



# ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMELERİ

**Dr. SAMET ÖCEL**  
**Ç.Ü.T.F Acil Tıp AD**

# Hangi ürünlerde kimyasal kalıntı var

Bu ürünlere  
Dikkat





# SUNUM PLANI

- Etki mekanizmaları
- Klinik
- Tanı
- Tedavi



# Yer Adana, Ç.Ü.T.F 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

# Hasta besin zehirlenmesi ama!!

- Kötü, toksik görünümlü!! Anlayamadığımız birşeyler var??
- Hasta 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

# Klinik Tanınız?

- Kolinergik sendrom !!!!



# Derinleştirilmiş Anamnez

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

# Kolinerjik 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



## Van'da bit ve pirelere karşı DDT kullanılması(1949)



# Bazen Bir Elma



**Hasat öncesi numuneler alınarak Analizleri,  
Gıda Kontrol Laboratuvarlarında Yapılacak**



# Epidemiyoloji

- Tarımsal faaliyetlerin fazla olduğu ülkelerde yaygın olarak kullanılır
- Ucuz, kolay elde edilebilir, kullanımı denetimsiz
- Morbidite ve mortaliteleri yüksek !!!!



# organophosphate insecticide poisoning

Changwoo Kang, MD<sup>a</sup>, In Sung Park, MD, PhD<sup>b,c,\*</sup>, Dong Hoon Kim, MD, PhD<sup>a</sup>, Seong Chun Kim, MD<sup>a</sup>, Jin Hee Jeong, MD<sup>a</sup>, Soo Hoon Lee, MD<sup>a</sup>, Sang Bong Lee, MD<sup>a</sup>, Sang Min Jung, MD<sup>a</sup>, Tae-Sin Kang, MD<sup>d</sup>, Kyung-Woo Lee, MD, PhD<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Emergency Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

<sup>b</sup> Department of Neurosurgery, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

<sup>c</sup> Gyeongsang Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

<sup>d</sup> Department of Emergency Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 23 January 2014

Received in revised form 26 February 2014

Accepted 27 February 2014

## ABSTRACT

**Objective:** Suicide by organophosphate insecticide (OPI) poisoning is a major clinical concern (predominantly in developing countries), and 200000 deaths occur annually worldwide. Red cell distribution width (RDW) has been used to predict outcome in several clinical conditions. Here, we aimed to investigate the relationship between the RDW and 30-day mortality during OPI poisoning.

**Methods:** This retrospective analysis was performed between January 2008 and July 2013 in patients admitted to the emergency department after OPI poisoning. A Kaplan-Meier 30-day survival curve was analyzed in patients stratified according to the optimal cut-off point of RDW defined using a receiver operating characteristic (ROC) curve. Multivariate Cox proportional hazards analyses were conducted to determine the independent prognostic factors for 30-day mortality.

**Results:** Among 102 patients, 21 died, yielding a mortality of 20.6%. Elevated RDW was significantly associated with early mortality in patients with OPI poisoning. Levels of RDW that exceeded 13.5% (hazard ratio, 2.64; 95% confidence interval [CI], 1.05-6.60) were associated with increased mortality in the multivariate analysis. The area under the ROC curve of RDW was 0.675 (95% CI, 0.522-0.829).

**Conclusions:** This study showed that RDW is an independent predictor of 30-day mortality in patients with OPI poisoning.

# Ç.Ü.T.F Acil Tıp AD

- Son 4 yılda yaklaşık 110 hasta
- Mortalite %3-13



# Organik Fosfat

- 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 geçer→ SSS'ni etkiler
- Başlıca karaciğerde esterase 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
- **kolinerjik kriz**

# 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

Diyare

Urinasyon

Miyozis

Bronkospazm

Bronkore

Emezis

Lakrimasyon

Salivasyon

Salivasyon

Lakrimasyon

Urinasyon

Defakasyon

Gastrointestinal pain

Emezis

**Killer Bees ;** Bradikardi

Bronkospazm

Bronkore

# KLİNİK BULGULAR

- 30 dakika - 3 saat içinde zehirlenme bulguları
- OF zehirlenmelerinde üç dönem tariflenir;
  - Akut Kolinergik Sendrom
  - Ara (İntermediet Sendrom)
  - Gecikmiş Polinöropati

# Akut Kolinerjik Sendrom

- Akut kolinerjik sendrom;
  - SSS
  - Otonomik ganglion
  - Parasempatik
  - Sempatik sinir sonları ve motor son uçlarda

**ASETİLKOLİNİN** birikimi sonucu oluşur!!!

# 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

# Tetkik ve Laboratuvar

- Hemogram
- Biyokimya
- Plazma psödokolinesteraz düzeyi
- Kan gazı
- EKG-PAC

Hastamızın Tanı ve Tedavisi İçin  
Laboratuvar Sonuçlarını ve  
Psödokolinesteraz Düzeylerini  
Beklemeli miyiz???

# ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE TANI

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

# 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!!!

# PKE Düzeyi klinik belirti ve bulgularla her zaman paralel midir?

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

# Hastamızın Acil Yaklaşımı Nasıl Olmalı?

- Biz bu hastaya anamnez ve fizik muayene ile tanıyı koyup acil tedavi ile beraber dekontaminasyona başladık!!!
- **ACİL TEDAVİ + DEKONTAMİNASYON**



# Hastamıza Ne Tedavi Verelim?

- Hava yolu kontrolü sağlanmalı
  - O<sub>2</sub> 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

# Vakamıza DEKONTAMİNASYON Nasıl Yapılmalı?

- 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

# 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: atropin toplam 25 mg puşe yapıldı
- 50 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

- İV PUŞE ile BAŞLANIR
- Mukozal sekresyonlar kuruyana ve havayolu temizlenene kadar doz tekrarlanır !!!
- İnfüzyon dozu ortalama 5-100 mg/saat: Üst limit hastanın kliniğine bağlı
- Midriazis ve taşikardide tedavi sonlandırılmamalı !!!
- Tedaviyi sonlandırma kriteri tüm sekresyonların kuruması



# Totalde 10.000 mg Atropin

- Geç başvuru
- 2000 mg yükleme,
- Yaklaşık 1000 mg  
günlük idame atropin
- Şifa ile Taburcu

0.25, 0.5, 1 mg ampul  
1000 mg için bütün acil  
çalışmakta



# Atropin

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

# Atropin

- Ventriküler taşikardi, sanrı, deliryum ve koma oluşturabilir
- 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, fasikülasyon ve solunum yetmezliğini düzeltmez
- PRALİDOKSİM(PAM)

# PAM Tedavi Endikasyonları

► **Akut kolinerjik krizle gelen tüm organofosfat zehirlenmeli hastalara erken dönemde PAM verilmeli....**

- Solunum depresyonu-apne
- Fasikülasyon, nöbet
- Aritmi, kardiyovasküler instabilite

# 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

- Başlangıç yetişkin dozu 1-2 gr İV, Çocuklarda 20-50 mg/kg İV
- Sonraki dozlar klinik ve seri AKE düzeylerine göre verilir
- 1-2 gr İV, 30-60 dakikada, her 4-8 saatte bir yineleyerek yada 24 saatlik infüzyon
- Yapılan çalışmalarda birbirine üstünlüğü saptanamamış

# 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

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

# 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

# ARİTİMİ

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

# Tüm Tıbbi Tedavilere Rağmen Beklenen Düzelmeye Yoksa

## Kanın OF Bileşiklerinden Arındırılması

- Hemodiyaliz ve hemofiltrasyonun etkinliği belirsiz
- Plazmaferez etkilidir

# 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 kolinergic krizin iyileşmesini takiben 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

# Ara (Intermediate) Sendrom

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

# Intermediate Sendrom

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

# Gecikmiş Polinöropati

- Nispeten nadir görülen nöro-dejeneratif bozukluktur
- 14-28 gün içinde
- Bilateral periferik kas güçsüzlüğü ve duyu bozukluğu

# 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
- İntermediate sendrom, diğer komplikasyonlar gelişmedi
- Ruh sağlığı hastanesine sevk edildi

# ÖZET

- Tanı anamnez, fizik muayene ve tipik kolinerjik sendrom bulgularının bilinmesine dayanır
- 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
- Mortalite **Bronkospazm, Bronkore, Bradikardi** ve **Solunum yetmezliği** sebebiyle gerçekleşmektedir





# ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ



TEŞEKKÜRLER...