



Toksikoloji 2

Dr. Öğr. Üyesi Soner METE

Akut Zehirlenme Tedavisinde Temel İlkeler

- Toksik bir maddenin canlı bir organizma ile etkileşerek zararlı etkisini göstermesine zehirlenme (intoksikasyon) denir.
- **Akut Zehirlenme**
 - Derhal ve etkin girişimde bulunmak esastır
- **Kronik Zehirlenme**
 - Toksik maddenin alımının kesilmesi ve zehirin vücuttan uzaklaştırılması gerekir
- Zehirlenme olayı sonucunda
 - biyolojik sistemde zehirlenme semptomları
 - konvulziyon, tremor, bulantı
 - moleküler ve makromoleküler düzeyde bozukluklar
 - methemoglobinemi, lösemi, karaciğer dejenerasyonu

Yapılan araştırmalar hastane acil servislerine getirilen olguların yaklaşık %7'sinin zehirlenme olguları olduğunu göstermektedir



Neyle Zehirleniyoruz ?

- İlaçlar (%65) TCA
- Tarım ilaçları (%8) OP
- Temizlik Ajanları (%7)
- Kimyasal ajanlar (%6)
- Besinler (%5)
- Hayvan ısırma/sokma (%3)



Akut Zehirlenme

Nedenler

- İsteyerek → İntihar (**en sık**)
Keyif sağlamak
- İstemedenden → Kaza (**çok sık**)
- Kriminal → Cinayet girişimi
- Tedavi komplikasyonu → Akut toksisite



Akut Zehirlenme

Zehir Çeşitleri

İlaçlar

- Analjezik (en çok)
- Psikiyatrik (çok sık)
- Aşırı doz (diğer ilaçlar)

Keyif verici maddeler

- Alkol
- Narkotikler
- Barbitürat

Doğal maddeler

- Amfetamin - kokain
- Mantar
- Hayvan sokması
- Doğal gazlar

Ev kaynaklı maddeler

- Temizlik maddeleri
- İnsektisitler
- Soba ve gaz sızıntıları
- Bozulmuş yiyecekler

Endüstriyel maddeler

- Çözücüler
- Cilalar
- Dezenfektanlar
- Ağır metaller

Tarımsal ilaçlar

- Organik fosfatlar
- Gübreler



Akut Zehirlenmenin

Derecesini ve İlerleyişini etkileyen faktörler



Akut Zehirlenmede Maruziyet

Gastrointestinal kanal

- Katı, Sıvı; yiyecek, ilaç, kontaminant

Solunum

- Gaz; doğal ya da insan kaynaklı
- Katı; asılı partiküller vb.
- Sıvı; asılı sıvı damlacıkları

Deri

- Gaz, Katı, Sıvı doğrudan / dolaylı temas

Atılım

- Böbrekler (en çok)
- Safra
- Akciğerler

*Karaciğer atımda değil metabolizmada en önemli rolü üstlenir

*Suda eriyen maddeler daha kolay atılırlar



Akut Zehirlenmelerde Tanı

- Zehirlenmeye neden olan toksik maddenin belirlenmesi için otopsi, klinik ve laboratuvar yöntemlerinden yararlanır

Otopsi Tanısı

- özel bir koku, renk değişiklikleri ve çeşitli lezyonlar

Klinik Tanı

- İyi bir anamnez alınmalıdır
- Hastanın 1-5 yaş arasında olması ya da ergenlik döneminde bulunması
- Pika (yenmeyecek şeyleri yeme arzusu) alışkanlığı bulunması
- Ajitasyon ve depresyon gibi bilinç değişikliklerinin bulunması
- Madde bağımlısı olması

Yaşam Belirtilerinin Değerlendirilmesi

- **Vücut Isısı**
 - Birçok toksin hipertermi veya hipotermiye neden olur
- **Nabız**
 - bradikardi veya taşikardi gelişir
- **Kan Basıncı**
 - Amfetaminler, kokain, psödoefedrin hipertansiyona neden olur.
 - Salisilatlar, opioidler, antibiyotikler hipotansiyona neden olur
- **Solunum**
 - Amfetaminler, kokain, nikotin, taşipne gelişimine neden olur
 - Barbitüratlar, opioidler, trisiklik antidepresanlar bradipneye neden olur



Akut Zehirlenmelerde Tanı

Nörolojik Bulgular

- Mental Durumdaki Değişimler
- Sedasyon ve Koma
- Ajitasyon ve Deliryum
- Nöbetler

Dermatolojik Bulgular

- Siyanoz
- Eritem
- Diaforezis (Aşırı terleme)
- Alopesi (Saç dökülmesi)
- Tırnaklar

Gastrointestinal Belirtiler

- Ağız Boşluğunda değişimler
- Nefes Kokusu
- Kusma
- Diyare
- Konstipasyon



Akut Zehirlenmelerde Tedavi

- Zehirlenmelerde tanı ne kadar çabuk konursa tedavi o kadar başarılı olur
- Genellikle birden bire ortaya çıkan
 - bulantı,
 - kusma,
 - ishal
 - bitkinlik durumu
- Öncelikle akut zehirlenme olasılığını akla getirir
- Akut zehirlenmelerde zehir toksik miktarlarda kana karışmadan önlem alınmalıdır



Akut Zehirlenmelerde İlk Yardım

- Öncelikle acil olarak hekim çağrılır.

Zehir giysilerle bulaşmışsa hasta derhal soyulur. Deride veya gözde asit veya diğer koroziv maddelerden bulaşma varsa derhal bol suyla yıkanır.

İnhalasyon yoluyla zehirlenme olmuşsa hasta zehirli ortamdan uzaklaştırılıp temiz havaya çıkarılır. Ağızdan ağıza yapay solunum yaptırılır.

Zehirlenme ağız yoluyla kısa süre önce olmuşsa ve hastanın bilinci açıksa çeşme suyu, tuzlu su veya süt içirilerek hasta kusturulur.

Toksik madde gazyağı gibi soluk borusuna kolay kaçabilen bir solvansa aspirasyon pnömonisi riski nedeniyle hasta kusturulmaz.

Koroziv maddelerle zehirlenmelerde özefagus nekrozu ve mide perforasyonu (delinme) olasılığından dolayı kusturma yerine bol su içirilip toksik madde dilüe edilir ya da nötralize edici maddeler uygulanır.

Zehirli hayvan sokmaları ya da parenteral enjeksiyon (i.m., s.c.) sonucu zehirlenme olmuşsa bandaj, buzlu sargı ya da bölgeye insizyon (kesi) yapılarak emme ve benzeri uygulamalar yapılır.

Hasta kusmuğunu aspire etmeyecek şekilde uygun pozisyonda hastaneye taşınır.



İlaç Toksisitesi



□ **Toksisite:** Canlı organizmalara zarar veren mineral, bitkisel, hayvansal ya da sentetik maddelerle organizmanın geçici ya da sürekli olarak bozulması olarak tanımlanmaktadır (zehirlenme, intoksikasyon)

□ **Toksisite oluşumunu etkileyen faktörler;**

1. Temas Yolu
2. Temas Süresi ve Sıklığı
3. Doz



İlaç Toksisitesi

Temas Yolu

- Toksik maddelerin vücuda giriş yolları oral, inhalasyon, dermal ve paranteral yollardır
- En hızlı toksik etkiyi intravenöz yol ile vücuda alındıklarında meydana getirirler



Toksik Etki Hızı

Oral

intradermal

intramuskuler

inhalasyon

intravenöz



İlaç Toksisitesi

Temas Süresi ve Sıklığı



□ Toksik maddeler ile meydana gelen zehirlenmeler, toksik maddeye maruz kalma süresi ve sıklığına bağlı olarak;

a. Akut toksisite

▲ toksik dozuna bir kere veya 24 saatten az bir süre içinde birçok kere maruziyete rağmen toksik etkinin daha sonra görülmesi

b. Subakut toksisite

▲ 1 ay veya daha az süre içerisinde toksik etki oluşturabilecek miktarda ksenobiyotiğin vücuda girmesi ile oluşur

c. Subkronik toksisite

▲ Ksenobiyotiğe temas süresi subakut ile kronik süre (1 - 3 ay) arasındadır

d. Kronik toksisite

▲ Vücutta birikme özelliğine sahip olan ksenobiyotiklere 3 ay veya daha uzun süre maruz kalma sonucu ortaya çıkan zehirlenmelerdir



İlaç Toksisitesi

Doz



- ❑ Toksisiteyi belirleyen temel faktördür
- ❑ Bir maddenin ne kadar toksik olduğunu ifade etmek için yani toksisite derecesini ifade etmek için akut toksisite letalite birimi olan LD_{50} ifadesi kullanılır
- LD_{50} ; solunum yolu dışında diğer tüm yollarla vücuda girerek etki gösteren katı veya sıvı haldeki kimyasal maddelerin belirli koşullarda bir kez verildiğinde bir gruptaki deney hayvanlarının % 50' sini öldüren dozunu ifade eder ve bu değer mg/kg olarak belirtilir
- LC_{50} ; solunum yolu ile vücuda girerek etkisini gösteren maddelerin bir gruptaki deney hayvanlarının % 50' sini öldüren konsantrasyondur (C) ve birim olarak ppm veya mg/mm^3 olarak ifade edilir.



İlaç Toksisitesi

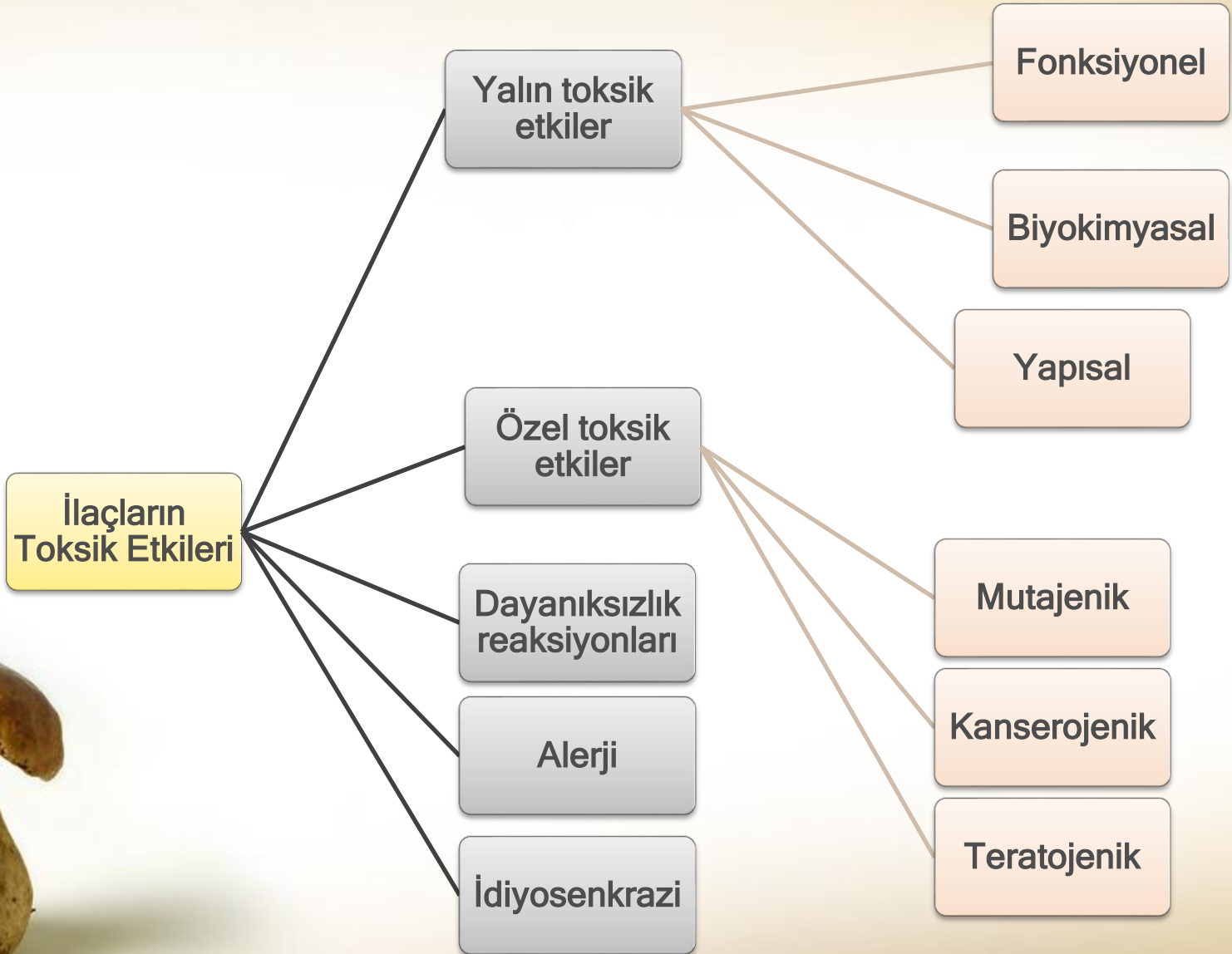
İlaçların Toksik Etkileri



- İlaçlar, istenilen yararlı etkileri yanında birçok zararlı etkilere de neden olurlar.
- Hiçbir ilacın tek bir etkisi yoktur.
- İlacın kullanım amacı dışındaki etkileri yan etkiler diye adlandırılır.
- Yan etkisi olmayan ilaç yoktur.



İlaçların Toksik Etkileri



İlaç Toksisitesi

İlaçların Toksik Etkileri



➤ Yalın Toksik Etkiler

➤ Doza bağımlı olarak gelişen öngörülebilir özellikte zararlı etkilerdir.

➤ Fonksiyonel (Farmakodinamik) Toksik Etkileri

➤ Yalın toksik etkilerin en sık görülen şeklidir. Hastanın yararı için değişen fizyolojik etkilerin yanında, istenmeyen bazı fizyolojik değişikliklerin oluşması durumudur

➤ Biyokimyasal Toksik Etkiler

➤ İlaçların klinikte ölçülen biyokimyasal değerlerde yaptığı değişikliklerdir.

➤ Yapısal Toksik Etkiler

➤ İlaçlar ve metabolitlerinin doku ve hücre düzeyinde yaptığı morfolojik bozukluklardır. En fazla karaciğer ve böbreklerde oluşurlar



İlaç Toksisitesi

İlaçların Toksik Etkileri



➤ Özel Toksik Etkiler

- İlaç veya metabolitlerinin hücre çekirdeğini bozmalarına bağlı olarak gelişen, genellikle kalıcı nitelikte olan toksik etkilerdir.
 - **Mutajenik (genotoksik) Etki**
 - İlaçların veya radyasyonun hücre çekirdeğinde DNA moleküllerinde oluşturduğu kalıcı yapı değişikliklerine mutasyon adı verilir. Mutasyon yapan etkenlere **mutajen**, mutasyon sonucu oluşan yapıya **mutant** denir.
 - **Kanserojenik (Karsinojenik) Etki**
 - Kanserojenik etken kimyasal bir madde olabildiği gibi ultraviyole ışınları, X ışınları ve bazı virüsler de olabilir.
 - **Teratojenik Etki**
 - Bazı maddeler gebe kadınlar tarafından alındıklarında plasentadan fetal dolaşıma geçerek fütusta kalıcı bozukluklara neden olurlar. Bu duruma **teratojenezis** ya da **fötotoksik** etki denir. Teratojenezis oluşturan etkene **teratojen** adı verilir



İlaçların Toksik Etkileri

TABLO II : Başlıca Kanserojenik Maddeler

<u>Antineoplastik ilaçlar</u>	<u>Tütün dumanı</u>
Alkil nitrozaminler	Halojenli hidrokarbonlar
Azo boyaları	Formaldehid
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar	Besinsel pirolizis (yanma) ürünleri
Nitro aromatik bileşikler	
Aflatoksin	1,3 - Butadien
Aromatik amin ve amidler	Metoksalen
<u>Kanserojenik metaller</u>	Ultraviyole ışınları
Be, Cd, Co, Ni, Pb, Cr, Al	
<u>Asbest</u>	

TABLO III : Teratojenik Etkili Maddeler

Talidomid	<u>Alkol</u>
<u>Antineoplastik ilaçlar</u>	<u>Sigara</u>
Fenitoin	Mebendazol
Karbamazepin	Kinin
Projestinler	<u>Streptomisin</u>
Dietilstilbestrol	Varfarin
Tiyöüre bileşikleri	Penisilamin
İnsektisidler	



İlaç Toksisitesi

İlaçların Toksik Etkileri



➤ Alerji

- İlacı karşı reaksiyonun antijen-antikor birleşmesi ve antijen-T lenfositleri etkileşmesi gibi immünolojik (bağışıklıklarla ilgili) mekanizmalara dayanması durumudur.
- İlaç alerjisinde en ciddi durum **anafilaktik şok**dur. Hafif bir fenalık duyumsamadan ölüme kadar giden, değişen şiddette reaksiyonlardır.
- Tedavisi için adrenalin, antihistaminikler ve glukokortikoid ilaçlar verilir

➤ Dayanısızlık Reaksiyonları

- Kişide bir hastalık hali varsa, ilacı normal kişilerden daha duyarlı olur ve istenmeyen reaksiyonlar oluşur. Bunlara dayanısızlık (aşırı-duyarlık) reaksiyonları denir.



İlaç Alerjisinin
Klinik Tipleri

- ➔ Anafilaktik şok (sistemik anafilaksi)
- ➔ Lokal anafilaksi
- ➔ Temas dermatiti
- ➔ Serum hastalığı
- ➔ Lökositlerin immün bozukluğu
- ➔ Aplastik anemi
- ➔ Alyuvarların immün bozukluğu
- ➔ Trombositlerin immün bozukluğu
- ➔ Ateş
- ➔ Fotoalerji
- ➔ Nefropati
- ➔ İnterstisyel pnömoni
- ➔ Bronkospazm
- ➔ Anjiyoödem
- ➔ Ürtiker

Akut Zehirlenmelerde İleri Tedavi

- ✓ Günlük hayatımızda kullandığımız çeşitli kimyasal maddeler ve ilaçlar akut zehirlenmelere neden olabilirler
- ✓ Zaman kaybetmeden etkin bir tedavi uygulanmalıdır
- ✓ Genel tedavi ilkeleri **sekiz** aşamada yapılmaktadır
 1. Solunumun sürdürülmesi
 2. **Absorbsiyonun engellenmesi**
 3. Dolaşımın sürdürülmesi
 4. **Antidotla ve şelatörlerle tedavi**
 5. Nörolojik belirtilerin kontrol altına alınması
 6. **Eliminasyonun hızlandırılması**
 7. Ağrının kontrolü
 8. **Diğer semptomatik ve destekleyici tedaviler.**



Akut Zehirlenmelerde Solunumun Sürdürülmesi

İleri Tedavi

- El ile entübasyon yapılarak solunum sürdürülür
- Oksijen verilir
- Solunum yollarındaki salgılar aspire edilir
- Bazen trakeotomi gerekebilir
- Bilinç kaybolmamışsa solunumu uyarmak için **doksapram** verilir
- Morfin ve benzeri (opioid) ilaçlarla zehirlenmelerde **nalokson** (opioid reseptör antagonisti) injeksiyonu solunumu düzeltir.



Akut Zehirlenmelerde Absorbsiyonun Engellenmesi



- **Oküler Absorbsiyonun Engellenmesi**
 - Göze toksik madde bulaşması durumunda hemen bol su ve serum fizyolojik ile organ yıkanmalıdır
- **Ciltten Absorbsiyonun Engellenmesi**
 - Cildin ince ve absorpsiyonun daha fazla olduğu saçlı deri, kulak arkası, aksilla, inguinal bölge ve tırnak dipleri bol sabunlu suyla yıkanmalıdır
 - Yılan ve akrep ısırması gibi durumlarda ise ısırık bölgesinin üst kısmından aralıklı bandaj uygulaması yapılmalıdır
- ***Solunum Yolundan Absorbsiyonun Engellenmesi***
 - Bulunduğu ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Daha sonra hastaya oksijen ve buhar tedavisi uygulanabilir.



Akut Zehirlenmelerde Absorbsiyonun Engellenmesi



- Oral Yolla Zehirlenmede Absorbsiyonun Engellenmesi
- Kusturma
 - toksik maddelerin mideden uzaklaştırılması için uygulanan en kolay yöntemdir
 - **iki saat** içinde kusturma toksik maddenin vücuttan uzaklaştırılması için oldukça etkilidir
 - Hastaya 1L kadar su, süt, çay veya tuzlu su içirilir
 - **İpeka** şurubu kusturma amacıyla kullanılabilir. Kusma 10 - 20 dk içinde gerçekleşir
 - Absorbsiyonu hızlı maddelerle zehirlenmelerde acil kusma sağlamak için **apomorfine** HCl deri altına enjekte edilirse 5 dk içinde kusma meydana gelir. Opioid zehirlenmelerinde apomorfine **kullanılmaz**



Kusmanın Kontraendike Olduğu Durumlar

- Hastada konvulziyonlar gözleniyorsa
- Hasta uyuklama ya da koma durumundaysa
- Hasta 6 aylıktan küçükse
- Dokuya zarar verici nitelikteki maddelerle zehirlenmelerde ağır akciğer komplikasyonları ve özefagus perforasyonu riski nedeniyle kusturma yapılmaz.
- Ağır kardiyopati ve ileri gebelik durumlarında kusturmanın kısmi kontraindikasyonu vardır

Akut Zehirlenmelerde Absorbsiyonun Engellenmesi

- Oral Yolla Zehirlenmede Absorbsiyonun Engellenmesi
 - **Mide Yıkama (*gastrik lavaj*)**
 - Kusturma yapılmadığı durumlarda veya hasta kusmadığında yapılır.
 - Mideye özel ekipmanla su verip alma şeklinde uygulanır.
 - Mide içeriği temiz gelinceye kadar isleme devam edilir.
 - Toplam 5 litreyi aşmamak gerekir.
 - **Barsak boşaltılması (*Katarzis*)**
 - Mideden barsaklara geçen toksik maddenin absorpsiyonunu önlemek için laksatif ve purgatif ilaçlar verilerek sağlanır
 - **Sorbitol** en sık tercih edilen maddedir
 - Renal yetmezlikte **Sodyum sülfat**
 - Konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyonlu hastalarda **magnezyum sülfat** uygulanır



Akut Zehirlenmelerde Dolaşımın Sürdürülmesi

- Hastada hipotansiyon varsa i.v. infüzyon ile **fizyolojik sıvılar** verilir
- **Noradrenalin** veya **fenilefrin** gibi vazokonstriktör ilaçlardan birisi verilebilir
- **Dopamin** (i.v.) enjeksiyonu, bir taraftan kan basıncını artırırken diğer yandan böbrek kan akımında artma yapar





Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şalatörlerle tedavi

İleri Tedavi

- Sistemik uygulanan antidotlar
- Bunlar vücuda girmiş bulunan zehiri inaktive etmek ya da antagonize etmek için sistemik olarak uygulanırlar
- Etki mekanizmalarına göre:
 1. Zehirin Kimyasal Antagonistleri
 2. Fizyolojik antagonistler
 3. Farmakolojik antagonistler
 4. Antimetabolit özellikleri nedeniyle zehirli etki yapan ilaçlara karşı kullanılan metabolit niteliğindeki ilaçlar
 5. Zehirlenme etkeninin daha toksik bir bileşiğe biyotransformasyonunu engelleyen antidotlar
 6. Zehirlenme etkenini toksik olmayan bileşiğe dönüştüren antidotlar
 7. Zehir tarafından bloke edilmiş enzimi çalışabilir duruma getiren veya onun etkinliğini artıran ilaçlar





Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şalatörlerle tedavi

İleri Tedavi

- 1. Zehirin Kimyasal Antagonistleri
 - Bunlar vücutta zehirle kimyasal kompleks yaparlar
 - Kompleks oluşumu zehirin inaktivasyonuna neden olur
 - Toksik maddeyi çöktürür ya da nötralize ederler
 - Bazen de vücuttan itirahını kolaylaştırır
- Aktif Kömür





Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şalatörlerle tedavi

İleri Tedavi

- 2. Fizyolojik antagonistler
- Bunlar zehirlenme etkeni tarafından etkilenen organlar veya yapılar üzerinde zıt yönde etki yapan ilaçlardır

<u>Etken</u>	<u>Fizyolojik antagonistler</u>
Vazokonstriktör ilaçlar	Nitrovazodilatörler ve diğer vazodilatörler
Fenotiazinler ve diğer nöroleptikler	Santral etkili antikolinergik ilaçlar (sadece ekstrapiramidal belirtilere karşı)
Beta–adrenerjik blokörler	Glukagon, atropin ve izoproterenol
Kalsiyum kanal blokörleri	Kalsiyum
İzoniazid	Piridoksin
<u>Trisiklik antidepresanlar</u>	<u>Fizostigmin</u>
Konvülsiyon yapıcı maddeler (striknin vb. gibi)	Diazepam (i.v.), genel anestezikler (inhalasyon)
Amfetaminler	Klorpromazin ve diğer nöroleptikler, beta–blokörler





Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şalatörlerle tedavi

- 3. Farmakolojik antagonistler
- Bunlar zehirlenme etkeninin etkilediği reseptörü bloke veya aktive ederek antidotal etki yaparlar

<u>Etken</u>	<u>Farmakolojik antagonist</u>
<u>Narkotik analjezikler</u>	<u>Nalokson</u>
Muskarinik ilaçlar ve antikolinesterazlar	Atropin
Sempatomimetik vazokonstriktörler	Alfa-adrenerjik reseptör blokörleri
<u>Atropin</u>	<u>Fizostigmin</u>
Nöromusküler bloke edici ve benzeri ilaçlar	Neostigmin ve diğer bazı antikolinesterazlar (indirekt antagonist)
Diazepam ve diğer benzodiazepinler	Flumazenil

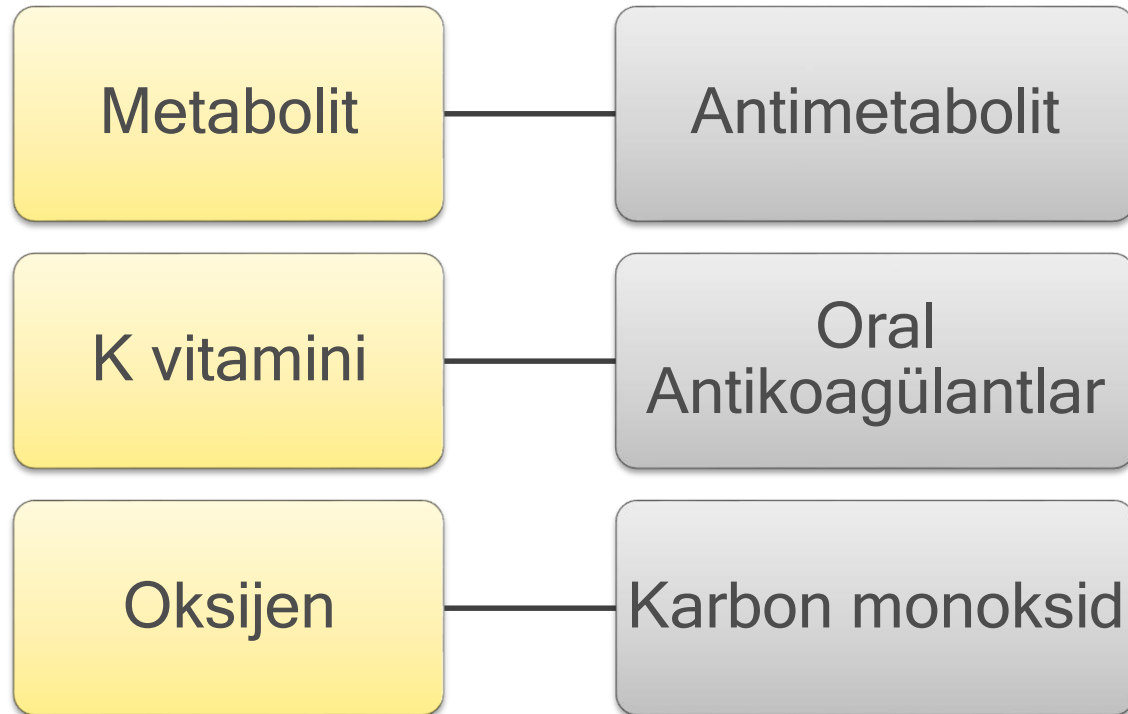




Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şalatörlerle tedavi

İleri Tedavi

- 4. Antimetabolit özellikli zehirli etki yapan ilaçlara karşı kullanılan metabolit ilaçlar
- Aşırı dozda alınan antimetabolitlerin yaptığı olumsuz etkileri ortadan kaldırmak veya azaltmak amacı ile kullanılırlar



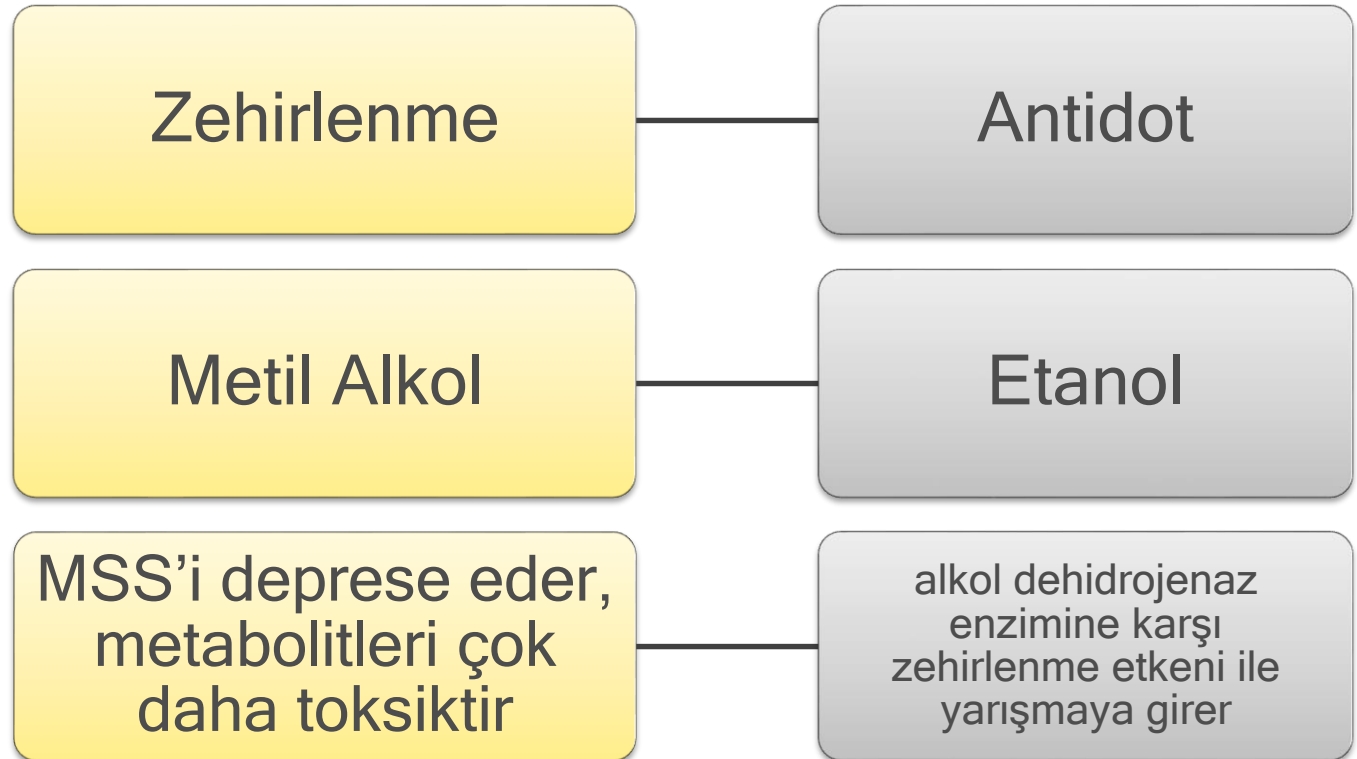


Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şalatörlerle tedavi

İleri Tedavi

- 5. Zehirlenme etkeninin daha toksik bir bileşiğe biyotransformasyonunu engelleyen antidotlar
- Toksik maddenin detoksifikasyonunu hızlandırarak ya da daha aktif metabolitinin sentezini bloke ederek etki yerine ulaşmasını önler

Metanol metabolizması sonucu oluşan **formaldehit** gözün retina tabakasını etkileyerek körlüğe neden olur





Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şalatörlerle tedavi

İleri Tedavi

- 6. Zehirlenme etkenini toksik olmayan bileşiğe dönüştüren antidotlar
- Dışarıdan verilen antidot toksik bileşikle kimyasal reaksiyona girerek toksik olmayan bileşiğe dönüştürür.

Zehirlenme

Antidot

Siyanür - Kanda toksik etki
hemoglobine bağlanma

Sodyum Tiyosülfat -
siyanürü(CN-) toksik
olmayan tiyosiyanata
(SCN-) dönüştürür.

Asetaminofen
(parasetamol) -
KC'de nekroz ve glutathion
stoğunu tüketme

i.v. N-Asetilsistein -
glutathion sentezini artırır

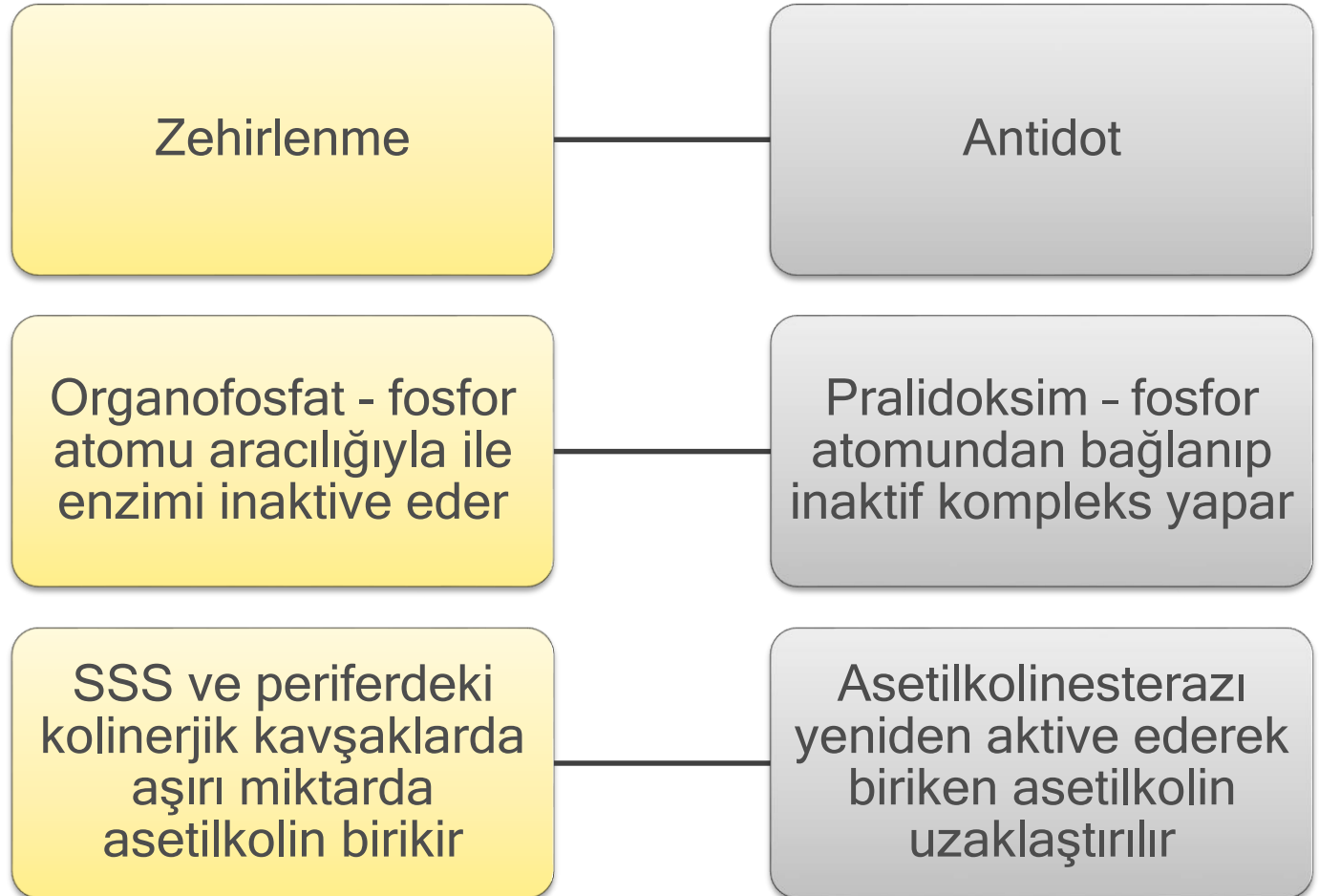




Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şalatörlerle tedavi

İleri Tedavi

- 7. Zehir tarafından bloke edilmiş enzimi çalışabilir duruma getiren veya onun etkinliğini artıran ilaçlar





Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şalatörlerle tedavi

İleri Tedavi

- İdeal bir antidotta bulunması gereken özellikler
 - Etkinliği yüksek olmalı, istenilen sonucu vermeli
 - Non-toksik olmalı
 - Tek başına veya diğer antidotlarla birlikte uygulanması kolay olmalı
 - Raf ömrü uzun olmalı, her zaman kullanıma hazır bulunmalı
 - Ucuz olmalı





Akut Zehirlenmelerde Antidotla ve şelatörlerle tedavi

İleri Tedavi

- Şelatörler
- Şelatlar metal iyonları ve organometal bileşikleri ile zehirlenmelerde kullanılan spesifik antidotlardır

🦋 Metal iyonlarıyla stabil kompleksler oluşturur

🦋 Böbreklerden kolayca elimine olmasını sağlar (suda çözünebilir kompleksler oluşumu sağlanır)

Zehirlenme

Antidot

kurşun,
demir, krom, bakır

CaNa₂EDTA
(EDTA Sol.)

arsenik ve civa

BAL (British Antilewisit)
= ditiyol bileşiğidir





Akut Zehirlenmelerde

Nörolojik belirtilerin kontrol altına alınması

İleri Tedavi

- Hastada **konvülsiyonlar** görülüyorsa
 - diazepam veya kısa etki süreli barbitüratlar i.v.
- Hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi veya hipotansiyon nedeniyle **serebral ödem** (beyin ödemi) ve intrakranyal basınçta artma varsa
 - **mannitol** veya dekstrozun hipertonic solüsyonları i.v.



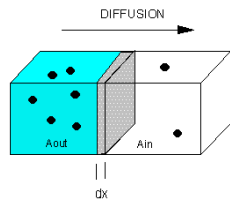


Akut Zehirlenmelerde Eliminasyonun Hızlandırılması

İleri Tedavi

- İlaçların eliminasyonu **metabolizma** ve/veya **itrah** ile olur.
- Akut ilaç zehirlenmelerinde ilaçları metabolize eden enzimlerin etkinliğini artırarak ilaç eliminasyonunu artırma pratik bir yaklaşım değildir
- Zehirin eliminasyonu, onun itrahını artırmak suretiyle hızlandırılabilir
 1. Böbreklerden itrahını artırmak
 2. Hemodiyaliz veya periton diyalizi (suni böbrek)
 3. Hemoperfüzyon
 4. Kan Değişirme





Akut Zehirlenmelerde Eliminasyonun Hızlandırılması

İleri Tedavi

1. Böbreklerden itirahını artırmak

A. Zorlu diürez yapılarak idrar akımının artması sağlanabilir

- %0.9'luk SF ve %5'lik glukoz sol.

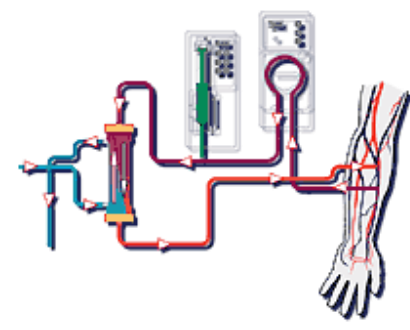
B. İlacın böbrek tübülleri içinden geçerken iyonizasyonunu artırmak ve reabsorpsiyonunu azaltmak amacıyla idrar pH'sinin değiştirilmesi

Zayıf asid ilaçlarla (salisilat ve fenobarbital) zehirlenmelerde laktatlı Ringer solüsyonu ve trometamin (THAM) sol.

Bazik ilaçlarla olan zehirlenmelerde amonyum klorür, askorbik asid



Akut Zehirlenmelerde Eliminasyonun Hızlandırılması



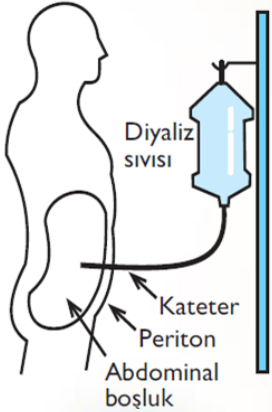
2. Hemodiyaliz veya periton diyalizi

A. Hemodiyaliz (suni böbrek) : Bir artere yerleştirilen kateterle vücut dışına çıkarılan kanın, suni böbrek cihazından geçirilip, bir venadan tekrar vücuda döndürülmesi şeklinde uygulanır

- Böbrekten olan itraha göre çok daha verimli ve etkin

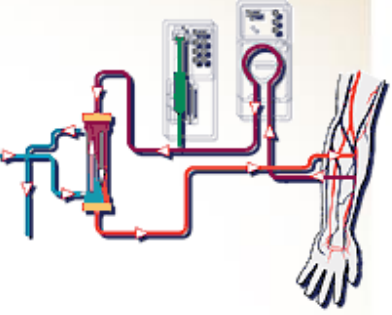
B. Periton diyalizi: Diyaliz kateteri aracılığı ile periton boşluğuna fizyolojik bir sıvı verilerek periton boşluğunun yıkanması sağlanır

- Serozal yüzeylerin kapilleri içinden geçen kandaki ilaçlar, fizyolojik sıvıya pasif difüzyonla geçerek vücuttan uzaklaştırılmış olurlar nması sağlanır



Akut Zehirlenmelerde Eliminasyonun Hızlandırılması

İleri Tedavi



3. **Hemoperfüzyon:** Hasta heparinlendikten sonra arterden bir boru sistemi içine sevkedilen kan, reçine veya aktif kömür tozu ile dolu bir kartuşdan geçirilerek bir venadan tekrar dolaşıma döndürülür.

4. **Kan Değişirme:** Genellikle yeni doğandaki zehirlenmelerde uygulanan bir yöntemdir.

- Kan değişirme yerine plazmaferezis (plazma değişirme) yöntemi de uygulanabilir



Akut Zehirlenmelerde Semptomatik ve Destekleyici Tedaviler

- ❑ Spesifik antidotu olmayan zehirlenmelerde özellikle önem kazanırlar.
 - ✓ Hava yolunun açık kalmasının sağlanması, gerekirse trakea intübasyonu yapılması ve solunumun desteklenmesi
 - ✓ Aritmileri, hipotansiyon ve kardiyovasküler kolaps ve şoku önleme
 - ✓ Konvülsiyonun önlenmesi
 - ✓ Asid-baz dengesinin düzeltilmesi
 - ✓ Hipogliseminin düzeltilmesi
 - ✓ Akut böbrek yetmezliğinin düzeltilmesi
 - ✓ Beyin ödeminin önlenmesi
 - ✓ Hipertermi ve hipotermimin önlenmesi



İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

- İlaç etkileşimleri bir ilacın farmakolojik etkisinin başka bir ilaç tarafından değiştirilmesi olarak tanımlanabilir. Bir ilaç diğer bir ilacın;
 - Etkisini artırabilir veya azaltabilir,
 - Etkinin ortaya çıkmasını yavaşlatabilir veya hızlandırabilir,
 - Yeni yan etkilerin ortaya çıkmasına ya da yan etkilerin artmasına neden olabilir
- Bu tür etkileşmelerle toksisiteye neden olan ilaçların çoğunun **terapötik indeksi** (penceresi) çok dardır



İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

❑ İlaçların etkileşmelerine neden olan faktörler:

- Metabolizma durumu
- Hastalığın şiddeti
- Hastanın beslenmesi
- Hastanın yaş ve ırkı
- İlacın dozu

❑ İlaç Etkileşim Mekanizmaları

- Farmakodinamik Etkileşmeler
- Farmakokinetik Etkileşmeler



İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

□ Farmakodinamik Etkileşmeler

➤ Antagonizma

- Kimyasal
- Fizyolojik
- Farmakolojik
 - » Kompetitif antagonizma
 - » Parsiyel agonist kompetitif antagonizma
 - » Non-kompetitif antagonizma
- Farmasötik etkileşmeler (geçimsizlik)

➤ Sinerjizma

- Sumasyon
- Potansiyalizasyon

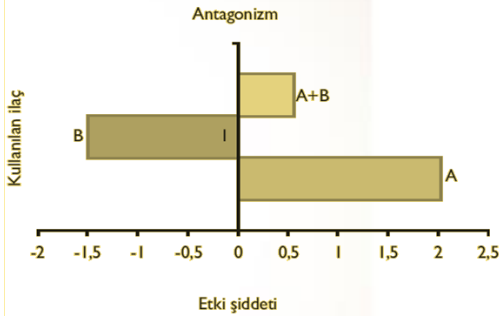


İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

❖ Farmakodinamik etkileşmeler

➤ **Antagonizma:** İki ilaç birarada verildiğinde birbirlerinin etkisini azaltmaları veya yok etmeleridir. 3 şekilde olur.

1. **Kimyasal:** iki ilaç aralarında kimyasal reaksiyona girerek birinin diğerini etkisiz hale getirmesi. *Dimerkaprol un başta civa zehirlenmesi olmak üzere (altın,arsenik) antidot olarak kullanılması.*
 2. **Fizyolojik:** Ayrı reseptör ya da mekanizmayla etki yaptıkları halde bir ilacın diğer bir ilacı aksi yönde etki yaparak etkisinin azaltılması veya ortadan kaldırılması. *Rifampisin, oral kontraseptiflerin etkisini azaltmaktadır*
 3. **Farmakolojik:** Aynı reseptöre yüksek afiniteli ve seçici bir şekilde bağlanabilen iki ilaç arasındaki antagonizmadır. (*Muskarinin kolinerjik etkisinin atropin ile eantagonize edilmesi*)
 - Kompetitif antagonizma
 - Parsiyel agonist kompetitif antagonizma
 - Non-kompetitif antagonizma
- ❑ **Farmasötik etkileşmeler (geçimsizlik):** Aynı şişe, enjektör veya serum içinde kimyasal geçimsizlik



İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

❖ Farmakodinamik etkileşmeler

➤ **Sinerjizma:** Bir ilacın diğer bir ilacın etkisini artırmasıdır. 2 şekilde olur.

▪ **Sumasyon (aditif etki):** iki ilacın birlikte kullanılmasıyla oluşan etkinin ayrı ayrı kullanıldıklarında ortaya çıkan etkilerin cebirsel toplamına eşit olduğu durumdur.

▪ **Potansiyalizasyon:** iki ilacın birlikte kullanılmasıyla oluşan etkinin ayrı ayrı kullanıldıklarında ortaya çıkan etkilerin cebirsel toplamından daha fazla olduğu durumdur.

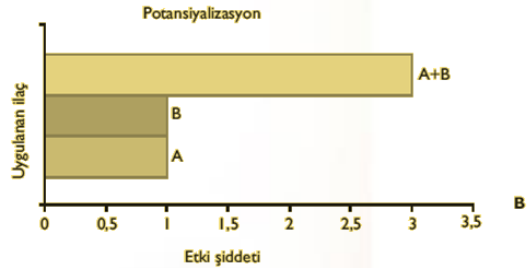
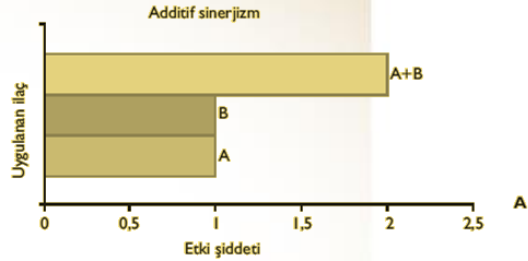
▪ *Morfin, diazepamın etkisini potansiyalize eder ve santral sinir sistemindeki depresan etki şiddetlenir.*

▪ *Sildenafil, izosorbit mononitratın vazodilatör etkisini potansiyalize ederek şiddetli hipotansiyon gelişimine eden olur*

▪ CO'in toksik etkisinin **anestezi** tarafından

▪ Hg'nın toksik etkisinin Cu tarafından potansiyalize edilmesi

Potansiyalizasyon > Sumasyon



İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

- ❖ **Farmakokinetik etkileşmeler**
- ❖ Bu tür etkileşmede bir ilaç diğèrinin absorpsiyon, dağılım, biyotransformasyon ve atılımını etkileyerek kan konsantrasyonunun değişmesine neden olur
- ❖ **Absorpsiyonun Değişimine Bağlı Etkileşmeler**
- ❖ **Dağılım Oranının Değişmesi**
- ❖ **Biyotransformasyonun Değişmesi**
- ❖ **Eliminasyonun Etkilenmesi**



İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

❖ Farmakokinetik Etkileşmeler

❖ Absorpsiyonun Değişimine Bağlı Etkileşmeler

- Bir ilaç etkileştiği diğer ilacın absorpsiyonunun artmasına veya azalmasına neden olabilir
- Bu tür etkileşmede önemli olan faktörler
 - pH'ın değişmesi
 - Mide boşalması ve barsak motilitesinin etkilenmesi
 - İlaçların fizikokimyasal olarak etkileşmesi

⚠ **Geniş spektrumlu antibiyotikler, digoxinin barsaktan absorpsiyonunu artırarak toksik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.**

⚠ **Greyfurt suyu barsak çeperinde enzimleri etkileyerek bazı ilaçların tedavi indekslerini **artırır veya azaltır****



İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

- ❖ Farmakokinetik etkileşmeler
- ❖ Dağılım Oranının Değişmesi
 - Bir ilaç diğer bir ilacın dağılım oranını etkileyerek toksik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir
 - ⚠ **Varfarin** (antikoagülan) alan hastaya **salisilat, sulfonamid** verilmesi, varfarinin serbest hale geçerek kanamaya sebep olması gibi.
 - ⚠ Albumin üzerinde bağlı olan bilirubin, **sulfonamid** kullanımı ile yenidoğanlarda **serbest bilirubini** artırarak **kernikterusa** (indirekt bilirubinin MSS'de sinir hücrelerinde birikerek onları zedelemesi) yol açabilir.
 - ⚠ **Aspirin**, valproik asitin proteinlere bağlanmasını azaltarak kandaki serbest **valproik asit** konsantrasyonunun yükselmesine ve toksisite gelişimine neden olur



İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

- ❖ Farmakokinetik etkileşmeler
- ❖ Biyotransformasyonun Değişmesi
 - Bir ilaç diğer bir ilacı metabolize eden enzimleri indükleyerek veya inhibe ederek toksik metabolitlerinin miktarının ya da ilacın kan konsantrasyonunun artmasına ve bunun sonucunda toksik etki gelişimine neden olabilir.
 - ⚠ Fluoksetin ve b-blokerler gibi CYP2D6 enzim inhibitörleri, imipramin ve desipramin gibi **trisiklik antidepressanların** konsantrasyonunu artırdığı ve toksik etkilerin açığa çıkmasına neden olduğu bilinmektedir
 - ⚠ R-verapamil CYP 3A enzimlerini inhibe eder ve **paklitakselin** (Antineoplastik) atılımını önemli oranda azaltarak hematolojik toksisitesinin artmasına yol açar
 - ⚠ Yukarıdaki mekanizmayla **İtrakonazol** (antifungal) de **vinkristinin** (Antineoplastik) nörotoksik etkisini artırır.



İlaç-İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojisi

- ❖ Farmakokinetik Etkileşmeler
- ❖ Eliminasyonun Etkilenmesi
 - Bir ilaç, diğer bir ilacın eliminasyonunu azaltarak ederek plazma düzeyinin yüksek kalmasına yol açabilir
 - ▲ Gut tedavisinde kullanılan bir ilaç olan **probenesid**; penisilinler, ketoprofen, indometasin, naproksen ve daha birçok ilacın böbreklerden atılımını inhibe ederek kan konsantrasyonlarının ve etkilerinin artmasına neden olur



İlaç-Hastalık Etkileşmelerinin Toksikolojisi

- ❖ Kalp Hastalıkları (karaciğer kan akımı)
- ❖ Akut myokard infarktüsü
 - ❖ Organofosfat zehirlenmesi hastalığın semptomlarına benzer etkiler ortaya çıkarır
- ❖ Akut viral infeksiyon?
 - ❖ Asetaminofen, ketokonazol
- ❖ Hipo- ya da hipertiroidizm?
 - ❖ Hipertroidide Amiodoran (iyot içerir) kullanılması tirotoksikoz yapabilir



İlaç-Besin Etkileşmelerinin Toksikolojisi

❖ Tetrasiklin, Pensilinler

- ❖ süt ve süt ürünleri gibi kalsiyumca zengin besinler ile birlikte alındığında, Asitli besinlerden dolayı artan mide asidi ilacın midedeki harabiyetini artırır

❖ Varfarin

- ❖ Brokoli, Ispanak gibi K-vitamini içeren besinler antikoagülanların etkisini azaltır

❖ Verapamil (Ca Kanal Blokeri), Diazepam (benzodiazepin)

- ❖ Greyfurt Suyu farmakodinamik etkiyi artırmaktadır



İlaç-Alkol Etkileşmelerinin Toksikolojisi



- ❖ Alkolün pekçok ilaç üzerinde çeşitli etkileri görülür
- ❖ Sindirim işlevini yavaşlatıcı dolayısıyla da, midenin barsaklara boşalma süresinde uzatıcı etkisi vardır
 - ❖ ilacın emiliminde gecikme veya hızlanma
- ❖ Vücuda alınan alkolün hemen hemen tamamı karaciğer tarafından elimine edilir
- ❖ Karaciğer vücuda aynı anda alınan maddelerin içinde ilk önceliği alkole verir.
 - ❖ Diğer alınan ilacın vücutta kalış süresinin uzamasına ve etkisinin potansiyalize olmasına
 - ❖ Midede alkolle bozulmasına kadar pekçok şeye neden olabilir



İlaç-Alkol Etkileşmelerinin Toksikolojisi



- ❖ **Alkol**; insulinin hipoglisemik etkisini arttırırarak kan şekerinin şiddetli bir şekilde düşmesine neden olur.
- ❖ **Alkol** bir santral sinir sistemi depresanı olduğu için **barbituratlar, analjezikler, antihistaminikler, sedatifler** ile solunum depresyonu (durması)
- ❖ **Alkole** birlikte **salisilatların** kullanımı mide kanaması olasılığını arttırmaktadır



İlaç-Bitkisel Ürün Etkileşmelerinin Toksikolojisi

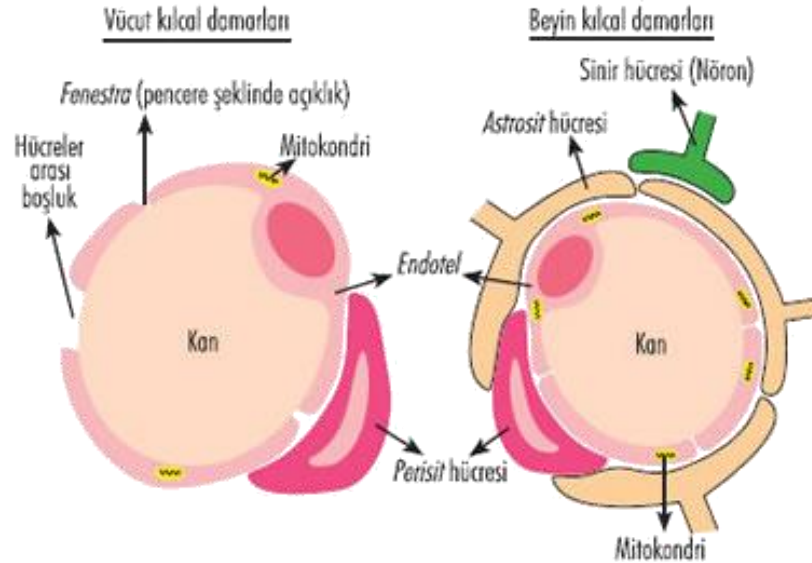
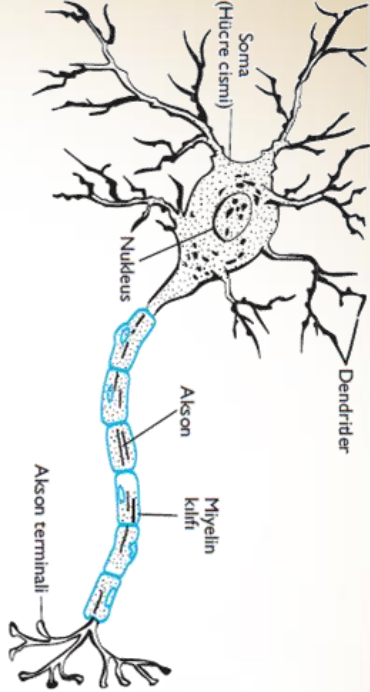
- ❖ Bitkisel ürünlerin kişinin kullandığı ilaçlarla etkileşmesi sonucu
 - ❖ ilacın farmakokinetik / farmakodinamik özelliklerini değiştirebileceği,
 - ❖ enzim indüksiyonu veya inhibisyonu sonucu istenmeyen zararlı etkilere yol açabileceği dikkate alınmalıdır
- ❖ **St. John's wort (Sarı kantaron)**
 - ❖ Antidepresan ilaçlar ile etkileşim sonucu artmış serotonin sendromu, hipertansiyon
 - ❖ Siklosporin, digoksin, indinavir, sertralin, paroksetin, oral kontraseptifler, kemoterapotik ilaçlar
- ❖ **Garlic (Sarımsak)**
 - ❖ Parasetamol ve Varfarin ile kullanıldığında, etkisini artırması sonucu kanama gözlenir
- ❖ **Ginkgo ve Ginseng**
 - ❖ Enzim inhibisyonu nedeni ile kemoterapi ilaçlarının etkisinin azalmasına neden olmaktadır



Sistemik Toksikoloji

Sinir Sistemini Etkileyen Toksik Maddeler (Nörotoksinler)

- Norotoksikoloji, sinir sisteminin toksik hasarı sonucu ortaya çıkan hastalıklar açısından son yıllarda çok önem kazanmıştır
- Sinir sistemi, endokrin sistemle birlikte organların fonksiyonlarını kontrol eder.
- **Kan-Beyin Engeli:** Merkezi sinir sistemi, kan-beyin engeli ile toksik maddelere karşı korunmaktadır



Sistemik Toksikoloji

Sinir Sistemini Etkileyen Toksik Maddeler (Nörotoksinler)

- Bazı maddeler kan-beyin engelini aşabilir: anestezikler, analjezikler, çocuklarda organik kurşun bileşikleri
- **Kan-beyin engelinin** permeabilitesi (geçirgenliği) bazı etkenlerle değişebilir.
 - Yaş
 - Bazı toksik maddeler;
 - alkoller, kobra zehiri (*venom*), ağır metaller, çözücü maddeler



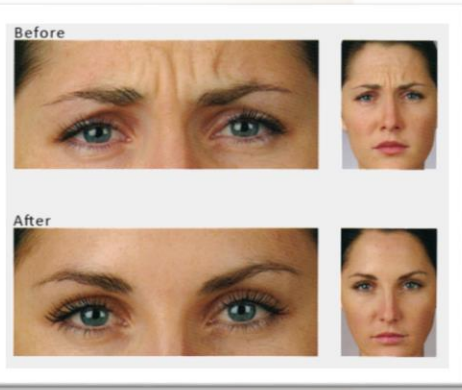


Sistemik Toksikoloji

Norotoksinlerin Sınıflandırılması



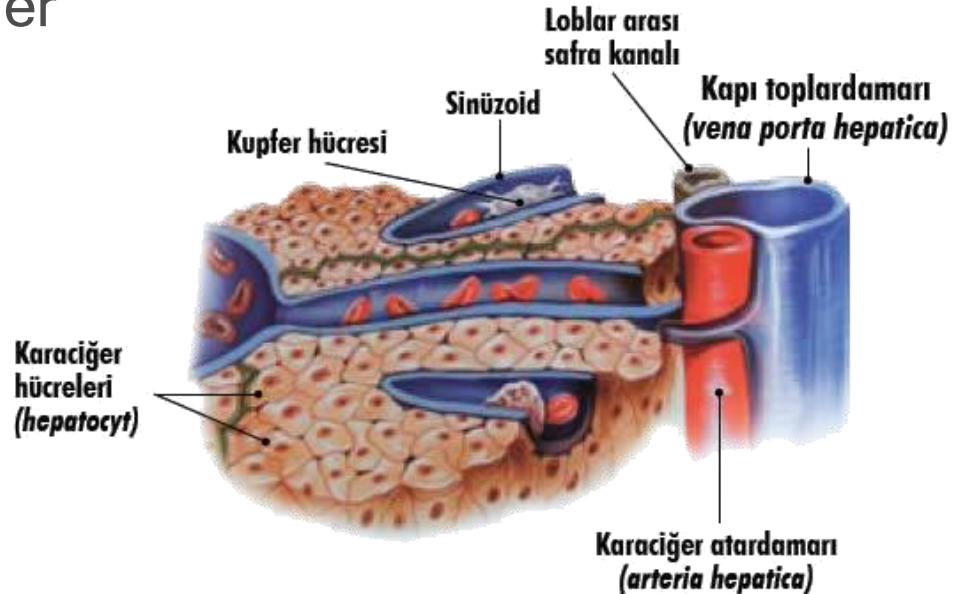
- Norotoksinler, sinir sisteminde
 - A. Protein sentezini etkileyerek
 - A. Amanita türü mantarlar, RNA polimerazi inhibe ederek beyin hücresi ölümüne neden olurlar
 - B. Sinir aksonları boyunca elektrik impulslarının dağılımını bozarak
 - A. Tetrodotoksin (tetrodotoxin), balon balığının karaciğerinde bulunur, iskelet kası felcine neden olur (sodyum kanallarını bloke eder)
 - C. Nörotransmitter (sinir iletimi) aktiviteyi bozarak
 - A. Örneğin botulinum toksini (botoks), kasın sinir yokmuş gibi felç olmasına neden olur (asetilkolinin serebest hale geçmesini engeller)
 - D. Miyelin kılıfını bozarak etkilerini gösterirler
 - A. İsoniazid ve kurşun miyeline hasar veren toksik maddelerdir



Sistemik Toksikoloji

Karacięeri Etkileyen Toksik Maddeler (Hepatotoksinler)

- ❖ Karaciğer kimyasal maddelere karşı çok duyarlıdır
- ❖ Yabancı kimyasal maddelerin biyotransformasyona uğradığı başlıca yer karaciğerdir
- ❖ “**Hepatik sinüzoid**”ler denilen ve portal ve hepatik arterleri baęlayan bořluklardan akan kanla hepatik hücreler beslenir
- ❖ Ksenobiyotiklerin aktivasyonu ile oluşan birçok aktif metabolitler burada hepatotoksik maddelere dönüşürler



Sistemik Toksikoloji

Toksisiteye Bağlı Olarak Karaciğerde Gelişen Bozukluklar

❖ Karaciğer Yağlanması (Steatozis):

➤ Alkol, Tetrasiklinler

➤ Karaciğerde yağ sentezinin aşırı olması veya lipidlerin kana salımının yetersiz olmasına neden olur

• **Karaciğer Nekrozu:** Biyotransformasyon sonucunda oluşan reaktif metabolitlerin hücrelerdeki

➤ membran bozunması,

➤ protein sentezinin bozulması

➤ sodyum, potasyum veya kalsiyum homeostazının bozulması



Sistemik Toksikoloji

Toksisiteye Bağlı Olarak Karaciğerde Gelişen Bozukluklar

- **Kolestaz:** Karaciğerdeki safra akışının bloke olması durumudur
 - Antidepresanlar ve hormonlar kolestaz gelişimine neden olabilir
 - Eritromisin estolate
- ❖ **Siroz:** Kronik olarak karaciğerin çeşitli bölümlerinde fibröz doku ve kollajen birikimine bağlı olarak gelişen bir hastalıktır.
 - ❖ neden olan kimyasal maddelere en iyi örnek etil alkoldür.
- ❖ **Karsinogenezis:** Karaciğer kanseri
 - Vinil klorür ise karaciğer kanserine neden olan sentetik bir bileşiktir



Sistemik Toksikoloji

Böbrekleri Etkileyen Toksik Maddeler (Nefrotoksinler)

- ❖ Kimyasal maddeler, böbrekte biyokimyasal özelliklerine bağlı olarak hücre ölümüne ve böylece nekroza neden olabilirler.
- ❖ Plazmanın 1/3'i böbrekte süzülmekte, bunun %98-99'u ise reabsorbe olmaktadır
- ❖ ilaç ve yabancı kimyasal maddeler tubuluslerde toplanarak toksik etki gösterebilirler.
- ❖ Plazmada toksik olmayan bir madde böbrege zarar verebilir



Sistemik Toksikoloji

Böbrekleri Etkileyen Toksik Maddeler (Nefrotoksinler)

- ❖ İlaçlar ve diğer nefrotoksik maddelerin böbrekte oluşturduğu toksik etki mekanizmaları
 - ❖ Direkt olarak hücre veya hücre organellerinin fonksiyonlarının bozulması
 - ❖ Reaktif ara ürünlerin oluşumu ve oksidatif stresin artması
 - ❖ Glukoz gibi endojen substratların normal değerlerinin bozulması
 - ❖ Renal hemodinaminin bozulması
 - ❖ İmmün mekanizmalar aracılıklı nefrotoksisite
 - ❖ Karsinojenik mekanizmalar



Sistemik Toksikoloji

Böbreklerde toksisiteye neden olan bazı maddeler

❖ İlaçlar

❖ Aminoglikozit antibiyotikler, vankomisin

❖ Digoksin,

❖ Asetilsalisilik asit, asetaminofen, NSAİ ilaçlar

❖ Zehir

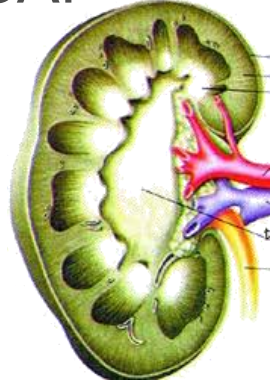
❖ Mantar toksinleri, yılan zehiri

❖ Kimyasal maddeler

❖ Ağır metaller (Kurşun, kadmiyum, civa) gaz yağı

❖ Endojen maddeler

❖ Hemoglobin



Sistemik Toksikoloji

Solunum Sistemini Etkileyen Toksik Maddeler

- ❖ **Direkt Toksikite:** Solunum havasında bulunan birçok gaz, buhar veya aerosol yapılı madde solunum sisteminin alt bölümlerine kadar geçerek direkt toksik etki gösterir

- ❖ hidroklorik asit ve diğer birçok oksidan gaz veya tozlar


- **Metabolik Aktivasyon:** Kimyasal maddeler akciğerlerde bulunan biyotransformasyon enzimleri tarafından toksik metabolitlerine dönüştürülerek

- **İmmün Aracılıklı Toksikite:** Özellikle gaz halindeki maddeler inhale edildiğinde immün sistemi uyararak akciğerde anafilaksi ve diğer tiplerde immün reaksiyon gelişimine yol açar.



Sistemik Toksikoloji

Solunum sisteminde toksisiteye neden olan maddeler



İrritanlar (Ödem yapanlar): kronik oksürük, bronşit yaparlar	<ul style="list-style-type: none">• <u>Amonyak</u>, klor
Amfizem yapanlar (hücre harabiyeti):	<ul style="list-style-type: none">• Ozon, <u>kadmiyum oksit</u>
Allerjenler: bronkokonstriksiyona neden olurlar	<ul style="list-style-type: none">• <u>mantar sporları</u>, pamuk tozu
Fibroz yapanlar:	<ul style="list-style-type: none">• <u>Asbest</u> (Silikat lifi), komür tozları
Karsinojenler:	<ul style="list-style-type: none">• <u>Asbest</u>, sigara dumanı



Sistemik Toksikoloji

Kalp-Damar Sistemini Etkileyen Toksik Maddeler

- Kalp ve damarlar toksik bileşiklerin zararlı etkilerine oldukça duyarlıdır
- Bu sistemin toksik maddelerden zarar görmesi **tüm vücut** sistemlerinde olumsuz etkilerin gelişmesine yol açabilir



Sistemik Toksikoloji

Kalp-Damar Sistemini Etkileyen Toksik Maddeler

- **Kardiyotoksisite Gelişim Mekanizmaları**
- **Biyokimyasal Mekanizmalar:** Kimyasal maddeler enzim sistemlerini inhibe edip mitokondriyal enerji oluşum mekanizmalarını bozarak kardiyotoksisite gelişimine neden olabilir.
- **Direkt Hücre Hasarı:** Kimyasal maddeler miyositleri direkt olarak etkileyip (yapısal bozukluk) kardiyotoksisite gelişimine neden olabilir



Sistemik Toksikoloji

Kalp-Damar Sistemini Etkileyen Toksik Maddeler

- Bazı Önemli Kardiyotoksik Maddeler
- Aritmi yapan maddeler:
 - Digitalis glikozitleri, anestezipler
- Nekrotizan kardiyotoksinler:
 - Vazoaktif aminler (katekolaminler)
- Kontraktil toksinler:
 - alkol, kobalt



Sistemik Toksikoloji

Kandaki Toksik Etkiler (Hematotoksik)

- **Hematotoksisite**, kan hücreleri (eritrositler, lokositler ve trombositler) ve kan hücreleri ile ilgili olan kemik iliği, dalak, lenf nodülleri ve retiküloendotelyal dokunun hücrelerini içeren toksisiteyi konu alır.
- **Kanda Toksik Etki Gösteren Bazı Önemli ilaç ve Kimyasal Maddeler**
 - **Kan diskrazisi yapanlar:** kan şekilli elemanlardaki bozukluk
 - Kurşun, Naftalin
 - **Aglütininler (kümleştiriciler)**
 - Venomlar, Zehirli mantarlar
 - **MetHb'emi yapanlar:** dokulara oksijen gitmeyi önleyen
 - Organik nitratlar
 - **Hemolizinler (Hemolitik anemi yapanlar):** alyuvarları parçalar
 - Venomlar, Vitamin K
 - **Anemik hipoksi yapanlar:** Fonksiyonel hemoglobin(Hb) içeriğinde azalma
 - CO (karbon monoksit)



Sistemik Toksikoloji

Endokrin Sisteme Toksik Etkiler

- Hipofiz, tiroid bezi, paratiroid bezi, böbreküstü bezi, ovaryum, testisler ve timus gibi organlar hipotalamustan aldıkları uyarılar doğrultusunda hormon salgılayan diğer endokrin organlardır

□ Tiroid Toksisitesi Gelişim Mekanizmaları

- Toksik maddeler tiroid hormonlarının sentezini inhibe edebilir,
- Tiroid hormonlarının periferik metabolizasyonunu bozabilir
- Tiroid bezinde kanser gelişimini indükleyebilir.

• Tiroid Bezi Üzerine Direkt Toksik Etki

Tiroid hormon salınımını inhibisyonu

• Aşırı iyot, lityum

Tiroid hormon sentezinin inhibisyonu

• Tiyosiyanat



Sistemik Toksikoloji

Endokrin Sisteme Toksik Etkiler

❑ Pankreas Toksisitesi Gelişim Mekanizmaları

- Kimyasal maddeler pankreastaki alfa ve beta hücrelerini tahrip ederek,
- insülin sentezini ve sekresyonunu inhibe ederek
- inflamatuvar mekanizmalarla pankreatotoksik etki gösterir

Hiperglisemi yapanlar

- Streptozotosin
- beta hücrelerinin nekrozuna neden olur

Hipoglisemi yapanlar

- Aspirin
- glukagon sekresyonunu azaltarak

Pankreatite neden olanlar

- Tetrasiklinler
- pankreasta inflamasyon



Sistemik Toksikoloji

Endokrin Sisteme Toksik Etkiler

- ❑ Adrenal Bez Toksisitesi
- ❑ Adrenal bezler böbrek üstlerinde yerleşmiştir.
 - ❑ Korteks ve medulla
 - ❑ aldosteron, kortizol ve androjenik hormonlar salgılanır
- ❑ Adrenal Bez Toksisitesi Gelişim Mekanizmaları
 - ❑ Kimyasal maddeler direkt ya da indirekt etkiyle yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olur

Hiperadrenalizm
(Cushing sendromu):

- Ketokonazol
- Danazol
- adrenal bez fonksiyonlarının artması

Hipoadrenalizm
(Addison hastalığı):

- Karbontetraklorür
- adrenal kortekste nekroz



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı

Gebelikte

- ❑ İlaçlar ve yabancı maddeler fetusa kan dolaşımı ile ulaşabilirler
- ❑ Fetus gelişmekte olan organizma olduğundan yabancı bileşiklere fazla duyarlıdır
- ❑ Ufak moleküllü ve lipofilik bileşikler plasentayı kolay aşarlar
 - ❑ Plasentayı geçen tüm ilaçlar teratojenik etki göstermezler
 - ❑ Gebeliğin ilk 3 ayında kullanılan ilaçlar bebekte yapısal bozukluklar yapabilir
- ❑ Ayrıca
 - ❑ X ışınları
 - ❑ Kızamıkçık virüsü
 - ❑ Liposakkarid salgılayan bazı bakterilerFötusta yapısal bozukluklara neden olurlar



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı Gebelikte

Kategori	Tanım
A	Gebelerde yapılan yeterli ve kontrollü çalışmalarda hiçbir risk belirtisi saptanmamıştır
B	Hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüs üzerinde hiçbir risk belirtisi göstermemekle birlikte, gebe kadınlarda yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır Veya Hayvanlarda yapılan çalışmalarda bazı istenmeyen etkiler gözlenmişken, gebe kadınlarda yapılan yeterli sayıda ve kontrollü çalışmalarda hiçbir risk etkisi saptanmamıştır
C	Hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüs üzerine bazı istenmeyen etkiler ortaya koymakla birlikte, insanlar üzerinde yapılan yeterli çalışma yoktur. İlacın gebe kadınlarda kullanımı ile elde edilecek yarar, potansiyel risklerine rağmen, ön planda tutulabilir Veya Hayvanlarda yapılmış üreme çalışmaları veya insanlar üzerinde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır
D	İnsanlarda fetal risk oluşturduğuna dair kanıtlar bulunmasına karşın, gebe kadınlarda ilacın kullanımı ile elde edilecek yarar, potansiyel risklerine rağmen ön planda tutulabilir.
X	İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, fetal anomaliler veya fetal risk olasılığını göstermiştir. Gebe kadınlarda ilacın kullanımı durumunda ortaya çıkacak risk, ilacın sağlayacağı yarıardan fazladır. Bu gruptaki ilaçlar hamilelerde kontraindikedir.



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı

Gebelikte

- ❑ Gebelikte Keyif Verici Maddelerin Kullanımı
- ❑ Sigara
 - ❑ Sigara dumanı nikotin, katran, karbonmonoksit ve siyanür gibi zararlı bileşenleri olan kompleks bir yapıya sahiptir.
 - ❑ Fetüse yeterli oranda oksijen ve besin ulaşmasını önler
 - ❑ Bebek henüz doğuma hazır hale gelmeden plasentanın uterus duvarından ayrılmasına yol açar



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı

Gebelikte

- Gebelikte Keyif Verici Maddelerin Kullanımı
- Alkol
 - Hamilelikte alkol kullanımı fetal alkol sendromuna (FAS) neden olur.
 - Gelişim yavaşlığı
 - Titreme
 - Meme emmeme
 - Dikkat azlığı
- Kafein
- Esrar
- Kokain
- Opioidler
- Amfetaminler



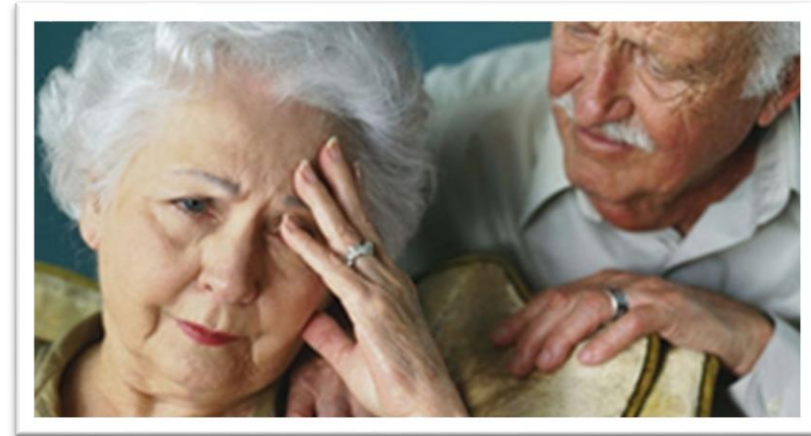
Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı Yaşlılarda

- ❑ Yaşlılar zehirlenme olgularının oldukça küçük bir bölümünü oluşturur
 - ❑ yaşlılardaki zehirlenmelerin mortalitesi yüksektir
 - ❑ 60 yaş üstü zehirlenme oranı %3.8, ölüm oranı %23
- ❑ Yaşlılarda ilaç zehirlenmesinin teşhisinde yaşanan eksikliklerin nedenleri:
 - ❑ Yaşlılardaki farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler tedavi dozunda bile zehirlenmelere neden olabilir
 - ❑ Zehirlenmenin bulguları atipik olabilir
 - ❑ İlaç aşırı dozları nörolojik bulgulara neden olur ki, sıklıkla serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalık tanısı konur
 - ❑ Yaşlılarda ilaç zehirlenmesinin başvurusu geç olabilir
 - ❑ Uzun yarı ömürlü ilaçlar sabit düzeye hemen ulaşamaz ve ilaç başladıktan günler sonra pik değerine ulaşabilir. Örn: flurazepam



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı Yaşlılarda

- ❑ Yaşlılarda en sık zehirlenmeye neden olan ilaçlar:
 - Analjezikler
 - Antikolinergikler
 - Antikoagülanlar
 - Antidepresanlar
 - Antipsikotikler
 - Kardiyovasküler ilaçlar
 - Magnezyum içeren antasidler/laksatifler
 - Sedatif-hipnotikler
 - Teofilin



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı Yaşlılarda

Yaşa bağlı farmakokinetik değişiklikleri yaşlılarda görmek mümkündür

- Böbrek fonksiyonlarda azalma**
 - Glomerüler filtrasyon hızında azalma
 - Böbrek kan akımında azalma
 - Tübüler sekresyonda azalma
- Karaciğer fonksiyonlarında azalma**
 - Karaciğer boyutunda küçülme
 - Karaciğer kan akımında azalama - ilaçların atılımında azalma
 - Oksidayonda azalama
- Yaşa bağlı vücut yağ oranının değişmesi**
- Hücre içi sıvının azalması**
- Kas kitlesinde azalma**
- Albumin düzeyinin akut veya kronik hastalıklarda düşmesi**



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı Yaşlılarda

- Tedavi ve zehir dozu oranı yakın olan ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma varlığında potansiyel birikime neden olan ilaçlar:
 - Antimikrobiyal ilaçlar
 - Digoksin
 - Salisilatlar
 - Lityum
- Biyoakümülyasyonu karaciğer fonksiyonlarına bağlı olan ilaçlar
 - Lidokain
 - Morfin
 - Nifedipin
 - Propranolol



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı Yaşlılarda

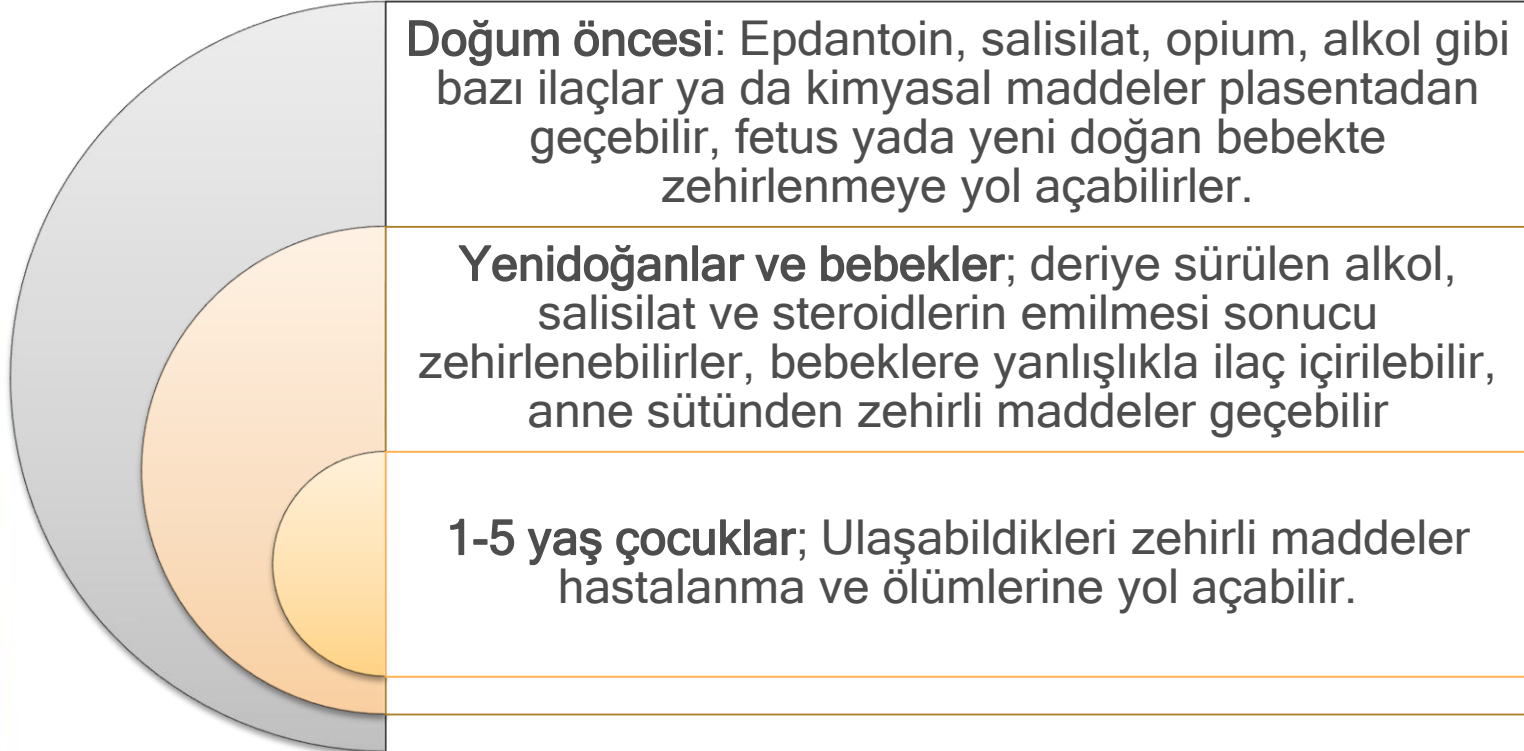
- ❑ İstenmeyen İlaç Etkileri İçin Risk Faktörleri
 - Yaşlılar daha çok sayıda ilaç kullanırlar, komplike ilaç tedavileri tıbbi hataların artmasına neden olur
 - Hekimin, hastanın yaşını dikkate almaması ve böbrek fonksiyonlarını dikkate almaması en sık yapılan hatalardır
 - İlaçların yarılanma ömrü bilinmelidir
 - İlacın yüksek riskli olduğu durumlar biliniyorsa yaşlılarda dikkatle kullanılmalıdır
 - Örn., benoksaprofen, uzun etkili NSAİ ilaç, yaşlılarda kolestatik sarılığa bağlı ölüme yol açmıştır
 - Yaşlılarda ilaç etkileşmesine bağlı istenmeyen etkiler ortaya çıkmaktadır.
 - Örn: digoksin, warfarin ve diüretiklerdir
 - Bitkisel ilaçlarla birlikte kullanılan ilaçların etkileşimi



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Toksikoloji

Çocuklarda:

- ❖ Zehirlenmeler her yaşta görülmekle birlikte özellikle bir çocuk sağlığı sorunudur
 - ❖ Acil polikliniklere başvuran olguların % 50-70'i çocuk zehirlenmeleri
 - ❖ Çocukların başına gelen kazalar arasında ise zehirlenmeler 2. sıradadır
 - ❖ Çocukluk çağında zehirlenmeler özellikle; 5 yaştan küçüklerde görülmektedir



Riskli/Fizyolojik Dönemlerde Güvenli İlaç Kullanımı

Çocuklarda:

- ❖ Küçük Çocuklarda (<10 Kg) Bir Tableti/Çay Kaşığı Bile Öldürücü Olabilen İlaçlar
 - Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, imipramin, desipramin)
 - Antipsikotikler (loksapin, tiyoridazin, klorpromazin)
 - Antiaritmikler (kinidin, dizopramid)
 - Kalsiyum kanal blokörleri (nifedipin, verapamil, diltiazem)
 - Beta blokörler (propranolol)
 - Opiyatlar (kodein, hidrokodein, metadon, morfin)
 - Ağızdan alınan antidiyabetikler (klorpropamid, glibenklamid, glipizid)



NBC-R (Nükleer-Biyolojik-Kimyasal-Radyasyon) Silahları

- Çok sayıda insan, hayvan ve bitkiyi öldüren veya olumsuz etkileyen, doğayı tahrip eden, devlet mekanizması üzerinde güvensizlik duygusu uyandıran silahlara “Kitle İmha Silahları” (KİS) denir
- **NÜKLEER SİLAHLAR**
- Atomun parçalanması ile radyasyon, ısı ve basınç etkisi yapan silahlardır
- Nükleer Silahlar;
 - Çok parlak bir ışık
 - Ses
 - Patlama etkisi ile oluşan çok güçlü basınç-darbe(blast)
 - Yakındaki yapıların yıkılması
 - Radyasyon ve radyoaktif serpinti



NBC-R (Nükleer-Biyolojik-Kimyasal-Radyasyon) Silahları

- Çok sayıda insan, hayvan ve bitkiyi öldüren veya olumsuz etkileyen, doğayı tahrip eden, devlet mekanizması üzerinde güvensizlik duygusu uyandıran silahlara “Kitle İmha Silahları” (KİS) denir

NÜKLEER SİLAHLAR

Atomun parçalanması ile radyasyon, ısı ve basınç etkisi yapan silahlardır

Nükleer Silahlar;

- Çok parlak bir ışık → körlük
- Ses → sağırılık
- Patlama etkisi ile oluşan çok güçlü basınç-darbe (blast) → yaralanma ve iç organ hasarı
- Yakındaki yapıların yıkılması
- Radyasyon ve radyoaktif serpinti → yanık, kusma, ölüm

1945 yılında Japonya'ya atılan iki atom bombasının enerjisi kaba olarak 20.000 tonluk veya 20 kilotonluk TNT'ye eşit



NBC-R (Nükleer-Biyolojik-Kimyasal-Radyasyon) Silahları

- **Radyasyon** ; Doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararlı yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjilerdir.
- Radyasyon yaralanmasının bazı muhtemel geç etkileri şunlardır:
 - Beklenen yaşam süresinin kısalması
 - Kanser gelişimi
 - Lösemi (4-10 yıl)
 - Solid Tümörler (20-40 yıl)
 - Katarakt oluşumu
 - Kronik radyodermatit
 - İnfertilite, sterilite
 - Hızlı yaşlanma
 - Genetik mutasyonlardır



NBC-R (Nükleer-Biyolojik-Kimyasal-Radyasyon) Silahları

- KİMYASAL SİLAHLAR
- İster gaz, ister sıvı veya katı olsun, insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde direkt zehir etkisi yaratmak için kullanılan kimyasal maddelere **kimyasal savaş ajanı** denir.
- Kimyasal Silahların Çeşitleri
 - 1. Sinir Gazları, (Soman, Tabun, Sarin, VX)
 - 2. Yakıcı Gazlar, (Hardal, Mustard, Levicid)
 - 3. Akciğer iritanları,
 - 4. Sistemik etkililer,
 - 5. Psikokimyasal etkililer,
 - 6. Kargaşa kontrol gazları, (Göz yaşartıcı g.)
 - 7. Bitki öldürücüler





NBC-R (Nükleer-Biyolojik-Kimyasal-Radyasyon) Silahları

Sinir Gazları, (Soman, Tabun, Sarin, VX)

- **Etkileri:** Miyozis (göz bebeği daralması), kusma, ishal, solunum felci, boğulma şeklinde ölüm
- **Tedavi:** Atropin, Diazepam

Yakıcı Gazlar, (Hardal, Mustard, Levicid)

- **Etkileri:** Deride kızarıklık, öksürük, sık soluma, ölüm
- **Tedavi:** Solunum destek tedavisi, levisit için BAL

Akciğer iritanları (fosgen ve klorlu bileşikler)

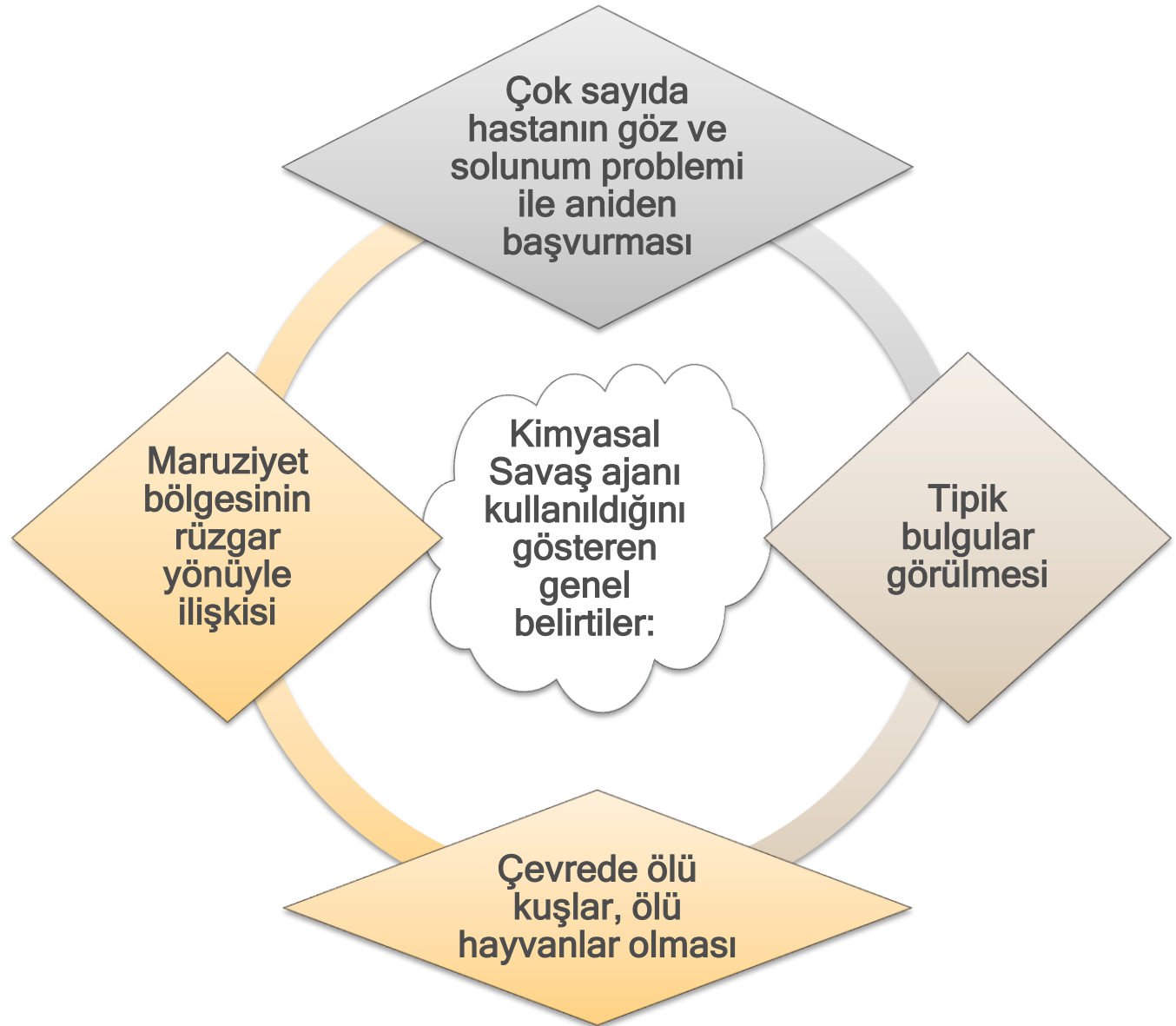
- **Etkileri:** Kesik kesik soluma, öksürük, ölüm
- **Tedavi:** Solunum destek tedavisi

Kargaşa kontrol gazları, (Göz yaşartıcı g.)

- **Etkileri:** Gözlerde ve solunum yollarında yanma, sık sık soluk alıp verme, fotofobi
- **Arındırma:** Gözler ovuşturulmadan soğuk su ile yıkanır



NBC-R (Nükleer-Biyolojik-Kimyasal-Radyasyon) Silahları



NBC-R (Nükleer-Biyolojik-Kimyasal-Radyasyon) Silahları

- Biyolojik savaş ajanları
 - Şarbon=Anthrax (*Bacillus anthracis*)
 - Öldürücülüğü yüksek, bulaşma yok, aşısı var
 - Botulizm (*Clostridium botulinum toxin*)
 - Öldürücülüğü yüksek, bulaşma yok, tedavisi var, aşısı yok
 - Veba (*Yersinia pestis*)
 - Ölüdürülüğü yüksek, bulaşma yüksek, aşısı yok
 - Çiçek (variola major)
 - Ölüdürülüğü yüksek, bulaşma yüksek, var (tartışmalı)
 - Tavşan ateşi=Tularemia (*Francisella tularensis*)
 - Öldürücülüğü orta, bulaşma var, aşısı var
 - Viral hemorajik ateş (Ebola gibi Filovirüsler, Lassa ve Junin gibi Arenavirüsler)
 - Ölüdürücülük değişken, bulaşma orta, aşısı yok



NBC-R (Nükleer-Biyolojik-Kimyasal-Radyasyon) Silahları

- **Dekontaminasyon:** Kimyasalı ortadan kaldırmak veya vücut yüzeyindeki düzeyini azaltmak veya risk olmayacak şekilde ortamdaki miktarını düşürme sürecidir

Tablo 1: Avrupa, Akdeniz ve Orta Doğu Ülkeleri ve NBC silah durumları

Ülkeler	Şu anda var			Geliştiriyor			Olası			Eskiden sahipti		
	N	B	C	N	B	C	N	B	C	N	B	C
İngiltere	√										√	√
Fransa	√	√										
Almanya			√								√	√
İtalya									√			
İsveç											√	
İsviçre											√	
Rusya	√	√	√									
İran	√	√	√									
İrak		√	√								√	
Suriye			√		√							
Mısır		√	√									
Libya			√	√		√						
İsrail	√	√	√									



NBC-R (Nükleer-Biyolojik-Kimyasal-Radyasyon) Silahları

- ❑ Biyoteknolojik biyoterörizmden ve multifaktöriyel problemlerden korunmak için 6 konu çok iyi anlaşılmalıdır:
 - ✓ İnsan genomu
 - ✓ İmmun sistemi arttırma yolları
 - ✓ Viral ve bakteriyal genomlar
 - ✓ Hızlı/doğru bio-ajan tespiti, tanımlayıcı teknik ve bilgi sahibi personel ve iyi donanımlı ekipman
 - ✓ Yeni aşılar
 - ✓ Yeni antibiyotikler ve antiviral ilaçlar



ETİKETLERDE KULLANILAN BİLGİ İŞARETLERDEN BAZILARI

Fiziksel Etkiler



Patlayıcı
E



Oksitleyici
O



Alevlenir
F

Sağlığa Olan Etkiler



Toksik
T



Korozif
C



Tahriş Edici Zararlı
Xi Xn

Çevreye Olan Etkiler



Çevreye
Zararlı
N



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

AKREP SOKMASI

- Türkiye'de bulunan 12 adet akrep türünden en sık rastlanana Mesobuthus gibbosus türüdür ve tüm bölgelerde özellikle İç Anadolu ile Ege Bölgesi'nde yaygındır. Çoğunlukla sarımsı kahverengi renkte ve yaklaşık 6-7 cm uzunluktadır (Resim 1)
- Androctonus crassicauda, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin egemen türüdür (Resim 2). Türkiye'de bulunan diğer türlere göre iri yapılı (9-10 cm) olan bu koyu kahverengi ya da siyah renkli akrepler, insanlar için en tehlikeli türler arasında yer almaktadır



Resim 1. *Mesobuthus gibbosus*



Resim 2. *Androctonus crassicauda*

Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

AKREP SOKMASI

❑ Toksik Etki Mekanizması

- Zehirlenme belirti ve bulgularından akrep venomunun yapısındaki sindirim enzimleri ve nörotoksinler sorumludur. Nörotoksinler sodyum ve potasyum kanal akımını değiştirerek sinir kas kavşağı ve otonom sinir sisteminin aşırı uyarılmasına neden olur.

❑ Toksik Doz

- Akrebin zehir kesesinin dolu ya da boş olmasına göre enjekte edilen venom miktarı değişkendir. Her sokma zehirlenme ile sonuçlanmayabilir.

❑ Tedavi

- **Acil ve Destekleyici Tedavi**
- Gerekiyorsa temel ve ileri yaşam desteği verilir
- Konvülsiyon varsa diazepam verilir.
- Hipertansiyonda yetişkinlerde benzodiazepinlerle sedasyon yararlıdır. Taşikardi yoksa, nitroprussid ya da nitrogliserin verilir. Taşikardiyle birlikteyse, esmolol verilir.
- Kardiyojenik şok ve akciğer ödeminin tedavisinde dobutamin verilir.
- Ağrıyı azaltmak için opioid türevleri verilir



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

AKREP SOKMASI

❑ Özgül Antidot ve İlaç

- Akrep antivenomunun etkinliği tartışmalıdır.
- Sistemik belirti ve bulgular gözleendiğinde antivenom uygulanabilir.
- Antivenom, at serumu kaynaklı olması nedeniyle anafilaksi ve serum hastalığına neden olabilir

❑ Arındırma

- Sokulan yer su ve sabun ile yıkanır.
- Tetanoz profilaksisi yapılır.
- Ağrıyı azaltmak için yara üzerine kısa süreli buz ya da soğuk uygulanır.

❑ Korunma

- Ayakkabılar ve elbiseler silkelendikten sonra giyilmeli
- Çıplak ayakla dolaşılmamalı
- Yataklar yatmadan önce kontrol edilmeli
- Taşlar elle kaldırılmamalı
- Evlerin sıvaları iyi yapılmalı ve evin bol güneş alması sağlanmalıdır



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

ARI SOKMASI

- Hymenoptera grubundan bal arısı, eşek arısı, sarıca arı ve yaban arısı sokmasıyla oluşur.
- ❑ **Toksik Etki Mekanizması**
 - Arı venomu (zehiri)
 - peptidler
 - enzim etkisi olmayan proteinler
 - enzimler
 - vazoaktif aminler (histamin ve serotonin) içerir
- ❑ **Toksik Miktar**
 - İmmünolojik toksik yanıt bireysel duyarlılığa göre değişir.
 - Bağışıklık sisteminin duyarlı olduğu dönemde ya da bireysel genetik yapı farklılığı nedeniyle **tek bir arının** sokması bile ölüme neden olabilir.
 - İmmünolojik olmayan ciddi toksik etkiler 150'den fazla bal arısı ya da 20'den fazla eşek arısı sokmasından sonra ortaya çıkar.



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

ARI SOKMASI

❖ Belirti ve Bulgular

❑ Aşırı duyarlılık belirtileri:

- Hafif (baş ağrısı, ateş, halsizlik, kızarıklık, eklem ağrısı)
- Orta dereceli (baş dönmesi, karın ağrısı, bulantı, kusma, hırıltılı solunum, sokulan yerin şişmesi)
- Şiddetli (nefes almada zorlanma, kasılma, konuşma yeteneğinde ve duyuda zayıflama) belirtiler görülebilir.
- Kan basıncı düşmesi, bilinç kaybı ve solunum gücünü kötüye gidiş işaretleridir.

❑ İmmünolojik olmayan toksik belirtiler:

- Ödem, kusma, ishal, baş ağrısı, hipotansiyon, konvülsiyon, koma, böbrek yetmezliği çok sayıda arının sokması sonucu oluşur.
- Geç belirtiler hemoliz (eritrosit yıkımı), pıhtılaşma bozuklukları, karaciğer yetmezliği ve yaygın damariçi (DIC) pıhtılaşmadır.



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

ARI SOKMASI

- **Tedavi**
 - ❑ **Acil ve Destekleyici Tedavi**
 - Gerekiyorsa temel ve ileri yaşam desteği verilir
 - Arının soktuğu bölgeye buz uygulanması şişmeyi azaltır ve venomun emilimini geciktirir.
 - **Hidrokortizon** içeren merhemler deride lezyon oluşumunu engeller
 - Hafif, orta dereceli alerjik belirtiler varsa **antihistaminik** uygulanır.
 - Anafilaksi varsa; **adrenalin**
 - Bronkospazm varsa **beta-2 agonisti** bronkodilatörler (Salbutamol)
 - ❑ **Özgül Antidot ve İlaç**
 - Yoktur
 - ❑ **Arındırma**
 - Sokulan bölge bol su ve sabunla yıkanır, antiseptik bir madde sürülerek enfeksiyon riski azaltılır
 - Arı iğnesi cımbız yardımıyla çıkarılır.
 - Tetanoz profilaksisi yapılır.



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

ÖRÜMCEK ISIRIĞI

- Örümcek ısırığı sıcak aylarda daha sık görülür. Örümceğin en zehirli türleri “Karadul Örümceği” ve “Kahverengi Örümcek”tir. Venomları (zehirleri) çok güçlüdür.
- ❑ **Toksik Etki Mekanizması**
 - Karadul örümceğinin venomu nörotoksiktir.
 - Sinir kas kavşağında ve postgangliyonik noradrenerjik sinapslarda kalsiyum kanallarının açılmasına, böylece **asetilkolin ve noradrenalin salıverilmesine** neden olur.
 - Isırdığı bölgede nekroz yapan kahverengi örümceğin venomu ise lokal ve sistemik toksik etkilerinden sorumlu olan çok sayıda sindirim enzimi ve hücre zehiri içerir.
- ❑ **Toksik Miktar**
 - Toksik etkiler bedene giren venomun miktarına ve kişinin yetişkin ya da çocuk olmasına göre değişir.



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

ÖRÜMCEK ISIRIĞI

❖ Tedavi

❑ Acil ve Destekleyici Tedavi

- Temel ve ileri yaşam desteği gereksinimi değerlendirilir, gerekliyse verilir.
- 10 yaşından küçük ve 65 yaşından büyükler, şiddetli ağrı ve ısırık bulgusu olanlar ile kalp hastalığı olanlar hastaneye yatırılmalı, en az 24 saat izlenmelidir.

❑ Karadul örümceği ısırığı:

- Ağrıyı gidermek için opioid analjezikler kullanılır.
- Koma ve solunum yetmezliği olan hastalarda steroid olmayan antiinflamatuvar analjezikler kullanılır.
- Hastanın aşırı terleme sonucunda kaybettiği sıvı kristalloid çözeltiler kullanılarak yerine konulmalıdır.
- Kas gevşemesi ve sedasyon sağlamak amacıyla benzodiazepinler kullanılır.



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

ÖRÜMCEK ISIRIĞI

- ❑ **Kahverengi örümcek ısırığı:**
 - Ürtiker varsa kortikosteroid ve antihistaminikler uygulanır.
- ❑ **Özgül Antidot ve İlaç**
 - Her iki tür örümceğin ısırığına karşı antivenom Türkiye'de yoktur
- ❑ **Arındırma**
 - Su ve sabunla yara temizlenir.
 - Varsa enfeksiyon tedavi edilir.
 - Ağrıyı azaltmak amacıyla soğuk ya da sıcak pansuman yapılır.
 - Tetanozdan koruyucu aşı ve/veya antikor kullanılır.



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

YILAN ISIRIKLARI

- Türkiye’de yaşadığı saptanan 41 yılan türünden 28’i zehirsiz, 13’ü zehirlidir. Zehirli yılanların 10 türü *Viperidae* (Engerekgiller), 2 türü *Colubridae* ve 1 türü de *Elapidae* (Kobralar) ailesine aittir.



❑ Toksik Etki Mekanizması

- Zehirli yılan venomu;
 - Pıhtılaşma mekanizmalarını etkileyen bazı maddeleri,
 - Ödeme ve inflamasyona neden olan serotonin ve histamin gibi otakoidleri,
 - Bazı proteolitik enzimleri
 - Nörotoksinleri içerir.
- Bu maddeler deri altı yapılarda ve kapiller endotelinde yıkım oluştururlar.
- Ayrıca hemolize ve pıhtılaşma bozukluğuna neden olurlar.
- Nörotoksinler ise sinir kas kavşağında iletimi engelleyerek etkisini gösterir.



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

YILAN ISIRIKLARI

❑ Toksik Miktar

- Venomun gücü ve ısırma sonucu dokuya geçen miktarı değişkendir.
- Yılan ısırıklarının yaklaşık % 20'si, yılan venomunu daha önce boşaltmış olduğundan zehirlenmeye neden olmaz.

❑ Belirti ve Bulgular

• Sistemik Belirtiler

- **Sindirim sistemi:** Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı,
- **Dolaşım sistemi:** Taşikardi, hipotansiyon, dolaşım yetmezliği, şok, taşiaritmiler
- **Sinir sistemi:** Baş dönmesi, anksiyete, uyku hali, bilinç değişiklikleri, seyirmeler
- **Böbrekler:** Proteinüri, hematüri, oligüri, şok ve hemolize ikincil akut böbrek yetmezliği
- **Solunum:** Bronkospazm, akciğer ödemi, özellikle çocuklarda akut akciğer hasarı
- **Kan:** Trombositopeni, lökositoz, orta derecede anemi, PT ve PTT uzaması, hemoliz belirtileri olmaksızın fibrinojen azalması ve fibrin yıkım ürünlerinde artış



Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

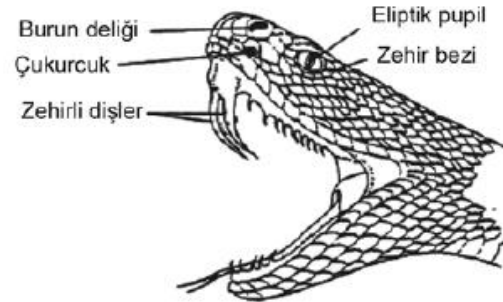
YILAN ISIRIKLARI

Tablo 1. Zehirli Ve Zehirsiz Yılan Ayrımı

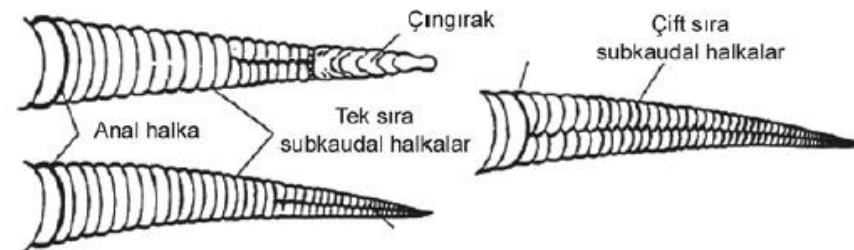
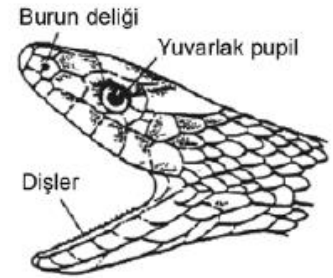
Özellik	Zehirli Yılan	Zehirsiz Yılan
Morfoloji	Desenli ve renkli	Yalın desenli veya desensiz
Baş-boyun	Üçgen başlı ve belirgin boyunlu	Baş oval ve boyun belirsiz
Pul-plaka	Baş ve vücuttaki pullar aynı büyüklükte ve baştaki pullar arasında küçük plaka var	Başın üst kısmı aynı büyüklükteki plakalar ile kaplı ve arada küçük plakalar yok
Gözbebeği	Dikey elips	Yuvarlak
Kuyruk yapısı	Künt olarak sonlanır	Kuyruk gittikçe incelen yapıdadır



Zehirli Yılan



Zehirsiz Yılan



Şekil 1. Zehirli ve zehirsiz yılanların morfolojik özellikleri

Hayvan Sokma ve Isırmalarında Zehirlenmeler

YILAN ISIRIKLARI

❑ Özgül Antidot ve İlaç

- Engerek türlerine etkili 'polivalan yılan antivenomu',
- Yılan venomuna bağlı pıhtılaşma bozukluğunun ve kompartman sendromunun en etkin tedavisi antivenom uygulamasıdır.
- Antivenom at serumundan elde edildiği için ciddi allerjik reaksiyonların görülebilir.
- Anafilaksi tedavisi için, ikinci bir damar yolu açık bulundurulmalıdır.
- Viper Venom Antiserum Avrupa (10 mL vial, Zagreb) İl Sağlık Müdürlüklerinden sağlanabilir.

❑ Arındırma

- Isırılan bölge su ve sabunla yıkanır.
- Tetanoz profilaksisi yapılır.

