

Prof. Dr. Zeynep
GÖKCAN ÇAKIR
Atatürk Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Acil Tıp A.D-ERZURUM

Yeni Zehirler ve Yeni Antidotlar

ZEHİRLENDİK....



- Tarihin ilk çağlarından beri insan yaşamını ve insanlık tarihini derinden etkilemiş olan zehirlenmeler, sağlık boyutunun yanı sıra toplumu derinden etkileyen sosyo-kültürel boyutuyla da dikkat çekmektedir.

ZEHİRLENDİK...



- İnsanoğlunun yeryüzünde var olduğu günden beri, zehirler cadı kazanlarında kaynatılmış, idamlara, öz kıyımlara, entrika ve politika cinayetlerine aracı olmuştur.

ZEHIRLENMEYE DEVAM EDİYORUZ!

- Modern çağda, zehirlenme nedenleri ve etkenleri değişse de hâlâ hem insan sağlığını tehdit etmeye hem de sosyal bir problem olmaya devam etmektedir.



ZEHİRLENMEYE DEVAM EDİYORUZ!



- Zehirlenmeler, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaralanmalardan sonra ikinci sırada mortalite ve morbidite nedenidir.

EN ZEHİR...



ABD’de zehirlenme etkenleri arasında ilk sıralar;

- Analjezikler,
- Temizlik malzemeleri,
- Kozmetikler,
- Sedatif hipnotikler.

izgörenakın



EN ZEHİR...



Türkiye’de....

- Beşeri ilaçlar,
- Tarım ilaçları ve böcek öldürücüler,
- Ev içi kimyasal temizlik malzemeleri,
- Zehirli gazlar.



YENİ ZEHİR???

«Tüm maddeler
zehirdir. İlacı
zehirden ayırma
dozudur.»



Beyaz ekmeğin zehirden farkı yok

Biri bu hatalar siqmanlatryce

İsteğe göre günlük su

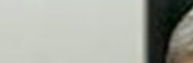
- **Adaptation:** the process by which an organism's traits change over time to better suit its environment.
- **Evolution:** the change in the heritable characteristics of a population over time.
- **Speciation:** the process by which new species are formed from existing ones.
- **Extinction:** the disappearance of a species from the Earth.

Summary



Banana

- Temples &...
- Hysterical...
- Hysterical...
- You got a...
- Hysterical...
- Hysterical...
- Hysterical...
- Hysterical...
- Hysterical...



PROF. DR. CANAN KARATAY

ör Karatayın önerdiği sağlıklı hayat biçimi, sağlıklı yaşama ve
ma prensiplerini uygulayanlar çok iyi bilimler ki, ağır kilo lar gittiği gibi,
n alt üst olmuş olan dengesi de düzelmektedir. Bu iyileşme baştan
tütünü bedeni kapsamaktadır. Karatay beslenme tarzında doğal yağ,
hidrat ve proteinlerin yeterli ve dengeli biçimde tüketilmesi
enerjati hastalıkların önlenmesi (koruyucu hekimlik), hayat boyu
yaşama ve yaşlanma da mümkün olmaktadır. #Karatay ile #Sağlık

**ŞEKER
EN TATLI
ZEHİRDİR**



"Enerji içecekleri zehirdir, protein tozu zehirdir."

Zehirler, tamamen yasaklanmalıdır.

Yalnız
içtiğim su
değil....

OLAY İçme suyunda 'zehir' iddiası

Dişartakirde kentin içme suyu şebekesine zehir atıldığı ve çok sayıda kişinin hastanelere kaldırıldığına dair yayılan söylentiler vatandaşları endişelendirdi. Büyükşehir Belediyesi İçişleri Başkanlığı Kültür Kapatıcı, iddiaları asılsız olduğunu ve kentin içme suyu güvenli olduğunu ve kentin içme suyu güvenli olduğunu söyledi.

Dışartakirde kentin içme suyu şebekesine zehir atıldığı ve çok sayıda kişinin hastanelere kaldırıldığına dair yayılan söylentiler vatandaşları endişelendirdi. Büyükşehir Belediyesi İçişleri Başkanlığı Kültür Kapatıcı, iddiaları asılsız olduğunu ve kentin içme suyu güvenli olduğunu söyledi.

Güvenli içme suyu için
çalışmalar devam ediyor.



Türkiye'nin en büyük su kaynağı olan Dışartakirde kentin içme suyu şebekesine zehir atıldığına dair yayılan söylentiler vatandaşları endişelendirdi. Büyükşehir Belediyesi İçişleri Başkanlığı Kültür Kapatıcı, iddiaları asılsız olduğunu ve kentin içme suyu güvenli olduğunu söyledi.

İçme suyu şebekesine zehir atıldığına dair yayılan söylentiler vatandaşları endişelendirdi. Büyükşehir Belediyesi İçişleri Başkanlığı Kültür Kapatıcı, iddiaları asılsız olduğunu ve kentin içme suyu güvenli olduğunu söyledi.



Prof. Dr. Canan Karatay: Nefes alan kişinin kanser riski artıyor

BESLENME üzerine hazırladığı kitapları ve adıyla anılan diyeti ile tanınan Prof. Dr. Canan Karatay, her bir karbondioksit molekülünün 5 kalori olduğunu vurgulayarak zorda kalınmadıkça nefes alınmaması gerektiği yönünde uyarılarda bulundu.

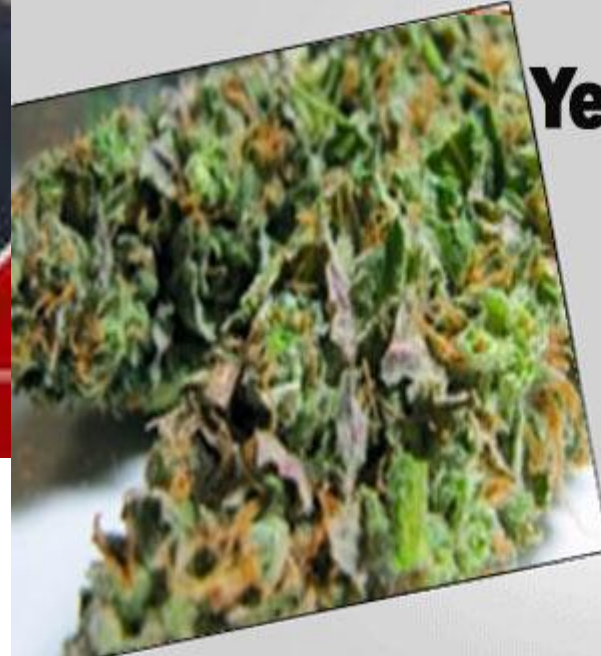
Sefer TALAY / BURHANIYE (Balıkesir) (DHA)

24 Ocak 2015





KİMYA MÜHENDİSLERİ YENİ ZEHİRLER ÜRETİYOR



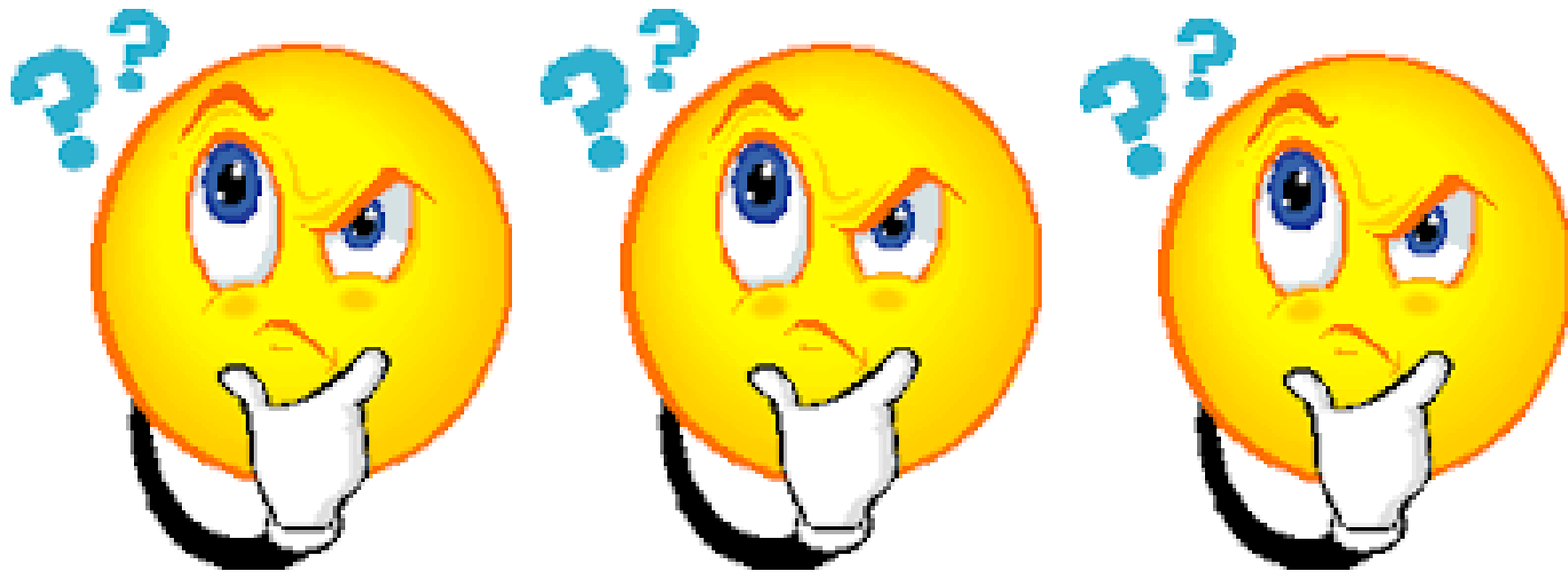
Yeni nesil zehir: **Skunk**

Skunk NEDİR?
BONZAI GİBİ
ZEHİRLERE
BİR YENİŞİ
EKLENDİ



- Birçok zehirlenme olgusunda yalnızca destek tedavi gerekmesine rağmen, hekim antidot kullanım gerekliliğini, yarar ve zararlarını belirlemelidir.

Zehir



YENİ ANTİDOT???



antidote

NEDİR?

- Zehri etkisizleştiren,
- Zehrin etkisini önleyen,
- Zehrin etkisini ortadan kaldırma özelliği olan madde, «panzehir»
- Zehrin etkisini tersine çeviren, zehirsizleştiren,

DAHA TIBBİ...

- Zehirin toksikokinetik ve toksikodinamini değiştirebilen, kullanımı güvenli, zehirlenen kişide dikkate değer etkileri olan madde

Kimyasal antagonistler
Fizyolojik antagonistler
Farmakolojik
antagonistler
Metabolizma düzeyindeki
antagonistler



AntiDOTE

HAYALLER...



- Hayal kurmak güzeldir...
- Klinik zorunluluklarından ayrı olarak toplumsal ve duygusal beklenti

GERÇEKLER

- Yetim ilaç (Orphan drug) statüsündedirler,
- Üretim maliyetleri yüksek,
- İmalat ve ruhsatlandırılması belirli ülkelerde gerçekleştirilen,
- Normal bir ilaç olarak üretilmesi ve ruhsatlandırılması zorunluluğu olmayan,
- İhtiyaca bağlı olarak, üretimi gerçekleştiren ülkeden ithal edilen

GERÇEKÜSTÜ...

- Özellikle antidotların mekanizmalarının, potansiyel yarar ve risklerinin klinisyenler tarafından bilinmesi hastaların yönetiminde önemli bir yere sahiptir.
- En bilinen antidotlar için bile risk/yarar analizleri düşük kalitede ve az sayıda randomize klinik çalışmaya dayanır.



Yunanlılar evrensel antidotu *aleksifarmika* veya *tearik* olarak adlandırdılar. *Aleksifarmika* terimi zehirden sakınmak anlamındaki *aleksifarmakos* ve *antifarmakon* veya antidot kelimelerinden oluşmaktadır. *Aleksifarmika* zaman içinde giderek, kuştüyü kullanarak kusmayı indükleme gibi tedavi yöntemleri için kullanılmaya başlandı [3]. Milattan önce 5. yüzyıldan itibaren adsorban bir ajan olan *terra sigillata* veya kutsal mühürlü toprak evrensel antidot olarak kabul edildi. Bu ajan sadece Yunan Adalarından Lemnos'ta bulunan kırmızı bir çamurdan oluşuyordu ve tüm zehirlerin üstesinden gelinmesinde etkin olduğu düşünülüyordu. Tarih boyunca evrensel antidotlar olarak taraftar toplayan birçok diğer ajan varolmuştur: bezoar taşları (intestinal taşlar), fosil taşları ve efsanevi tek boynuzlar.

Current Opinion in Pediatrics 2007, 19:199-200

ÇOOOOK ESKİ ANTİDOTLAR...

- Her zamanki gibi Yunan mitolojisi... «Tanrıça Panacea»
- «Tiryak otu»
- Tek boynuzlu atın boynuzu
- Geyik kalbi
- Limni Çamuru
- Ermeni kütüğü



GÜNCEL ANTİDOTLAR

Proposed list of specific antidotes in the European Community (Council of Europe, 1990)

Antidote	Indication/toxic agent
Acetylcysteine	Paracetamol; carbon tetrachloride
Amyl nitrite	Cyanide
Antivenins and antitoxins	
Atropine	Cholinergic syndrome
Benzylpenicillin	Amanitotoxins
Calcium gluconate	Hydrogen fluoride; fluorides; oxalates
Calcium disodium edetate	Lead
Dantrolene	Malignant hyperthermia; malignant neuroleptic syndrome
Deferoxamine	Iron; aluminium
Diazepam	Seizures; chloroquine
Dicobalt edetate	Cyanide
Digoxin-specific (Fab) antibody fragments	Digoxin; digitoxin; digitalis glycosides
Dimercaprol (BAL)	Arsenic; gold; inorganic mercury
4-Dimethylaminophenol	Cyanide
Diphenhydramine	Drug-induced dystonias
Ethanol	Methanol; ethylene glycol
Etybenzatropine (ethybenztropine)	Drug-induced dystonias
Flumazenil	Benzodiazepines
Folinic acid	Folic acid antagonists
Glucagon	Beta-blockers
Hydroxocobalamin	Cyanide
Methionine	Paracetamol
4-Methylpyrazole	Methanol; ethylene glycol
Methylthioninium chloride (methylene blue)	Methaemoglobinaemia
N-Acetylpenicillamine	Mercury (organic and elemental)
Naloxone	Opiates
Neostigmine	Neuromuscular block (curare type); peripheral anticholinergic poisoning
Oximes	Organophosphates
Oxygen	Carbon monoxide; cyanide; hydrogen sulfide
D-Penicillamine	Copper; gold; lead; mercury (elemental); zinc
Pentetic acid (DTPA); diethylene-triamine pentaacetic acid	Plutonium; actinides
Phentolamine	Alpha-adrenergic poisoning
Physostigmine	Central anticholinergic syndrome from atropine and derivatives
Phytomenadione	Coumarin and indanedione anticoagulants
Potassium ferric hexacyanoferrate (Prussian blue)	Thallium
Prenalterol	Beta-blockers
Protamine sulfate	Heparin
Pyridoxine (Vitamin B6)	Isoniazid; crimidine; gyromitrin; hydrazines
Silibinin	Amanitotoxins
Sodium nitrite	Cyanide
Sodium thiosulfate	Cyanide
Succimer (DMSA) Dimercaptosuccinic acid	Lead; mercury (inorganic and organic); arsenic
Tolonium chloride (toluidine blue)	Methaemoglobinaemia
Trientine (triethylene tetramine)	Copper
Unithiol (DMPS) 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid	Mercury (methyl- and inorganic); lead

Ulusal Zehir Danışma Merkezi Antidot Listesi

Sıra	ANTİDOT ETKEN MADDE	ANTİDOTUN ADI	AMBALAJ TİPİ	BİRİM DEĞERİ	ENDİKASYONU
1	4-metil pirazol (Fomepizol sulfat)	FOMEPIZOL	5 amp / kutu	100 mg / 20 ml	Etilen glikol ve Methanol zehirlenmeleri
2	Botulismus Polivalan Antiserum (A-B-E)	BOTULİSMUS ANTİTOKSİN	250 ml şişe	Tip A 750 IU/ml Tip B 500 IU/ml Tip E 50 IU/ml	Botulismus vakaları için Antitoksin
3	Calcium Edeate sodyum	CALCIUM EDEDATE DE SODIUM % 5	10 amp / kutu	500 mg / 10 ml	Kurşun zehirlenmeleri
4	Di cobalt EDTA	KELOCYANOR % 1,5	6 amp / kutu	300 mg / 20 ml	Siyanür zehirlenmeleri
5	Digoksin İmmün Fab	DİGİFAB	1 vial / kutu	40 mg / vial	Digoksin zehirlenmeleri
6	Dimercaprol	B.A.L.	12 amp / kutu	200 mg / 2 ml	Ağır metal şelatörü
7	DMPS	DİMAVAL	20 cap / kutu	100 mg kapsül	Ağır metal şelatörü (Hg)
8	D-penisilamin	METACAPTASE	100 cap / kutu	150 mg kapsül	Ağır metal şelatörü (Pb, Cu)
9	Etil Alkol	ETİL ALKOL % 10	500 ml şişe	500 ml şişe	Etilen glikol ve Methanol zehirlenmeleri
10	Hydroxocobalamin	CYANO KİT 2,5 g	2 vial / kutu	2,5 gr vial	Siyanür zehirlenmeleri
11	Metilen Mavisi	METİLEN MAVİSİ % 1	1 flakon	20 ml / flakon	Methemoglobinemi yapan zehirlenmeler
12	Physostigmine	ANTİCHOLİUM	5 amp / kutu	2 mg / 5 ml	Antikolinerjik zehirlenmeler
13	Pralidoksim	CONTRATHİON	10 flakon/ kutu	200 mg / flakon	Organik fosfor zehirlenmeleri
14	Silibinin	LEGALON-SİL	4 flakon / kutu	350 mg / flakon	Mantar zehirlenmeleri
15	Succimer (DMSA)	SUCCİCAPTAL	15 cap / kutu	200 mg / kapsül	Ağır metal şelatörü (Hg)

RSHM’de bulunan Antidotlar

Pralidoksim

Botulismus Antitoksini

BAL (Dimercaprol)

Succimer

Kelocyanor (Dikobalt EDTA)

“Ayrıca diğer antidotların bazılarının temini, bir bölümünün de ruhsatlandırılması konusu İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’ne yazılmıştır. Konu henüz yazıma asamasındadır.”



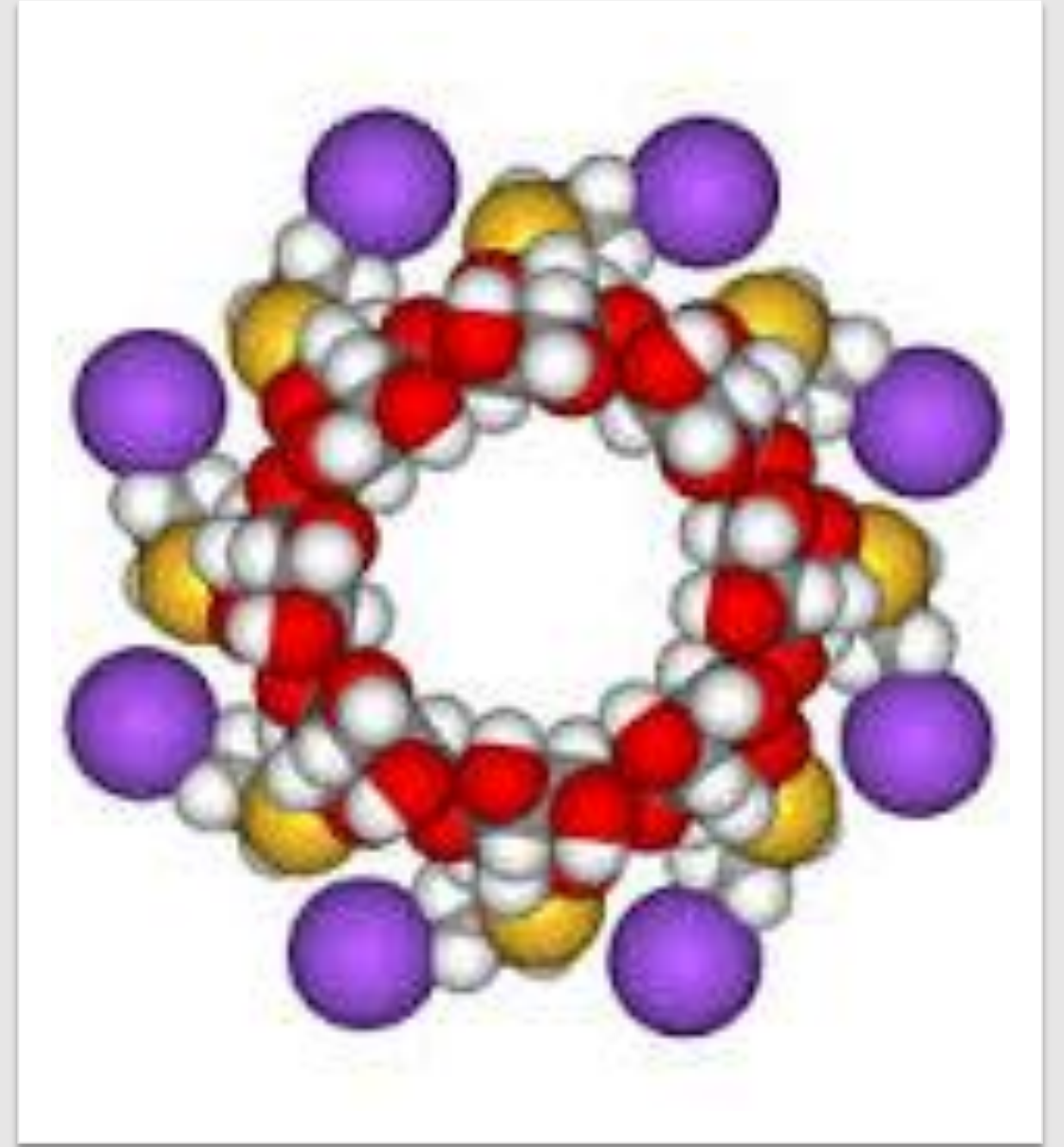
YENİ BİR ZEHİR

- Varfarin → Yeni nesil antikoagülanlar (YOAK)
- Dabigatran eteksilat (Pradaxa), rivaroksaban (Xarelto), apiksaban (Eliquis)
- YOAK → yeni sorunlar, yeni antidotlar



Sugammadex

- NMB'lerin etkisini antagonize eder.
- 2008 den beri hayatımızda
- Modifiye gammasiprodekstrin
- Plazmada vekuronyum ile kompleks oluşturarak nöromusküler bileşkede nikotinik reseptörlere bağlanmak suretiyle nöromusküler etkiyi geri çevirir.



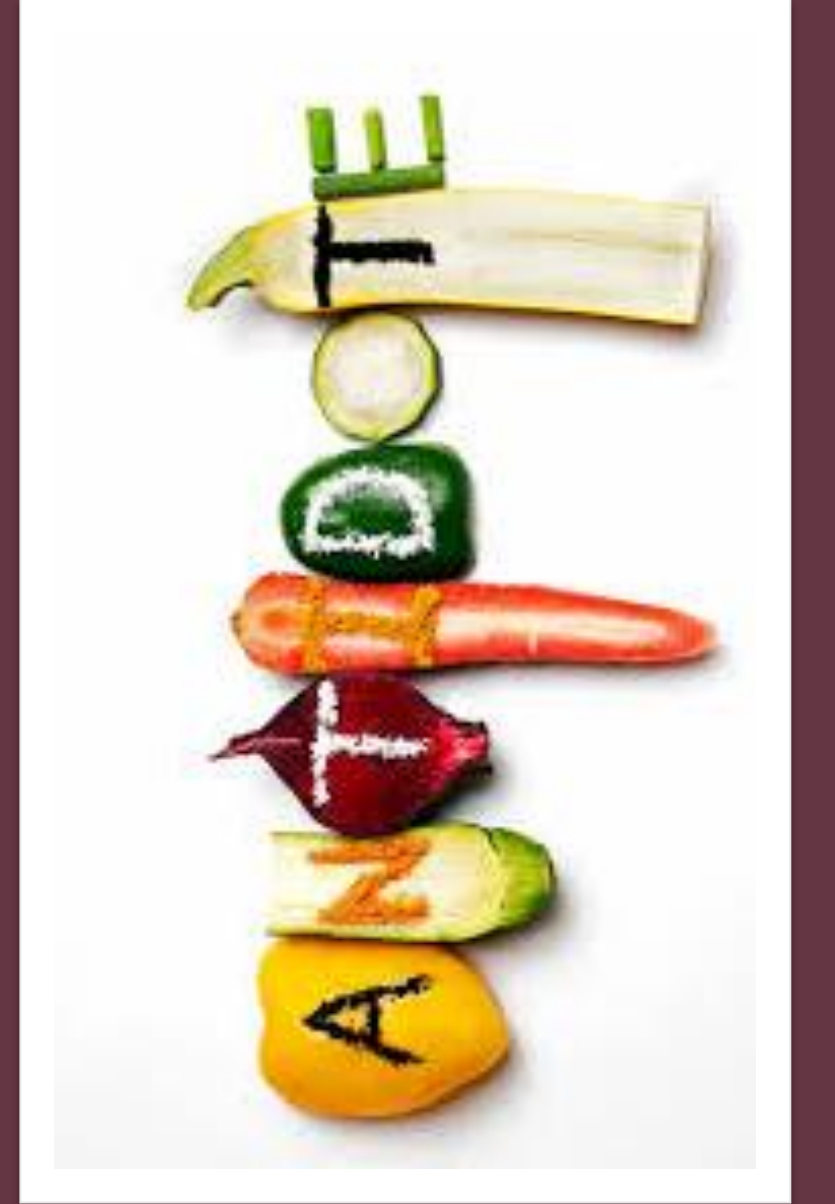
YENİ ANTİDOT:IDARUCIZUMAB



- Dabigatran spesifik antidotu
- Monoklonal antikör
- Fab fragmanı
- 2015 yılında FDA onayı

YENİ ANTİDOT: ANDEXANET ALFA

- Rekombinant bir protein
- Oral veya enjektabl faktör Xa inhibitörlerinin (rivasaban, apiksaban, edoksaban) etkisini enzimatik olarak tersine çevirme
- FDA onayı Ağustos 2016



Aripazine (PER977, ciraparantag)



- D-arjinin komponenti küçük sentetik molekül.
- Eski (LMWH) ve yeni antikoagülanlara karşı etkinliği olduğu düşünülmekte
- FDA onayı yok

Five-coordinate H64Q neuroglobin as a ligand-trap antidote for carbon monoxide poisoning.

Azarov I¹, Wang L^{1,2}, Rose JJ^{1,2}, Xu Q¹, Huang XN¹, Belanger A³, Wang Y², Guo L², Liu C³, Ucer KB³, McTiernan CF^{1,2}, O'Donnell CP^{1,2}, Shiva S^{1,4,5}, Tejero J^{1,2}, Kim-Shapiro DB^{3,6}, Gladwin MT^{7,2}.

⊕ Author information

Abstract

Carbon monoxide (CO) is a leading cause of poisoning deaths worldwide, with no available antidotal therapy. We introduce a potential treatment paradigm for CO poisoning, based on near-irreversible binding of CO by an engineered human neuroglobin (Ngb). Ngb is a six-coordinate hemoprotein, with the heme iron coordinated by two histidine residues. We mutated the distal histidine to glutamine (H64Q) and substituted three surface cysteines with less reactive amino acids to form a five-coordinate heme protein (Ngb-H64Q-CCC). This molecule exhibited an unusually high affinity for gaseous ligands, with a P_{50} (partial pressure of O₂ at which hemoglobin is half-saturated) value for oxygen of 0.015 mmHg. Ngb-H64Q-CCC bound CO about 500 times more strongly than did hemoglobin. Incubation of Ngb-H64Q-CCC with 100% CO-saturated hemoglobin, either cell-free or encapsulated in human red blood cells, reduced the half-life of carboxyhemoglobin to 0.11 and 0.41 min, respectively, from ≥ 200 min when the hemoglobin or red blood cells were exposed only to air. Infusion of Ngb-H64Q-CCC to CO-poisoned mice enhanced CO removal from red blood cells, restored heart rate and blood pressure, increased survival, and was followed by rapid renal elimination of CO-bound Ngb-H64Q-CCC. Heme-based scavenger molecules with very high CO binding affinity, such as our mutant five-coordinate Ngb, are potential antidotes for CO poisoning by virtue of their ability to bind and eliminate CO.

Copyright © 2016, American Association for the Advancement of Science.

GP to be sentenced over wife's insulin murder

Published: 12:17 pm, Friday, 5 May 2017



A Sydney GP is due to be sentenced for murdering his second wife with a lethal dose of insulin.

Brian Kenneth Crickitt, then 63, was found guilty in December of murdering Christine Crickitt late on New Year's Eve or early on New Year's Day in 2010.

A post-mortem examination could not determine the cause of her death, but the Crown contended he injected her in the buttock with a lethal dose of fast-acting insulin.

The prosecutor said Crickitt had become fed up with his marriage and besotted with his new lover, Linda Livermore.

In her victim impact statement, the murdered woman's daughter Tracey Wiggins said her stepfather had gone into callous detail about the dissection of her mother's brain as family members grieved.

'The deception and the betrayal (by her stepfather) is incredibly debilitating,' she said.

Justice Clifton Hoeben is due to sentence Crickitt in the NSW Supreme Court on Friday.

AAP



DILEMMA?

- High-dose Insulin Euglycaemic Therapy (HIET) (Yüksek doz insülin öglisemik tedavisi)
- Ciddi Ca kanal blokörü ve Beta blokör toksisitesi
- Sıvı, atropin, Ca ve glukagona rağmen, hipotansif ve bradikardik unstable hasta

İnsülin



- Miyokardiyal hücrelere glikoz ve laktat alımını arttırır
- Myokard fonksiyonlarını oksijen ihtiyacını değiştirmeden arttırır
- Sarkoplazmik retikulumda Ca-ATPaz aktivitesini arttırır
- Sitoplazmik Ca konsantrasyonunu artırır
- Mitokondri ve sarkolemmeye kalsiyum girişini arttırır

High-dose Insulin Euglycaemic Therapy (HIET)

- Yükleme dozu 0.5 - 1 U/kg bolus regüler insülin ve 25 gr Dx (kan şekeri 400 mg/dl geçemeyecek şekilde)
- İnfüzyon dozu 0.5 - 1 U/kg/sa regüler ins ve 0.5 g/kg/sa Dx
- Yakın kan şekeri ve potasyum takibi yapılmalı



NE DEĞİŞMEDİ?



Zehirlenmelerin ilk adresi acil servis hekimleri olmaya devam edecektir.

TEŞEKKÜRLER