

Ölümle sonuçlanan madde intoksikasyonları ve kaçınılmaz ölüm mekanizmaları

Dr. Emin Fatih VIŞNECİ

KARDİYAK ÖLÜM MEKANİZMASI

- ▶ Ksenobiyotikler
 - Miyokardiyal hücreler,
 - Kardiyak ileti sistemi ve
 - Arteriolar düzkas hücrelerinde
- ▶ Hücresel iyon kanalları veya
- ▶ Hücre zarı reseptörleri

- ▶ Bradikardik aritmiler,
- ▶ Taşikardik aritmiler,
- ▶ Uzamış QTc aralıkları ile birlikte ritim bozuklukları,
- ▶ Azalmış kardiyak kontraktilite ve konjestif kalp yetmezliği

RESPIRATUAR ÖLÜM MEKANİZMASI

- ▶ Solunum hızı ve derinliği
 - $p\text{CO}_2$
 - pH ya göre
Korteks, pons, medulla

► Ksenobiyotikler

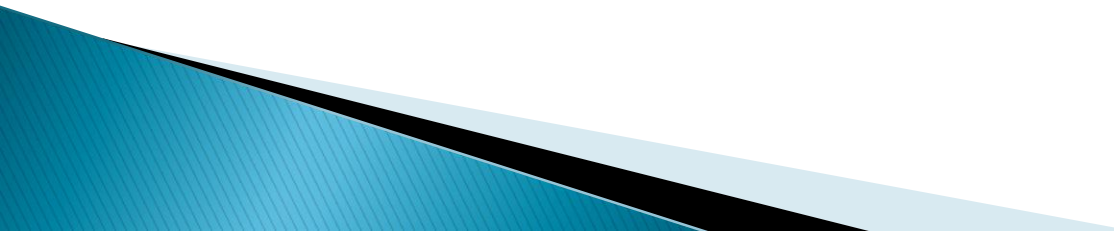
- Respiratuar merkezin direk supresyonu
- $p\text{CO}_2$ değişikliklerine kemoreseptör cevabı
- Respiratuar merkezin direk stimulasyonu
- Ajitasyon veya ateş sonucu artmış O_2 tüketimi
- İndirekt asit baz bozuklukları yolu ve artmış metabolik ihtiyaç
- Respiratuar yolun korunamaması veya bilinç

Bradipne hipopne veya her ikisi ile hipoventilasyon ve ölüm

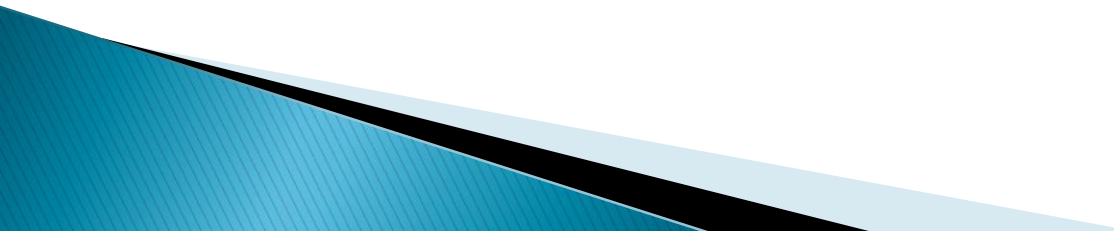
HEMODİNAMİK BOZUKLUK

- ▶ Otonom sinir sistemi
 - Arteriyel tonus
 - Kardiyak disfonksiyon
 - Hipotansiyon
 - Kardiyovasküler kollaps

Organofosfor zehirlenmeleri

- ▶ İlk 1854
 - ▶ 50 yıl insektisid olarak tüm dünyada yaygın kullanıldı
 - ▶ 10–20 yıldır azaldı
 - ▶ Yılda 3 milyon maruziyet
 - ▶ Yılda 300000 ölüm.
- 

Organofosfor zehirlenmeleri

- ▶ Organofosfatlar ciddi kolinerjik toksisiteye neden olan güçlü kolinesteraz inhibitörleridir
 - ▶ Diazinon, acephate, malathion, parathion, and chlorpyrifos.
 - ▶ Akciğerler, deri, müköz membranlar ve konjonktivadan son derece iyi absorbe edilir.
 - ▶ Yağ dokusu rezervuar gibi görev yapar.
- 

Organofosfor zehirlenmeleri

- ▶ Pik 6 saat
- ▶ Yarı ömür dakikalar saatler 48 gün
- ▶ Direk etki AChE inhibisyonu
- ▶ Çoğunlukla 8–24 saatte (en uzun malathion)
- ▶ Masif alım 5 dk–15 dk

Organofosfor zehirlenmeleri

- ▶ Artmış muskarinik aktivite DUMBBBELS
- ▶ Miyozis, Bronkore
- ▶ Adrenerjik stimulasyon taşikardi midriyazis uzamış QT polimorfik VT
- ▶ Nöromuskuler kavşak aşırı uyarımı kas fasikülasyonları, yorgunluğu, paralizi

Organofosfor zehirlenmeleri

► Ölümler

- SSS de solunum merkezinin depresyonu
- Nöromüsküler zayıflık
- Aşırı sekresyonlar ve
- Bronkokostrüksiyon
- solunum yetmezliği ayrıca
- Kardivasküler kollaps

Organofosfor zehirlenmeleri

► Yönetim:

- Belirgin depresyon olan hastalara %100 O₂ ve derhal ET entübasyon
- Solunum merkezi depresyonu, diyafragma zayıflığı, bronkospazm ve bol sekresyonlar nedeniyle solunum yetmezliğini hızla geliştirebilirler.
.....erken entübasyon
- Başlangıç tedavisi ve dekontaminasyon eş zamanlı olmalıdır.
- Oral alım sonrası kusma olmadıysa lavaj ve aktif kömür KE değilse uygulanmalıdır. (1 gr/kg)

Organofosfor zehirlenmeleri

► Tedavi:

- **Atropin** orta ila şiddetli kolinerjik toksisite için,
 - yetişkinlerde 2–5 mg IV,
 - çocuklar için 0.05 mg / kg/IV başlanmalıdır.
- Etkin doz sağlanıncaya kadar 2 şer kat artırılır.
- Ciddi zehirlenmelerde 24 saatte 1000 mg a kadar çıkılabilir
- **PAM**
 - Bolus
 - Erişkinde 30 mg/kg
 - Çocukta 25–50 mg/kg 30 dk da
 - İnfüzyon
 - Erişkin 8 mg/kg
 - Çocuk 10–20 mg/kg

Semptomlar kaybolduktan sonra en az 24 saat tedavinin devam ettirilmesi gerekir. Redistribisyondan dolayı 2–3 gün sürebilir.

TCA ZEHİRLENMELERİ

- ▶ Depresyon, nöropatik ağrı, migren, enürezis ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
- ▶ 1960 –1980 lerin sonuna TCA depresyonda major ilaç
- ▶ Yüksek dozda KVS ve SSS toksitesi tanımlanmaya başladı.
- ▶ Yeni siklik antidepresanlar SSRI lar vb geliştirildi.
- ▶ 1993 e kadar ABD de zehirlenme ölümlerinin en önemli nedeni TCA lardır.
- ▶ 1993 1997 İngiltere ve Gallerde zehirlenmeye bağlı ölümlerin %95 i TCA

TCA ZEHİRLENMELERİ

- ▶ GİS ten hızlı ve tama yakın emilir
- ▶ Pik tötropotik dozda 28 saat sonra ulaşır
- ▶ Çok lipofiliktir ve yüksek ve değişken dağılım hacmine sahiptir
- ▶ Terapötik dozda yarı ömürleri 7–58 saat

TCA ZEHİRLENMELERİ

- ▶ Serotonin ve/veya NE presinaptik geri alımını inhibe eder ve SSS deki reseptörlerde bu nörotransmitterleri artırır.
- ▶ Bütün TCA lar muskarinik Ach reseptörlerinin kompetetif antagonistleridir.
 - Ağız kuruması, idrar yapamama, bulanık görme ve sedasyon vb
- ▶ Periferik alfa1 antagonizasyonu ile **vazodilatasyon ve ortostatik hipotansiyon**
- ▶ Membran stabilize edici etkisi
 - Töropotik dozlarda **kardiyak ileti anormalliklerine** neden olurken
 - Yüksek dozlarda **hayatı tehdit eden kardiyak toksisitelere** neden olmaktadır.

TCA ZEHİRLENMELERİ

- ▶ Distal his purkinje sisteminde hızlı Na kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelinin faz 0 depolarizasyonunu yavaşlatır.
 - EKG DE QRS intervalinin genişlemesi şeklinde görülür
- ▶ Hipotansiyon ve miyokard depresyonu
- ▶ Toksisite eşiği çok düşüktür, akut olarak 10–20 mg/kg alınması ciddi KVS ve SSS belirtilerine yol açar
- ▶ 2 saat içinde hayatı tehdit eden KVS ve SSS toksisitesi sıktır.

TCA ZEHİRLENMELERİ

- ▶ Kardiyovasküler toksisite
 - Kardiyovasküler toksisite morbidite ve mortaliteden 1. Derece sorumludur
 - İleti gecikmesi QRS kompleksinin uzatır ve QRS aksını 40 msn sağa kaydırır.
 - En sık sinüs taşikardisi, VT en öldürücü aritmidir.

TCA ZEHİRLENMELERİ

► Yönetim:

- Erken entübasyon
- Kariyak monitörizasyon
- 12 derivasyonlu EKG takibi
- **Kusturma KE**
- Lavaj saatler sonra bile yapılabilir
 - Bilinç bozukluğu, konvülsiyon
- Aktif kömür

TCA ZEHİRLENMELERİ

► Tedavi:

- Kardiyotoksisite;
 - Asemptomatik: takip
 - >100 ms QRS varsa asemptomatik de olsa NaHCO_3
 - 1–2 mEq/kg yükleme
 - Hipotansif ise
 - 250–500 ml izotonik iv bolus
- Ajitasyon
 - Lorezepam 1 mg iv, diazepam 5mg iv (5–10 dk)
- Nöbet;
 - Diazepam 5 mg iv , lorezepam 2 mg iv

TCA ZEHİRLENMELERİ

- ▶ Refrakter toksisite;
 - NaHCO_3
- ▶ Refrakter hipotansiyon;
 - Agresif sıvı tedavisi ve NaHCO_3
 - NE
 - Hipertonik salin
 - 100 ml %3 salin 10 dk aralarla ve Na takibi ile
- ▶ Refrakter aritmi;
 - Mg sabit bir öneri yok (kardiyak arrest varsa 1–2 mg iv–10–15 dk da bir)
 - Lidokain 1–1.5 mg/kg iv bolus (1–4mg/dk) infüzyon (clas IB)
 - Bazı çalışmalarda

TCA ZEHİRLENMELERİ

- ▶ Şiddetli hemodinamik instabilite ve yaklaşmakta olan kardiyak arrest;
 - Lipid %20 1–1.5 mL/kg iv bolus (kardiyak arrest 3 bolus 3–5dk da)
 - Lipid %20 0.25–0.50 mL/kg/dk infüzyon hemodinamik iyileşme sağlanana kadar. (ideal 8 mL/kg unstabil 1 saate kadar)
- ▶ Diğer;
 - junktional bradikardi varsa kardiyak pacing (Nadiren imipramin)

Madde intoksikasyonları

▶ AMFETAMİN;

- Depresyon, obezite, enüresiz, postensefalitik parkinsonizm, narkolepsi, dikkat eksikliği
- Metamfetamin yeraltında en fazla üretilen ilaç
- Birincil mekanizma presinaptik terminalden katekolamin dopamin NE salınması
- MDMA birincil mekanizma serotonerjik
- Semptomlar santral ve periferik adrenerjik reseptörlerin uyarılması
- Etki süresi kokainden uzun (24 sa), daha az nöbet-aritmi-miyokardiyal iskemi, daha sık psikoz
- ÖLÜM genellikle hipertermi, aritmiler ve intraserebral hemoraji

- ‘Crack speed yaba ve go’metamfetamin
- ‘ecstasy, E., Adam ve XTC ‘...3,4-Metilendioksimetamfetamin(MDMA)
- ‘cat veya jeff tir’Khat, kathionin ve methkathionin

Madde intoksikasyonları

► KOKAİN

- erythroxylum coca 6.YY
- Biyolojik aminlerin geri alımını bloke eder
- Organ patofizyoloji
 - Aterogenezis
 - Koagülasyon
 - İskemik kardiyak etkiler
 - İKH, MI (%25 <45 yaş)
 - Aritmiler; Na kanal bl, K kanal bl (uzun QT–Torsades de pointes)
 - Bronkospasm
- Tedavi
 - Yüksek akım O₂
 - Aspirin agregasyon etkisini bozar
 - Morfin vazokonstrüksiyonu çözer
 - Yaygın kompleks Taşikardilerde NaHCO₃, başarısız ise lidokain
 - B Bloker ve tip1 a tip1c antiaritmikler **kontrendike**

Madde intoksikasyonları

► KANNOBİNOİDLER

- Cannabis sativa, 4000 yıl, 60 dan fazla grup
- Kemoterapi ilişkili antiemetikler ve HIV li hastaların iştah stimüllasyonunda kullanımı onaylanmaktadır.
- En önemli psikoaktif olanı tetrahidrakannabinoid (THC).
- Reseptörleri SSS de sinapslarda presinaptik uçta lokalize olmuştur ve aktivasyonları Ach, L-glutamat , fama-aminobutirik asit , NA, DOPAMİN ve seratonin geri alımını inhibe eder.
- Karaciğerden elimine edilir.
- Psikotik rx lar ve halüsinasyonlar benzodiazepin

Kalsiyum kanal blokerleri

- ▶ 1960
- ▶ Oral absorpsiyon iyi, metabolizasyon karaciğer
- ▶ yüksek derecede proteine bağlanırlar.
- ▶ L tipi voltaj duyarlı kk larını antagonize ederek gösterirler
- ▶ Toksisite
 - Vazodilatasyon,
 - Yetersiz miyokardiyal kontraktilite.... Hipotansiyon
 - Bradikardiler
- ▶ Miyokardiyal ileti bozulur AV iletim anomalileri
- ▶ İdioventriküler ritimler ve tam bloğa neden olabilir.
- ▶ Negatif inotrop etkileri derin olabilir özellikle verapamille ventriküler kontraksiyon tamamen inhibe olabilir
- ▶ Başlangıçta asemptomatik olabilirler ama hızlıca kötüleşip ciddi şoka girebilirler

Kalsiyum kanal blokerleri

- ▶ **Verapamil ve diltiazem** daha fazla negatif inotrop ve kronotrop etkilerle ilişkilidirler
- ▶ **Nifedipin** sınırlı miyokardiyal bağlanmasından dolayı taşikardiye veya normal kalp hızına neden olabilir.
- ▶ **Hiperglisemi** birçok ca kanal blokerinde oluşur, pankreas b adacık hcrelerinden insülin salınımında L tipi k kından kalsiuma bağlı salınmasındandır.
- ▶ Zehirlenme genellikle alımdan 2–3 saat sonra . Uzun süre salınımlı ürünlerde semptomlar 6–8 hatta 15 saate kadar uzayabilir.

Kalsiyum kanal blokerleri

► Yönetim:

- İlk birkaç saatte 12 derivasyonlu EKG Monitörizasyon
- GİS dekontaminasyonu kritik bir müdahaledir. Og lavaj erken başvuran (alımdan 1-2 saat sonra tüm hastalara) ve kritik hastalar için düşünülmelidir.
- Lavaj vagal uyarı ile bradiarimileri ağırlaştırabileceğinden terapötik dozda atropin il bu önlenabilir.
- 1gr/kg aktif kömür uygulanmalı **uzun salınımlı** ilaç alan tüm hastalarda veya devamlı absorbsiyon bulguları olanlara **müşil verilmeden** çoklu doz (0,5 gr/kg) aktif kömür (MDAC) verilmelidir.

Kalsiyum kanal blokerleri

► Tedavi:

- Kardiyak output ve periferel vasküler tonusun iyileştirilmesine odaklanmalıdır.
- Hipotansif ve konjestif KY bulgusu yoksa 10–20 ml/kg ilk bolus sonra gerektikçe verilmelidir.
- Atropin, kalsiyum, insülin, glukagon, izoproterenol, dopamin E, NE ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin başarı ile kullanımı raporlanmıştır.
- Kalsiyum
 - Kalp hızının artmasından çok kan basıncını düzeltir, kısa sürelidir.
 - Başlangıçta 13 – 23 mEq Ca+2 iv bolus
 - (% 10luk Ca klorid 10–20 ml veya % 10 luk Ca glukonat 30–60 ml)
 - Takibinde 15–20 dk da bir 4 doza kadar bolus tekrarı
 - veya 0,5 mEq/kg/st Ca+2 devamlı infüzyonu
 - (% 10 lukk ca kloridden 0,2–0,4ml/kg /s veya % 10 luk Ca glukonattan 0,6–1,2 ml/kg/st)

Kalsiyum kanal blokerleri

► Tedavi:

- Ca +2 ve PO4 -3 sıkı takip edilmelidir
- İlaç alımı digoksin gibi kaldiyoaktif bir steroid de içeriyorsa Ca +2 den kaçınmak gerekir
- İnsülin glikoz tedavisi
 - Varsa hipoglisemi hipokalemi düzeltilmeli
 - 0,5–1 U/kg lık bolus takibinde 0,25–0,5 gr kg/sa dekstrozu infüzyonu.
 - 0,5 u/kg/ saat insülin infüzyonu 60 dk da cevap yoksa öglisemi gözetilerek artırılır
- Glukagon önemli inotrop ve kronotrop etki sağlar
- Lipid (özellikle verapamil)
- Ek hemodinamik destek:
 - Transtorasik veya iv kalp pili
 - Kardiyopulmoner bypas , intraaorti balon pompası

Beta blokerler

- ▶ Propranololda zehirlenme ve ölüm daha sıktır
- ▶ B Blokerlerin çoğu toksisitesi katekolaminlerin **kalpteki b adrenerjik res** ler üzerine olan etkisini antogonize ederek gerçekleştirir
- ▶ Ayrıca membran stabilizasyon ve katekolamin antagonist etkileriyle miyokardiyal depresyon yaparlar.
- ▶ Propranololun doz aşımında nöbet geçirme koma ve aritmiler görülebilir.

- ▶ Selim vazoaktif ksenobiyotiklerle birlikte ise kalbin periferik vda, bradikardi ve azalmış kontraktiliteye cevabını bozacağından daha ciddi toksisiteler oluşabilir.
- ▶ B Bloker aşırı doz alan hastalarda ensık bradikardi ve hipotansiyon görülür. uzamış QRS ve QT arqalıkları oluşabilir. Ve asistolle sonuçlanabilir.
 - Çocukların b antagonist zehirlenmelerine hipoglisemi sıkken erişkinlerde nadir.
- ▶ Bronkospazm aşırı doz sonrası nispeten nadir ve sadece yatkın olanlarda görülebilir.
- ▶ KKB leri ile birlikte alındığında sinerjistik etki nedeniyle yönetim zordur.

► Yönetim:

- KKB leri ile aynı, glukoz takibi
- Uzun salınımlı preparatlarda polietilen glikol ile tüm barsak irrigasyonu düşünülmelidir

► Tedavi:

- Bradikardi ve hipotansiyon başlangıç tedavisi atropin ve sıvı tedavisi.
- Kalsiyumu takiben glukagon, yüksek doz insülin, katekolamin
- İşe yaramazsa **fosfodiesteraz inh** verilmesini öneriyoruz.
- Kritik hastada yeterli zaman olmayabileceği için aynı anda çoklu tedaviye başlayabiliriz.
- **Lipid** tedavisi
- **Ventrikküler pacing:**
- **Hemodiyaliz** (suda çözünen atenelol asebutolol gibi)
- yetersiz kalırsa **intraaortik balın pompası ve ekstra korporel değişim** düşünülmesi uygundur.

Opioid intoksikasyonları

- ▶ Afyon haşhaşından elde edilen morfin kodein tebain ve noskapin gibi belli akloloidleri tanımlamak için kullanılır.
- ▶ Sentetik: Difenoksilat Fentanyl Meperidine Metadon Pentazosin Propoksifen Tramadol
- ▶ Yarı sentetik : Buprenorfin Hidrokodon Hidromorfon Oksimorfin Oksikodon Eroin
- ▶ 1999–2006 yılları arasında opioid analjezikleri de içeren ölümcül zehirlenme 4.000'den 13.800'e çıkmıştır.
- ▶ 2010 yılında ABD'nde (CDC) 15.000'den fazla opioid analjezik nedenli ölüm rapor edilmiştir.
- ▶ Ankara AMATEM'de eroin
 - tüm hastalara oranı 2004 yılında %8,7 2009 yılında %38'lere kadar çıkmıştır.
 - Yatarak tedavi gören 18 yaş altı gençlerin 2004 %2'si eroin kullanırken 2009'da %47 olmuştur. 2014 yılında bu oran %53.2 dir.

Opioid intoksikasyonları

- ▶ başlıca 3 opioid reseptör
 - μ (mü): analjezi, sedasyon, miyozis, solunum ve öksürüğün baskılanması, öfori ve gis hareketlerinde yavaşlama
 - K (kappa): daha zayıf analjezi, sedasyon, miyozis, gis hareketlerinde azalma, halüsinasyonlar ve disfori.
 - δ (delta): daha az analjezi, bir miktar antidepresan etki.
- ▶ Toksisite bilinçli aşırı doz alım ve kötüye kullanım tedavisi
- ▶ Ölüm **solunum** yetmezliğine bağlı
 - m2 reseptörler
 - kemöreseptörlerin hiperkapniye duyarlılığını azaltarak hipoventilasyona
 - hipoksiye solunum cevabında azaltırlar
 - Akut akciğer hasarı açıklayacak özgün mekanizma yok fakat hipoksik alveolar hasar ve negatif basınçlı barotravma
- ▶ **Kardiyovasküler** etkiler arteriolar ve venöz dilatasyon hafif hipotansiyon ile sonuçlanır.
- ▶ **Nöbet** hipoksi sonucu olabilir meperidin propoksifen veya tramadol tosisitesinde daha çok beklenir

Opioid intoksikasyonları

- ▶ Opioid zehirlenmesi klinik bir tanıdır: fizik muayene + anemnez en iyi araç
- ▶ Naloksan tedavisinden sonra uyandırılan çoğu hastada ileri teste ihtiyaç yoktur.
- ▶ Tedavi:
 - A, B, C, D, E
 - **Naloksan**, solunumun baskılanması, SSS baskılanması, miyozis ve analjezi dahil opioidlerin bütün etkilerini tam olarak geri çevirebilir.
 - ayrıca meperidin ve tramadol ile başlayanlar hariç opioidlere bağlı nöbetleri antagonize eder.
 - Apneik hasta: 0,4 – 1mg Naloksan IV
 - Kardiyopulmoner arrest: 2mg Naloksan IV
 - Etkisi dakikalar içinde başlar ve 20–90 dakika sürer.
 - Uzun etkili ve uzatılmış salınımlı formullerde tekrarlayan dozlar ve infüzyon yapılabilir.
 - Saatlik İnfüzyon Dozu: Uyandıran Doz * 2/3

Siyanür zehirlenmesi

- ▶ 1782 de İsveçli bir bilim adamı siyanürü izole etmiş ve 1786 da siyanür zehirlenmesinden öldüğü bildirilmiştir.
 - Çoğu istem dışı gelişmektedir.
 - Kimyager veya teknisyenler zehirlenebilir.
 - Yün, ipek, sentetik kauçuk ve poliüretan tutuşması sonucu siyanür açığa çıkar ve duman inhalasyonu
 - İntihar amaçlı kullanımı da
 - Nitroprussid kullanımı ile iyatronenik
- ▶ Akut siyanür zehirlenmesi
 - Solunum, oral alım veya parenteral gibi birçok yolla olabilir .
 - zehirlenme için gerekli doz; formdan, süreden ve maruz kalınan yoldan bağımsızdır.
 - Erişkin için ölümcül oral dozu yaklaşık 200 mg. Havada 270 ppm (mg / dl) hızla ölüme yol açar ve 110 ppm den de 30 dk dan uzun kalmak hayatı tehlike oluşturur.

► Siyanür;

- Süksinik asit dehidrogenaz süperoksit dismutaz karbonik anhidraz ve sitokrom oksidaz dahil birçok enzimin inhibitörüdür.
- Hücrel hipoksiyi indükler laktik asidemi oluşur.
- Güçlü bir nörotoksindir
- NMDA reseptör aktivitesini artırarak hc ölümü öncüsü olan Ca^{+2} girişini artırır

► Klinik MSS ve KVS üzerinden

- Patogonomonik bulgu yada toksik sendrom yoktur.
- Terminal olay bradikardi ve hipotansiyondur.

► Otopside kardiyojenik akciğer ödemi ve akut akciğer hasarı görülür.

► Temel detoksifikasyon enzimatik olarak tiyosiyanata çevrilmesidir.

- görece daha az zehirlidir ve idrarla atılır.

► Özgün bulgu olmadığından şüphelenmek ve tedaviyi başlatmak hekim tarafından olmaktadır.

► Yönetim ve tedavi:

- Havayolu açıklığı ventilasyon ve % 100 oksijenizasyon kan örneklerinin alınması
- Nitritler ve tiyosülfat ve veya hidroksikobalamin içeren siyanür antidot kiti mümkün olduğunca hızlı devreye sokulur.
- Sodyum nitrit 10 ml enjeksiyonluk suda 300 mg dakikada 2,5–5 ml infüzyon şeklinde
- Na nitrit infüzyonundan hemen sonra 12,5 gr Na tiyosülfat iv verilmelidir.