

Organofosfat ve Karbamat Zehirlenmeleri

Yrd. Doç. Dr. Serhat Karaman
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Sunum Planı

- Organofosfat ve karbamat nedir?
- Kaç tip klinik sendrom var?
- Epidemiyoloji ve maruziyet kaynağı nedir?
- Etki mekanizması nasıldır?
- Klinik bulguları nelerdir?
- Akut toksisite de beklediğimiz bulgular nelerdir?
- Intermediate (neurologic) syndromu duyan var mı?
- Tanı ve tedavi yaklaşımında acil hekimi nelere dikkat etmelidir?
- Özet ve tavsiyeler .

- Organofosfat ve karbamat kuvvetli kolinesteraz inhibitörü
- Cilt, inhalasyon veya oral alım
- Yapısal olarak farklı (Organofosfat ve karbamat)
- Benzer klinik / benzer tedavi yaklaşımı

Organofosfat ve Karbamat Zehirlenmeleri

Clinical syndromes
Acute toxicity
Generally manifests in minutes to hours
Evidence of cholinergic excess
SLUDGE = Salivation, Lacrimation, Urination, Defecation, Gastric Emptying
BBB = Bradycardia, Bronchorrhea, Bronchospasm
Respiratory insufficiency can result from muscle weakness, decreased central drive, increased secretions, and bronchospasm
Intermediate syndrome
Occurs 24-96 hours after exposure
Bulbar, respiratory, and proximal muscle weakness are prominent features
Generally resolves in 1-3 weeks
Organophosphorus Agent-Induced Delayed Peripheral Neuropathy (OPIDN)
Usually occurs several weeks after exposure
Primarily motor involvement
May resolve spontaneously, but can result in permanent neurologic dysfunction

Epidemiyoloji ve Maruziyet Kaynağı

- İnsektisit olarak dünya çapında 50 yıl
- Son 10 – 20 yılda kullanımı azaldı
- Dünya da, 3,000,000 insan organofosfat veya karbamat / yıl
- 300,000 ölüm

Epidemiyoloji ve Maruziyet Kaynağı

- Toksisite kazara ya da bilinçli oral alım (tarımsal pestisid) / **SİLAH**
- **Kontamine meyve**, un veya yemek yağı, kıyafet
- Sinir Gazları ; tabun [GA], **sarin** [GB], soman [GD]
- Almanya 1940lar (askeri amaçla kullanım hedeflenmemiş)
- 1995 sarin saldırısı Tokyo metrosu

Kayıpların önlenmesi, tanınması ve tedavisi ile ilgili farkındalığı artırmıştır.



A commuter is treated by an emergency medical team at a makeshift shelter after being exposed to sarin gas in the Tokyo subway system during an Aum sect attack March 20, 1995
© Junji Kurokawa (AFP/File)

Syria chemical 'attack': What we know



More than 80 people were killed in a suspected chemical attack on the rebel-held town of Khan Sheikhoun in north-western Syria on 4 April.

Sarin - Wikipedia

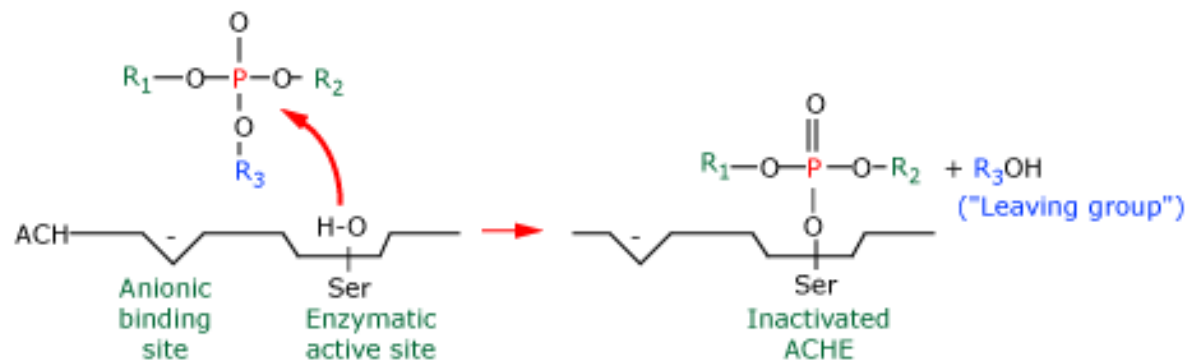
<https://en.wikipedia.org/wiki/Sarin> ▼ Bu sayfanın çevirisini yap

Sarin, or NATO designation GB (G-series, 'B'), is a highly toxic synthetic organophosphorus compound. A colorless, odorless liquid, it is used as a chemical ...

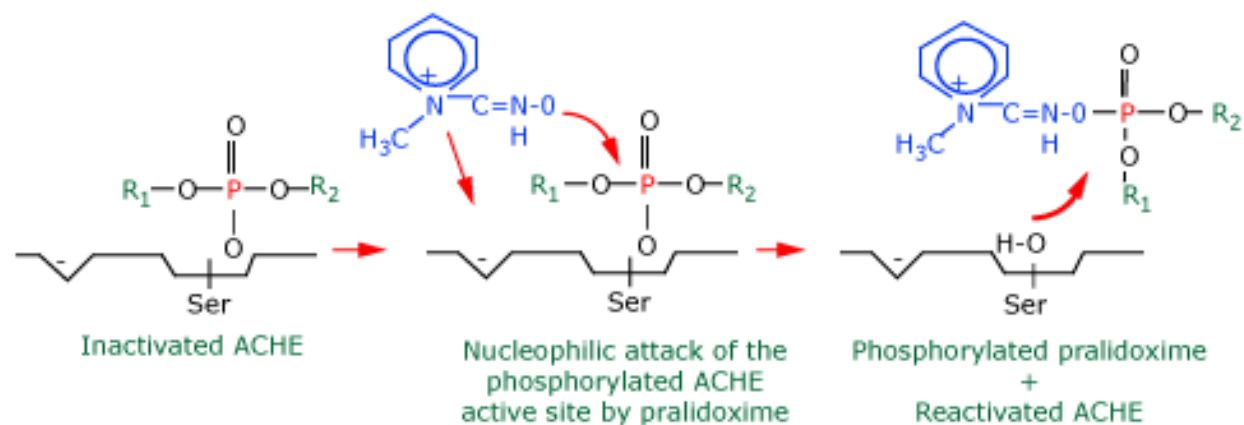
[Matsumoto sarin attack](#) · [Tokyo subway sarin attack](#) · [Nerve agent](#) · [Vomiting](#)

Etki Mekanizması

- Acetilkolinesteraza bağlanır (AChE)
- AChE - asetilkolinin kolin ve asetik aside hidrolize
- Sinir sinapslarında ve nöromüsküler kavşakta aşırı asetilkolin



Acetylcholinesterase (ACHE) inhibition by an organophosphorone agent



Reactivation of ACHE by pralidoxime

Etki Mekanizması

- Organofosfatların aksine, spontan olarak 48 saat içinde hidrolize olan geçici kolinesteraz inhibitörü
- Karbamat toksisitesi, eşdeğer dozda organofosfatın neden olduğu etkiden kısa sürer,
- Mortalite oranları benzerdir.



Clinica Chimica Acta

Volume 234, Issues 1–2, 31 January 1995, Pages 11–21



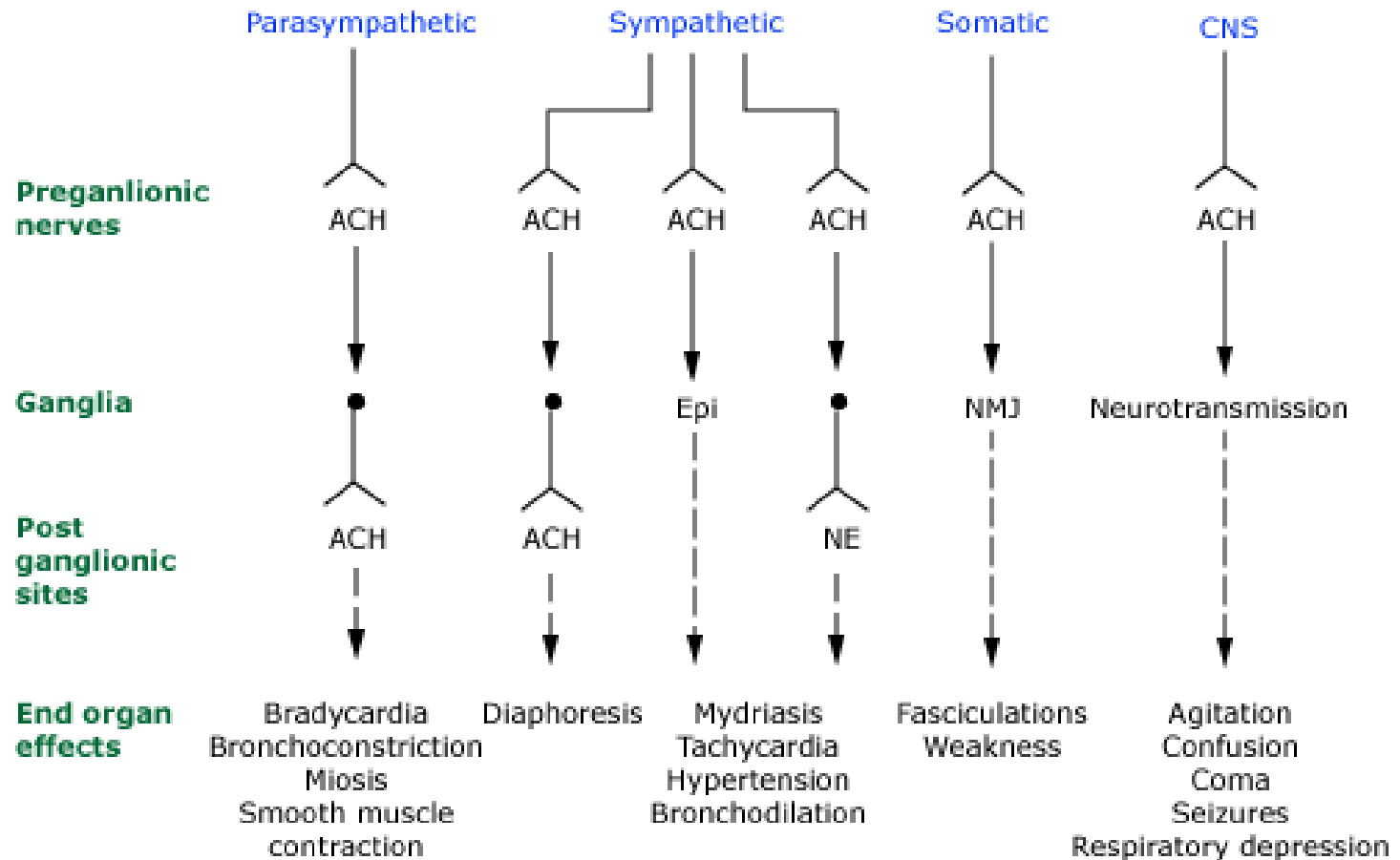
Research communication

Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning

Michal Rotenberg , Menachem Shefi, Sanda Dany, Ilana Dore, Moshe Tirosh, Shlomo Almog

Klinik

- AChE inhibisyon oranına
- Lipofilik özelliğine bağlı
- Oral veya solunum yoluyla (3 saat)
- Deri emilimi (12 saat)
- Lipofilik özellik arttıkça uzun süreli hastalık



Akut Toksisite

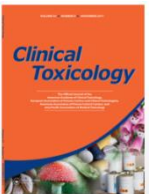
- Akut kolinergik toksisitenin baskın klinik özellikleri

Bradikardi, miyozis, gözyaşı, salivasyon, bronkorrhea, bronkospazm, idrara çıkma, kusma ve diyare

- Diyaforez ; ter bezleri postganglionik muskarinik reseptörlerin sempatik aktivasyonu ile düzenlenir.
- Sempatik gangliyonlar aynı zamanda nikotinik reseptörleri de içerdiğinden, zaman zaman **midriyazis ve taşikardi**

Kardiyak Sorunlar

- Kalp bloğu, QTc uzaması ve aritmiler
- Şiddetli OP zehirlenmesi bulunan hastaların **1/3** yükselmiş troponin veya EKG iskemi bulguları
- Yaşlı hastalarda ve şiddetli zehirlenmelerde risk en fazla
- Hafif zehirlenme olan hastalarda düşüktür



Solunumsal Sorunlar

- - Akut organofosfor ajanı zehirlenmesinde - ölüm
- CNS solunum merkezinin depresyonu
- Nöromüsküler zayıflık
- Aşırı solunum sekresyonları
- Bronkokonstriksiyon
- Direkt Etki ?



Vet Hum Toxicol. 2004 Feb;46(1):5-9.

Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning.

Asari Y¹, Kamijyo Y., Soma K.

- Hipotansiyon ve metabolik asidoz eşliğinde ağır akut organofosfat zehirlenmesi
- Hastalarda kardiyak output korunmuş
- Sistemik vasküler direnç endeksi (**SVRI**) önemli ölçüde azalmış
- Katekolamin uygulaması etkisizdi ve **SVRI**'yi arttırmadı

Intermediate (neurologic) syndrome

- % 10 ila % 40'ı
- 24 ila 96 saat sonra belirgin bir nörolojik bozukluk
- Boyun fleksiyon güçsüzlüğü
- Azalmış derin tendon refleksleri
- Kraniyal sinir anormallikleri
- Proksimal kas güçsüzlüğü ve solunum yetmezliği

Risk Faktörleri

- Lipofilik ↑
- Yetersiz oxime uygulaması

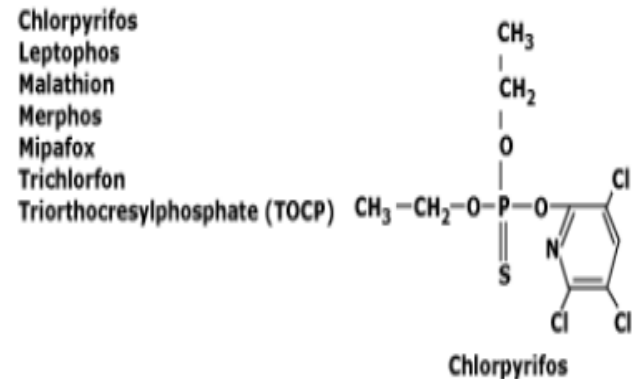
Destekleyici bakımla, çoğu hasta iki veya üç hafta içinde nörolojik disfonksiyonun tam düzelme

Organofosfat ile indüklenen gecikmiş nöropati (OPIDN)

- 1 – 3 hafta sonra
- RBC asetilkolinesteraz fonksiyonundaki değişikliklerden ziyade
- **Nöropati**
“target” esteraz (**NTE**)
Beyinde, periferik sinirlerde ve lenfositlerde bulunur

©2017 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Agents associated with organophosphorous induced delayed neuropathy



Graphic 66967 Version 2.0

Organofosfat ile indüklenen gecikmiş nöropati (OPIDN)

- Geçici, ağrılı ""stocking-glove"" parestezileri
- Simetrik motor polinöropati
- Duyu bozuklukları genellikle hafif
- Esas olarak distal kas gruplarını etkiler

OPIDN gelişme riski,

- Akut kolinerjik toksisitenin ciddiyetinden bağımsızdır.
- Parathion gibi bazı organofosfor ajanları güçlü kolinerjik ajanlardır ancak OPIDN ile ilişkili değildir.

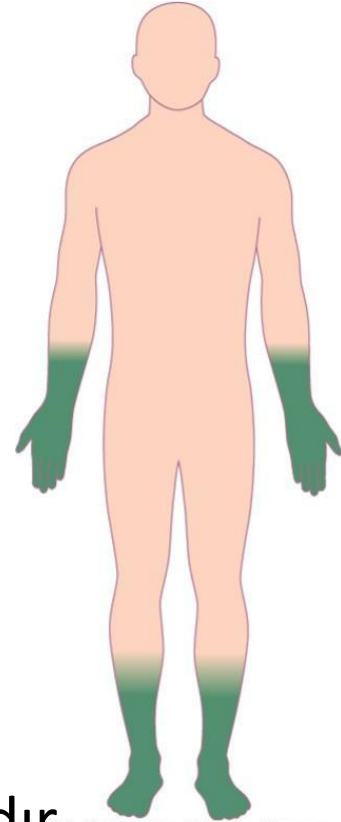


Fig. 11-9. Stocking/glove distribution of sensory impairment in diabetic neuropathy.
Copyright © 2007 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

İlave Etkiler

- Ciddi organofosfat zehirlenmesinde renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek hasarı
- ABY direkt olarak OP veya kritik hastalığın genel etkilerine bağlı olup olmadığı henüz belli değil
- OP zehirlenmesinde böbrek fonksiyonunu izlenmeli

Tanı

- **Klinik Bulgular**
- Klinik (Şüphe)
- Öykü, kolinerjik bulgular
- Petrol veya sarımsak benzeri koku
- Zehirlenme zamanı ve **oksim tedavisinin** etkisi, dietil ve dimetil toksin sınıfı için farklı
- Dimetil bileşikleri, oksim terapisinin erken başlatılmasını kritik hale getirir (hızlı yaşlanma)
- Dietil bileşikleri gecikmiş toksisite gösterebilir ve uzun süreli tedavi gerektirebilir
- Şüphe varsa, yetişkinlerde 1 mg atropin (çocuklarda 0.01 ila 0.02 mg / kg)

Tanı

- **Laboratuvar anormallikleri**
- RBC asetilkolinesteraz (RBC AChE) aktivitesinin doğrudan ölçümü
- Toksisite derecesinin bir ölçüsü
- Ardışık ölçümü, enzimin rejenerasyonunda oksim terapisinin etkililiğini
- Kronik veya mesleki maruziyetin değerlendirilmesinde
- Çoğu hastane laboratuvarı bu testi yapamıyor
- Plazma (veya pseudo) kolinesteraz aktivitesi ?

Acil Yaklaşım

Başlangıç Tedavisi

- Bilinç kaybı varsa **yüzde 100 oksijen**
- **Erken endotrakeal entübasyon**
- Hızlı seri entübasyonda(RSI) **succinylcholine kullanılmamalı** (asetilkolinesteraz yıkar)
(Rokuronyum)
- İzotonik kristaloid ile yeterli hacim resüsitasyonu
- **Atropin ve oksim tedavisi** (tipik olarak pralidoksim) ile tedavi

Atropin

- Kolinerjik aktivasyonu önler.
 - Yetişkinlerde 2 ila 5 mg IV, çocuklar için 0.05 mg / kg IV'
 - 3 - 5 dakikada ikiye katlanmalıdır.
 - Solunum sekresyonlarının temizlenmesi
 - Bronkokonstriksiyonun sonlanması
 - Haziran 2003'te ABD (FDA) belirli sinir ajanlarına ve böcek ilaçlarına maruz kalan çocuklar ve ergenler için **atropin dozlarını onayladı**
(**atropin otoenjektör**)
- ● (7 ila 18 kg): 0,5 mg
 - ● (> 18 ila 41 kg): 1.0 mg
 - ● > 90 kilo ve yetişkinler (> 41 kg): 2.0mg



Atropin aralıklı bolus tarzda mı
infüzyon mu uygulanmalı?



Open-Label Randomized Clinical Trial of Atropine Bolus Injection Versus Incremental Boluses Plus Infusion for Organophosphate Poisoning in Bangladesh

[Authors](#)

[Authors and affiliations](#)

Mohammed Joynal Abedin, Abdullah Abu Sayeed, Ariful Basher , Richard J Maude, Gofranul Hoque, M. A. Faiz

- 156 hasta
- konvansiyonel bolus doz etkinliğini ve güvenliğini bireysel artan infüzyon uygulama
- 81'ine klasik bolus doz atropin verildi ve 75 hasta art arda atropin dozları takiben infüzyon aldı
- mortalite% 22.5 (18/80) - % 8 (6/75) idi ($p < 0.05$)

Atropin infüzyonu ile takip edilen hızlı artımlı doz atropinizasyon, OPC zehirlenmesinden dolayı mortalite ve morbiditeyi azaltmakta ve hastanede kalış ve iyileşme süresini kısaltmaktadır. Artımlı atropin ve infüzyon, OPC zehirlenmesinin tedavisinde tercih edilmelidir.

Pralidoksim

- Pralidoksim (2-PAM) ve HI-6 ve obidoksim gibi diğer oksimler hem muskarinik hem de nikotinik semp tdv
- Kolinesteraz aktive edici ajanlar
- Eş zamanlı **atropin** olmadan uygulanmamalıdır
- DSÖ pralidoksim ile IV bolus tedavisi, erişkinlerde en az 30 mg / kg
- Çocuklarda semptomların şiddetine bağlı olarak 25-50 mg / kg
- 30 dakika içinde uygulanmalı (kardiyak arrest)
- Bolus dozundan sonra, yetişkinlerde saatte en az 8 mg / kg, çocuklar için saatte 10-20 mg / kg sürekli infüzyon şeklinde verilen pralidoksim ile üstün antidotal etkiler ortaya çıkmaktadır
- IV tedavisi hastanın klinik yanıtına göre ayarlanmalı ve birkaç gün tedavi gerekebilir

Pralid~~oks~~im hızlı bolus mu yavaş mı
yoksa infüzyon mu uygulanmalı?

Articles

Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial

Dr Kirti S Pawar MBBS ^a, Ramesh R Bhoite MD ^a, Chandrakant P Pillay BHMS ^a, Sujata C Chavan BHMS ^a, Dhananjay S Malshikare BHMS ^a, Saraswati G Garad MSc ^b

- 200 hasta
- 30 dakika boyunca 2 g yükleme dozu pralidoksim
- 1. grup 48 saat süreyle her 4 saatte bir 1 saat boyunca bolus 1 gr pralidoksim
- 2.grup 48 saat boyunca saatte 1 g'lık bir infüzyon

Orta şiddette akut organofosfor-böcek zehiri vakalarında **morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır.**

Organofosfor kaynaklı nöbet geçiren
hasta da diazepam mı fenitoin mi
kullanalım ?

Nöbetler

- Profilaktik diazepamın nörokognitif işlev bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir
- **Diazepam'ın 10 mg otoenjektör**
- **Fenitoinin** organofosfor ajanı kaynaklı nöbetler üzerinde herhangi bir etkisinin olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır ve bu madde tavsiye edilmez.

Gastrik lavaj yapalım mı?

Dekontaminasyon

- Giysilerinin tamamen çıkarılması
- Agresif yıkama
- Giysileri ve eşyaları organofosforik maddeleri emdiği için atılmalı

Gastrik lavaj önerilmemekte

- 1saatten az süren, endotrakeal entübasyonu gerçekleştirdikten ve atropin ve bir oksim ile tedaviyi başlatan hastalarda bunu yapmak seçilebilir.
- **Morbidite veya mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir**

Aktif kömür

- Bir saat içinde başvuran hastalara aktif kömür
- Standart doz 1 g / kg'dır (maksimum doz 50 g)
- **Kusturma**; aspirasyon ve nöbet riski nedeniyle **kontrendikedir**.

Aktif kömür tekrarlayan dozlarda
kullanalım mı?

[Lancet](#). 2008 Feb 16; 371(9612): 579–587.

doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60270-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60270-6)

PMCID: PMC2430417

EMSID: [UKMS1869](#)

Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial

[Michael Eddleston](#),^{a,b,c,*} [Edmund Juszczak](#),^d [Nick A Buckley](#),^{c,e} [Lalith Senarathna](#),^{b,c} [Fahim Mohamed](#),^{b,c} [Wasantha Dissanayake](#),^f [Ariyasena Hittarage](#),^f [Shifa Azher](#),^g [K Jeganathan](#),^f [Shaluka Jayamanne](#),^g [MH Rezvi Sheriff](#),^{b,c} [David A Warrell](#),^a and for the Ox-Col Poisoning Study collaborators

- Mortality did not differ between the groups. 97 (6.3%) of 1531 participants in the multiple-dose group died, compared with 105 (6.8%) of 1554 in the no charcoal group
- **We cannot recommend the routine use of multiple-dose activated charcoal** in rural Asia Pacific; although further studies of early charcoal administration might be useful, effective affordable treatments are urgently needed.

Özet ve Tavsiyeler

- Tanısı kolay fakat tedavi karmaşık ve uzun
- Semptomatik hastalar oksijen, [atropine](#), oxime ([pralidoxime](#)) ve benzodiazepine
- Belirgin klinik durumlar
bradikardia, miosis, lacrimation, salivation, bronchorrhea, bronchospasm, urination, emesis, and diarrhea

Özet ve Tavsiyeler

- Toksisite ve tedavideki önemli değişkenlik nedeniyle, ajanı tam olarak tanımlamak önemlidir
- %100 oksijen desteği - trakeal entübasyon !
- Hızlı seri entübasyonu yapılırken **süksinilkolin**'den kaçınılmalıdır.
- İzotonik kristaloid ile yeterli sıvı resüsitasyonu

Özet ve Tavsiyeler

- Atropin tedavisi (Sınıf 1A)
- Oksim terapisinin (Pralidoksim) tüm hastalara verilmesini öneriyoruz (Grade 2C).
- Pralidoksim eş zamanlı atropin olmaksızın uygulanmamalıdır
- Lipofilik özellik taşıyan organofosfor ve karbamatların zehirlenme tedavisinde İLE (İV LİPİD EMÜLSİYONU) !



#tokatagitmekgerek