

www.kapatoks.com

Toksikolojide Tanı Yöntemleri

Konuşmacı: Doç. Dr.
Şükrü GÜRBÜZ

KAPATOKS2018





KAPATOKS 2018

Toksikolojide Tanı Yöntemleri



Doç. Dr. Şükrü GÜRBÜZ
İnönü Üniversitesi
Acil Tıp AD



Giriş

- Ülkemizde ve dünyada sık karşılaşılan zehirlenmeler; hızlı, doğru tanı ve tedavi uygulanmazsa mortalite ve morbiditeye neden olabilen ciddi klinik problemlerdir
- Maruz kalınan toksik etkenlerin sayısının sürekli artması, birçok toksik madde için ortak zehirlenme bulgularının olması ve belirtilerin kişiden kişiye değişmesi nedeniyle, zehirlenmeye yol açan toksik etkenin kesin tanısı için, ortaya çıkan belirtiler tek başına yeterli olmayabilir

Giriş

- Bu nedenle kesin tanı ancak laboratuvar testlerinin desteğiyle konulabilir
- **Klasik bilgi:** herhangi bir toksin etkisinden şüphelendiğimiz durumlarda tarama testleri gerekmektedir
- Toksikolojik tarama testleri, zehirlenmelerde hem **tanı** koyma hem de **antidot** veya **eliminasyon tedavilerinin takibi ve sonlandırılmasında** önemlidirler

Giriş

- Gelişmiş ülkelerde en çok intihar amacıyla ilaç (antidepresanlar ve analjezikler) alımına bağlı zehirlenme olurken, az gelişmiş ülkelerde ise sıklıkla tarımsal pestisitlere bağlı zehirlenmeler olmaktadır
- Ülkemizde ise en sık zehirlenme nedenleri;
 - İlaçlar
 - Karbonmonoksit (CO)
 - Gıda, Mantar
 - Organofosfatlar
 - Koroziv maddelerdir

Giriş

- Zehirlenmenin tanısında
 - Hikaye (hastadan veya tanık olan kişiden alınabilir)
 - Fizik muayene bulguları
 - Laboratuvar incelemeleri
 - Biyokimyasal incelemeler (elektrolitler, renal ve hepatik fonksiyonlar, serum osmolaritesi, arteriyel kan gazı)
 - Elektrokardiyogramdaki bozukluklar
 - Radyolojik incelemeler
 - Toksikolojik incelemeler

Hikaye

- Hikaye alırken alımın kronik olup olmadığı ve beraberinde alınan diğer maddeler sorgulanmalıdır
- Zehirlenen hasta sayısı, maruz kalınan madde ve dozu, maruz kalma zamanı ve yolu, yanındaki madde ve materyaller, intihar notu, alkol alımı, mesleği, ek hastalıkları gibi hikaye ve çevresel kanıtlar sorgulanmalıdır



Hikaye

- Hikaye alırken diğ er önemli nokta da, hastanın zehirlenme etkenine ne kadar süre önce maruz kaldığıdır
- Akut zehirlenmede semptomlar genellikle birkaç saat içinde görülür
- Eđ er yavaş salınımlı bir madde almış ise, alımı 24 saat sonra yaşamı tehdit eden bulgular görülebilir



Fizik Muayene

- Hastalar **ilk olarak vital bulgular** ve nörolojik bulgular açısından değerlendirilmelidirler
- Fizik muayene bulgularından yararlanılarak, zehirlenmeye yol açan toksik etken tanımlanabilir
- Pek çok toksik madde otonomik sinir sistemini etkileyip, sempatik veya parasempatik yollarla vital bulguların değişmesine neden olur
- Ancak birçok ilaç bir arada alındığında veya beraberinde alkol alındığında, bu karakteristik bulgular belirsiz hale gelebilir

Fizik Muayene

- Zehirlenen olguda öncelikle genel değerlendirme yapılıp; genel görünümü, cilt rengi ve lezyonları, vücut ısısı, vital bulguları, idrar rengi değerlendirilmelidir
- İlaç ve toksinler deri ve mukozalarda siyanoz, hiperemi, solukluk, sarılık ve döküntü gibi renk değişiklikleri oluşturabilirler



Tablo 1. İlaç ve Toksinlerin Deri ve Mukozada Oluşturdukları Renk Değişiklikleri^{6,7}

RENK DEĞİŞİMİ	TOKSİN
Siyanoz	Anilin,nitrobenzen, nitratlar,fenasestin, dapson, bazı lokal anestezikler gibi methemoglobinemi yapan nedenler
Hiperemi	Siyanür, alkol, seratonin sendrom, antikolinerjikler, antihistaminikler, alfa bloker, rifampisin, borik asit, selenyum
Solukluk	Benzen, karbon monoksit
Sarılık	Mantar, fosfor, nitrobileşenleri, karbontetraklorür, asetaminofen, halotan, nitrosamin, fenol, talyum, valproik asit, yaban fesleğeni yağı
Döküntü	Bromürler, sülfonamidler, antibiyotikler, salisilatlar, krom, fenotiyazinler, indometazin, altın tuzları,

Tablo 2. İlaç ve Toksinlerin Oluşturduğu Kokular⁶

KOKU	TOKSİN
Aseton	Alkolik ketoasidoz, isopropil alkol
Armut	Paraldehit, kloral hidrat
Acı badem	Siyanid
Dezenfektan	Fenol
Sarımsak	Arsenik, organofosfat insektisitler, selenyum, talyum, fosfor
Naftalin	Kafur, naftalin, paradiklorobenzen,
Solvent/tutkal	Toluen, xylene, trikloroethane, tetrakloroetilen,
Duman	Karbonmonoksit, siyanid, klomethiazole
Keklik üzümü	Metil salisilat
Çürük yumurta	Hidrojen sülfid

Tablo 3. İdrar Rengini Değiştiren İlaç ve Toksinler⁷

İDRAR RENGİ	İLAÇ/TOKSİN
Kahverengi	Metronidazol, levodopa, kinidin, fenasetin, myoglobin, CCl ₄ , niridazol, anilin, metildopa, nitrofurantoin
Siyah	Fenazopiridin, metildopa, naftalin, fenoller, methokarbamol
Kırmızı	Fenolftalein, deferoxamin, fenotiazinler, rifampin, anilin, metildopa, fenitoin
Dumanlı	Fenoller
Pembe	Sefalosporinler, fenotiazinler, ampicilin, fenitoin
Yeşil/mavi	Bakır sülfat, amitriptilin, metilen mavisi
Yeşil	Metilthionium klorid, propofol, indomethasin, methokarbamol
Turuncu	Rifampin, floresein, civa, kurşun (kronik zehirlenme)

Toksidromlar

- Hangi toksinin zehirlenmeye yol açtığıнын belirlenmesini kolaylaştırmak ve uygulanacak tedavi yaklaşımını ve antidot uygulamasını hızlandırmak amacıyla, fizik muayene bulgularından yararlanılarak toksidrom adı verilen toksikolojik sendromlar tanımlanmıştır
- Klinik olarak önemli olan toksikolojik sendromlar; kolinergik (nikotinik, muskarinik), antikolinergik, semptomimetik, opioid ve yoksunluğu sendromu, serotoninerjik, salisilat sendromları olarak sınıflandırılmaktadır

Tablo 4. Sık Görülen Toksidromlara, Neden Olan İlaç ve Toksinlerin Belirti ve Bulguları 10,16-18

Toksidrom	Neden olan ajanlar	Sık görülen belirti ve bulgular
Antikolinerjik sendrom	Antihistaminikler, Antiparkinsonlar, Antispazmodikler, Atropin, Skopolamin, Baklofen, Fenotiyazinler, Amitriptilin, Nortriptilin, Desipramin, Imipramin,, Amanita Muscaria	Ciltte kuruluk, hipotermi, flushing, yutma güçlüğü, ağız kuruluğu, midriyazis, bulanık görme, taşikardi, disritmi, hipertansiyon, idrar retansiyonu, barsak seslerinde azalma, ileus, bilinç değişikliği, delirium, koma, hallüsinasyonlar, solunum depresyonu, nöbetler (nadir),
Sempatomimetik sendrom	Amfetaminler, Efedrin, Psödoefedrin, Fenilpropanolamin, Metilfenidat, Teofilin, Salbutamol, Kokain, Kafein	SSS eksitasyonu, hipotermi, hiperpne, baş ağrısı, konvülsiyonlar, midriyazis, hipertansiyon, taşikardi, terleme, rabdomiyolizis, DİK, MI.
Kolinerjik sendrom Muskarinik	Organik fosforlu ve Karbamatlı insektisidler, Sinir gazları, bazı tip mantarlar, Karbakol, Pilocarpin, Fizostigmin, Edrofonyum	İshal, idrar inkontinansı, miyozis, bradikardi, bronkore, kusma, tükürük ve gözyaşı salgısında artış, terleme, kas fasikülasyonları, güçsüzlük, solunum yetmezliği
Kolinerjik sendrom Nikotinik	Nikotin, Karbamatlar	Taşikardi, hipertansiyon, karın ağrısı, kas fasikülasyonları, güçsüzlük, paralizi
Serotonin sendrom	Fluoksetin, Paroksetin, Sertralin, Trazodon, MAOI tek başına veya MAOI ile birlikte Meperidin, TSA, SSRI, Dekstrometorfan, Ecstasy, İzoniazid	Bilinç durumunda değişiklik, koma, hipotermi, terleme, flushing, taşikardi, hipertansiyon, taşipne, tremor, rijidite, hiperrefleksi, myoklonus, diyare
Opioid sendrom	Eroin, Morfin, Hidromorfon, Oksikodon, Metadon, Fentanil, Tramadol, Dekstrometorfan, Difenoksilat, Pentazosin, Propoksifen	SSS baskılanması, koma, miyozis, hipotermi, bradikardi, hipotansiyon, hipopne, bradipne, solunum durması, hiporefleksi, akciğer ödemi, barsak seslerinde azalma, enjeksiyon izleri
Yoksunluk sendromu	Alkol, Barbitürat, Benzodiazepin, Opioid kesilmesi	İshal, midriyazis, piloereksiyon, taşikardi, gözyaşı salgısında artış, kramplar, kas çekilmeleri, konvülsiyonlar, hallüsinasyonlar
Salisilat	Aspirin	Bilinç durumunda değişiklik, kusma, terleme, tinnitus, hiperpne, taşikardi, respiratuar alkaloz, metabolik asido

Laboratuvar İncelemeleri

- Rutin kan testleri zehirlenme etkenin belirlenmesine **çok az yardımcı olur**
- İstenecek testler hastanın durumuna ve beklenen komplikasyonlara göre seçilmelidir (Kan gazı, renal fonksiyonlar gibi)
- Tahmin edilen zehirin toksisitesine yönelik testler de istenebilir (KCFT, Tam kan sayımı gibi)

Laboratuvar İncelemeleri

- Alınan kanın rengi
 - Çikolata rengiyse nitrat, nitrit, anilin boyaları ve kloratlar ile
 - Kiraz kırmızısı ise CO,siyanür ile zehirlenme olabilir
- Hematolojik inceleme sonrasında
 - Anemi saptanırsa; kurşun, naftalin, kloratlar, yılan sokması ile zehirlenme
 - Platelet ve koagülasyon sisteminde bozukluk saptanırsa; warfarin, sarımsak, ginseng, zencefil, ginkgo, kırmızı yonca zehirlenmesi olabilir

Biyokimyasal incelemeler

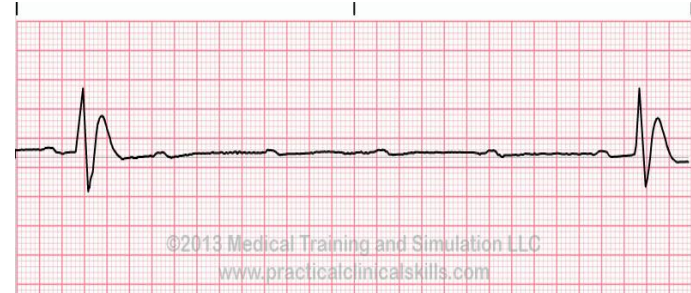
- Kan glukoz düzeyi
 - Düşükse: tiyazid diüretikleri, salisilatlar, kurşun, etanol ile, ürik asit düzeyi
 - Yüksekse: tiyazid diüretikleri, etanol ile zehirlenme olabilir
- Zehirlenmelerin çoğunda serum elektrolit değişiklikleri olabilir
- Zehirlenmiş hastada oluşan en önemli laboratuvar bulgularından biri de asit-baz bozukluklarıdır
- Sıklıkla metabolik asidoz oluşur ve anyon açığına göre ayırıcı tanı yapılabilir

Tablo 5: Anyon Açıklı Metabolik Asidoza Neden Olan İlaç ve Toksinlerin Ayırıcı Tanısı^{7,21}

Madde/durum	Semptom/Bulgular	Ozmolar Açık
Asetaminofen	Hepatik/renal yetmezlik	
Methanol	Görme defekti, dilate pupil	++
Üremi	Myoklonus, konvülziyon	
DM/alkolik ketoasidoz	Dehidratasyon, asetonemi	+
Paraldehit	Gastrik/solunumsal sıkıntı	
Fenformin/metformin	Renal yetmezlik	
Demir	Gastrit, melanotik diyare	
İzoniazid	konvülziyon	
İzopropil alkol	Gastrit, hipotansiyon	++
İbuprofen/NSAİİ	Abdominal ağrı, bulantı/kusma, letarji	
Laktik asidoz	Hipotansiyon veya konvülziyon	+
Etilen glikol	Renal yetmezlik, oksalat kristalleri	++
Salisilatlar	Gastrit, tinnitus, taşipne	

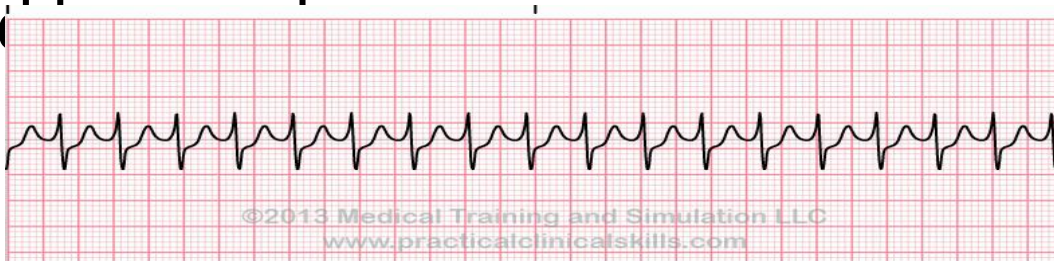
Elektrokardiyogramdaki (EKG) Değişiklikler

- Bradikardi veya AV blok yapanlar; α - agonistler, barbituratlar, β - blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, karbamat insektisitler, klorokin, kardiyak glikozitler



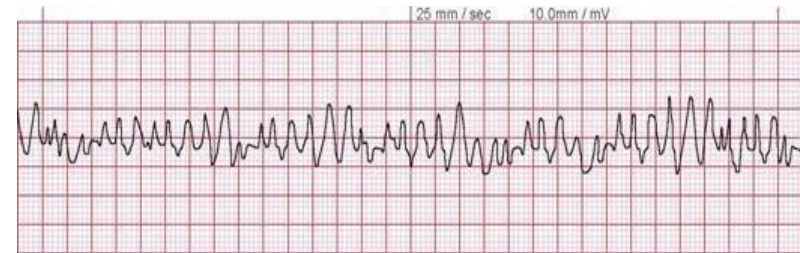
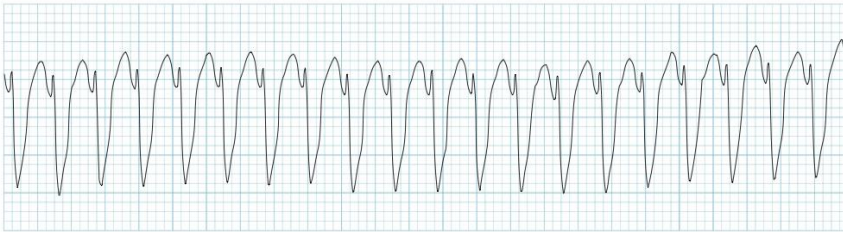
Elektrokardiyogramdaki (EKG) Değişiklikler

- Supraventriküler taşikardi yapanlar; Alkol ve sedatif-hipnotik çekilme, amfetaminler, α – antagonistler, antikolinerjikler, antidepresanlar, antihistaminikler, nöroleptikler, kafein, kokain, CO, nöroleptik malign sendrom, fenotiazinler, salisilitlar, serotonin sendromu, teofilin, sempatomimetikler, tiroid



Elektrokardiyogramdaki (EKG) Değişiklikler

- Ventriküler taşikardi- fibrilasyona neden olanlar;
Amfetaminler, kafein, teofilin, kardiyak glikozidler, klorhidrat, klorokin, hidrokarbon çözeltileri, siklik antidepresanlar, kokain, dijitaler, difenhidramin, kinidin

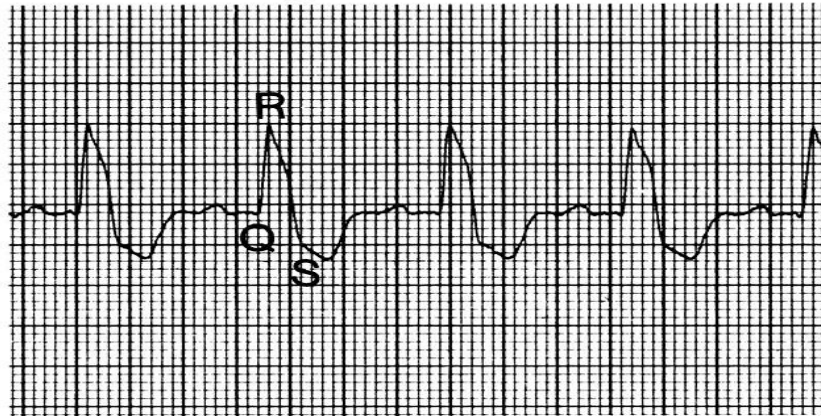


Elektrokardiyogramdaki (EKG) Değişiklikler

- QRS uzamasına neden olanlar; Amantadin, β bloker, prokainamide, klorokin, siklik antidepressanlar, difenhidramin, dizopiramid, flekainid, maprotilin, propoksifen, kinidin, kinin

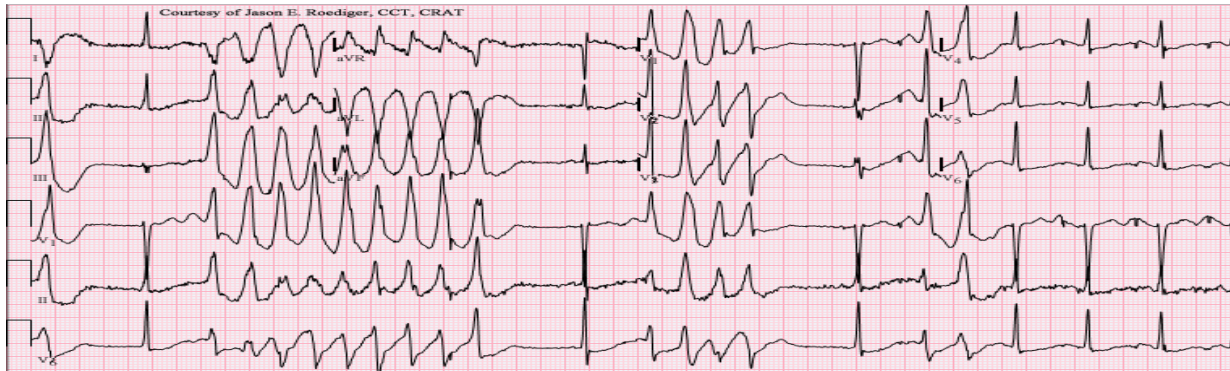
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Prolonged QRS Complex



Elektrokardiyogramdaki (EKG) Değişiklikler

- QTc uzaması / Torsades de Pointes'e neden olanlar;
amantadin, amiodaron, β agonistler, arsenik, karbamezapin, klorpromazin, klorokin, klozapin, sitaloqram, klaritromisin, eritromisin, siklik antidepresanlar, difenhidramin, haloperidol, levofloksasin, lityum, nikardipin, olanzapin, ondansetron, OP insektisitler, pentamidin, pimozyd, kinidin, risperidon, talyumdur



Radyolojik İnceleme

- Abdominal grafide ilaç paketleri, radyoopakt naftalin gibi direkt zehirlenme etkeni görülebildiği gibi, ilaç/toksinin vücutta oluşturduğu etkiler de görülebilir
- Örneğin rodendisit toksisitesine bağlı spontan hemoperitoneum, kokain kullanımına bağlı aortik disseksiyon, pneumoperitoneum ve intraserebral hemoraji, CO zehirlenmesine bağlı bilateral globus pallidus ile bazal ganglion iskemisi, hidrokarbon aspirasyonuna bağlı yamalı infiltratlar, Metanol zehirlenmesi sonrası fokal iskemi, salisilat intoksikasyonuna sekonder pulmoner ödem görülebilir

Toksikolojik Analizler

- Toksikolojik analizler zehirlenme tablosunun teşhisi, antidot ve eliminasyon tedavilerin takibi için gereklidir
- İdeal bir toksikolojik analitik test; analitik açıdan geçerli, karmaşık olmayan, doğruluğu ve etkileşimleri tanımlanmış ve denenmiş, sınırları olan, özgün, duyarlı, klinik açıdan güvenilir ve hızlı sonuç verebilmelidir



Toksikolojik Analizler

- Etken bilinmiyorsa, toksikolojik tarama testlerinden faydalanılabilir
- Toksikolojik tarama testleri özgüllüğü ve duyarlılığı düşük, niteleyici sonuç verir
- Toksikolojik tarama testlerinde en sık kan ve idrar (madde ve metabolitleri), daha az saç, deri, ter, mide sıvısı, BOS veya vitröz sıvı kullanılır
- Zehirler, ilaçlar ve onların metabolitleri mide sıvısı ve idrarda, kandakinden daha yüksek konsantrasyonda bulunur
- Bu nedenle mide sıvısı ve idrar zehrin miktarının belirlenmesinde daha önemlidir

Toksikolojik Analizler

- Toksikoloji tarama testlerinde kullanılan yöntemler eskiden gaz kromatografi ve radyoimmunoassay gibi uzun süren yöntemler iken günümüzde enzyme-linked sorbent immunoassay (**ELISA**) ve cloned enzyme donor immunoassay (**CEDIA**) olarak tanıdığımız daha hızlı yöntemler ön plana geçmiştir
- Burada amaç hem hızı hem de kolaylığı sağlamaktır
- Ancak bu yeni yöntemler daha az sensitivite ve spesifiteye oldukları için bazı sınırlılıkları da mevcuttur

Toksikolojik Analizler

- Özellikle benzer moleküller arasında çarpraz reaksiyon nedeniyle **yanlış pozitif** sonuçlar çıkması bu testlerin yorumlanması sırasında **klinik muayene ve değerlendirmenin önemini** ironik olarak daha da arttırdı diyebiliriz
- İlaç veya toksin düzeyi için serum ve idrar dışında nefes, ter veya tükürük testleri de yapılmaktadır ancak henüz yaygın bir kullanımı **nefeste alkol tespiti dışında yoktur**

Toksikolojik Analizler

- İdrarda tarama testlerinde ABD' de beş önemli ilaç taranmaktadır
- **National Institute on Drug Abuse** verilerine göre kullanılan ve pozitif test çıkan vakalara göre;
 - Kokain
 - Amfetamin
 - Marihuana (Esrar)
 - Fensiklidin (PCP)
 - Opioidler



Toksikolojik Analizler

- Serum tarama testleri ilaçların yüksek doz alımında takip ve tedavi amaçlı kullanılmaktadırlar
- En sık kullanılan testlerde taranan ilaçlar asetaminofen, aspirin ve salisilatlar ve etanoldür
- Bunları takiben serum tarama testleri trisiklik antidepressanlar veya barbituratlar için de geliştirilmiştir

Toksikolojik Analizler

- İdrar tarama testlerinin aksine serum tarama testleri kantitatif sonuç vermekte ve düzey ölçümüne de imkan tanımaktadırlar
- Alkoller arasında serum tarama testi geliştirilmiş tek alkol **Etanol** olup metanol, etilen glikol ve isopropil alkol gibi toksik alkoller serum tarama testinde tespit edilemezler



Toksikolojik Analizler

- Toksikolojik tarama testleri, kesin zehirlenme nedeni belirlenmemiş hastalarda zehir etkeninin ve miktarının belirlenmesini sağlar
- Zehrin miktarının kanda belirlenmesi, özellikle ciddi zehirlenmiş olgularda önemlidir ve bazı vakalarda antidot gereksinimini belirlemede kullanılır
- Ancak toksikolojik tarama testlerini uygulamadan önce kar/maliyet oranı düşünülmelidir

Toksikolojik Analizler

- Tüm toksikoloji tarama testleri hastanın klinik prezentasyonuna göre değerlendirilmelidir ve bir maruziyetin varlığını doğrulamak veya dışlamak için kullanılmamalıdır





**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TURGUT ÖZAL
TIP MERKEZİ**