 24 saat infüzyon
- İnfüzyon uygulanmayacaksa 30 mg/kg 4 saatte bir uygulanır.

Pralidoksim Yan etkileri

- Düşük dozlarda az
- Hızlı verilmesi AKE'yi baskılar, kolinerjik etkiler oluşturur, nöbet yapabilir
- Kas-sinir kavşağı blokajı, merkezi solunum depresyonu
- Hipertansiyon, baş ağrısı, görme bozukluğu
- Mide-barsak rahatsızlığı, İM kullanımda ağrı
- Geçici lenfositoz ve aminotransferazlarda yükselme
- P-R aralığında uzama, T dalga sivriliği

Soru 14: Hastamızda atropine bağlı ajitasyon gelişti?

- Atropine bağlı ajitasyon, hanüsilasyon, deliryum tablosu görülebilir
- Benzodiazepinlerle tedavi
- Atropin dozunu azaltmak düşünülebilir?
- Temel bakılması gereken nokta sekresyonlar!!!

HASTANIN TEDAVİ SIRASINDA YAŞANABİLECEK DİĞER SIKINTILAR

- Epileptik nöbetler: Benzodiazepin, barbitürat

Diazepam

- Nöbet tedavinde ilk seçenek
- OF'ların neden olduğu nöbetlerde beyin hasarını azaltmaktadır
- Sinir gazlarıyla oluşan zehirlenmelerde nöbet sık

Gacyclidine

- Antiglutamerjik bileşik
- Somon gazının indüklediği nöbetleri önler

ARİTMİ

- Aritmi: En sık
 - VT (QT uzamasına bağlı olabilir)
 - Torsades De Pointes
- Tedavide Grup 1B (Lidokain) tercih edilmeli!!
QT'yi uzatan ilaçlardan kaçının!!

Soru 15: Tüm Tıbbi Tedavilere Rağmen Beklenen Düzeltme Yoksa?

Klonidin

- Alfa 2 adrenerjik reseptör agonisti
- Presinaptik terminalden asetilkolin sentez ve salınımını azaltır

Sodyum bikarbonat

- Hayvan çalışmasında pH'nın yükselmesinin (7.45-7.50) sonuçları düzelttiği gösterilmiştir

Tüm Tıbbi Tedavilere Rağmen Beklenen Düzeltme Yoksa

Kanın OF Bileşiklerinden Arındırılması

- Hemodiyaliz ve hemofiltrasyonun etkinliği belirsiz
- Randomize olmayan kontrollü bir çalışmada dichlorvos ile zehirlenme sonrasında hemofiltrasyonun faydalı olduğu görülmüş
- Plazmaferaz kısmen etkin

Hastanın Takibinde en ciddi sorunlar

- Solunum yetmezliğine ve mekanik ventilatöre bağlı komplikasyonlar
- Ara Sendrom (Intermediate Sendrom)

Ara sendrom (Intermediate sendrom)

- 24-96 saat sonra
- Akut kolinergik krizin iyileşmesini takiben ve gecikmiş nöropatinin başlangıcından önce bazı hastalarda kas felçliği gelişir.
- Parathion, diazinon, malathion, fenthion, dimethoate ile sık

Sorumlu Mekanizmalar

- Yağ dokusundan yeniden salınma
- Uzamış AKE baskılanması
- Postsinaptik asetilkolin reseptörlerinin downregülasyon ve duyarsızlaşması
- Postsinaptik asetilkolin salınımında yetersizlik
- Yetersiz oksim tedavisi

Ara (Intermediate) Sendrom

- Boyun fleksör ve proksimal ekstremit kaslarını etkileyen kas güçsüzlüğü
- Göz kaslarını uyaran sinirler, 7 ve 10. kraniyal sinir tutulumu
- Solunum güçlüğü, solunum yetmezliği, ölüm

Intermediate Sendrom

- Elektromiyografi
- Tam iyileşme 4-18 günde
- Görülme insidansı %8-49
- Tedavisinde atropin ve pralidoksim

Gecikmiş Polinöropati

- Nispeten nadir görülen nöro-dejeneratif bozukluktur
- Omuriliğin inen ve çıkan yolunda ve periferik sinirlerin duyu ve motor aksonlarının uç bölgelerinde işlev kaybı
- 14-28 gün içinde
- Bilateral periferik kas güçsüzlüğü ve duyu bozukluğu

Soru 16: Hastamızı Ne Zaman Taburcu Edelim??

- Hastanın KLİNİĞİ ve enzim düzeyleri takip edilir
- Kliniği düzelen, kolinerjik semptomları tamamen kaybolan, 1-2 gün atropin ve pralidoksim ihtiyacı olmayan hasta taburculuğa hazırlanır
- Psödokolinesteraz düzeyleri haftalarca istenen düzeye gelmeyebilir, hastanın taburcu edilmesine çoğu zaman engel değil

Bizim Hastamız

- Atropin 3 gün içerisinde azaltılarak kesildi
- Intermediate sendrom, diğer komplikasyonlar gelişmedi
- Ruh sağlığı hastanesine sevk edildi

ÖZET

- Tanı anamnez, fizik muayene ve tipik kolinerjik sendrom bulgularının bilinmesine dayanır
(SLUDGE, DUMBELS, Killer bees)
- Laboratuvar yardımcısıdır
- Tedavi için PKE düzeyi beklenmemelidir
- Etkin dekontaminasyon yapılmalıdır
- Atropin sekresyonlar kuruyana kadar verilmelidir
- Nikotinik bulguların tedavisi ve yaşlanma olmaması için PAM erken dönemde verilmelidir
- Morbidite ve mortalitenin engellenmesi için erken tanı ve tedavi şarttır

Pestisit? Çoklu Organ Yetmezliği??

PARAQUAT

- Dünyada çok yaygın olarak kullanılan paraquat (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilyum)
- İnsanlarda yüksek derecede toksik
- Deri ve inhalasyonla alımlarda toksisite düşük
- Oral alımlarda toksisite yüksek: Multipl organ yetmezliği
- **Toksisitelerinde oksijen önerilmez**
- Toksik etkisinden süperoksit radikallerin oluşumu sorumludur. Özellikle hücre enzimlerinin inhibisyonu ve lipid peroksidasyonu yolu ile hücrelere zarar verebilir, oksijen bu durumu arttırıyor

Pestisit? Durdurulamayan konvülziyon, çoklu organ yetmezliği?

- RODENTİSİD
- Ağır toksisite
- Striknin, Zinc Fosfit
- Bilinen Antidot yok
- Erken başvuru ise etkin dekontaminasyon
- Geç başvuru semptomatik tedaviden başka şans yok

Pestisit? Kanama diatezi?

- Warfarin
- Superwarfarin
- Superwarfarinler, warfarine benzer şekilde etkiler; yağda çözünür, daha toksik ve daha uzun antikoagulan aktiviteye sahip
- ABD' de insan rodentisid maruziyetlerin yaklaşık %80'den sorumludur
- Antidot: K vit