

Toksikolojik Tanıda Laboratuvar Desteđi

Dr. Atila Karaalp
Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Zehirlenmelerde Acil Tedavi

1. Resüsitasyon ve Stabilizasyon (ABC)
2. Öykü ve Fizik Muayene
3. Dekontaminasyon (GIS, cilt, göz, vs)
4. Laboratuvar
5. Tedavi (antidot uygulama)
6. Atılımın Kolaylaştırılması

Toksikolojide Laboratuvarın Yeri

- Akut:
 - Zehirlenme tablosunun teşhisi
 - Antidot veya eliminasyon tedavilerinin takibi
- Kronik :
 - Kronik zehirlenme (normalden yüksek tedavi değerleri)
 - Terapötik sınıra inince tedavinin yeniden başlanması
- Adli Tıp:
 - Ölüm nedeni
 - Adli olaylar sonrası alkol düzeyi
 - Suistimal edilen maddelerin düzeyi

Toksikoloji Laboratuvarı

- Zehirlenmelerde laboratuvar bozukları:
 - Biyokimyasal Testler (elektrolit, glukoz, PT, PTT, INR, BUN, kreatinin, KCFT vb)
 - Elektrokardiyografi (EKG), Monitorizasyon
 - Radyolojik Görüntüleme (akciğer grafisi)
 - Diğer (arteriyel kan gazları, pH, asit-baz dengesi)



Toksikoloji Laboratuvarı

- Zehirleyici ajana yönelik yapılan analitik testler:
 - Madde bilinmiyor:
 - Toksikolojik Tarama (screening)
 - Madde biliniyor:
 - Düzey Ölçümü



İdeal Toksikolojik Test

- Analitik açıdan geçerli:
 - Tanımlanmış ve denenmiş sınırları olmalı,
 - Kalibrasyon-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olmalı,
 - Doğruluğu ve etkileşimleri tanımlanmış olmalı,
 - Karmaşık olmamalıdır.



İdeal Toksikolojik Test

- Klinik açıdan güvenilir:
 - Hızlı sonuç verebilmeli,
 - Duyarlı ve özgün olmalı,
 - Klinikle bağdaşan sonuçlar üretebilmelidir.



İdeal Toksikolojik Test

- Sonuçları kullanışlı:
 - Zehirlenmenin teşhisinde fikir verebilmeli,
 - Tedavinin takibinde, ve sonlandırılmasında belirleyici olabilmeli,
 - Hastanın (veya tedavinin) takibinde, sevkinde veya taburcu edilmesinde yol gösterici olabilmelidir.



Kullanılan analitik yöntemler

- Kimyasal
- Spektrofotometrik
- İmmünassay
- Kromatografik
 - İnce tabaka kromatografisi (thin-layer chromatography)
 - Gaz kromatografisi
 - Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)
 - Gaz kromatografisi – kütle spektrometresi (GS-MS)

Yöntem	Özgünlük	Duyarlılık	Çoklu Madde Analizi	Düzyey Tayini (kantitatif)	Sonuç Verme Süresi (saat)	İşgücü	Teknik Uzmanlık	Başlangıç Maliyeti (\$)
Kimyasal Spot	+	+	H	H	<0,5	+	-	500
Spektrofotometrik	+	+	H	B	2-4	++	++	10.000
İmmünassay	++	++	B	B	<1	+	+	15.000
İnce tabaka kromatografisi	++	+	E	H	2-4	+++	+++	1.500
Gaz Kromatografisi	++	++	E	E	<4	++	++	15.000
HPLC	++	++	E	E	<4	++	++	20.000
GS-MS	+++	+++	E	E	<8	+++	+++	60.000

E: Evet

H: Hayır

B: Bazı

Clinical Toxicology. Ford, Delaney, Ling, Erickson. W.B. Saunders Company. 2001. pp 51-60

Toksikolojik Tarama Testi

- Acil toksikoloji içinde sık karşılaşılan zehirlenmeleri tanımlayabilecek ve bazı ilaçları kapsayan analizlerdir.
- Ayrıca bazı özel tarama testleri de bulunmaktadır:
 - Koma İlaçları Tarama Testi (TT)
 - Konvülsif İlaçlar TT
 - Uyuşturucu (illicit) İlaçlar TT
 - Geniş Kapsamlı TT

Toksikolojik Tarama (screening)

- Zehirlenme nedeni bilinmiyorsa istenmelidir.
- İstek yaparken dikkat edilecek noktalar:
 - Şüphelenilen madde ve teşhis belirtilmelidir.
 - Toksikolojik tarama test menüsü içinde hangi maddelerin olduğu (yada olmadığı), isteği yapan klinisyen tarafından iyi bilinmelidir.
 - Terapötik ilaç izleminde (Therapeutic Drug Monitoring – TDM), toksikolojik tarama testi istenmemelidir.

Tarama Testi Sonucunun Güvenirliđi

- İki farklı yöntemle de aynı maddenin gösterilmiş olması
- Oldukça özgün bir yöntemle (örn. immünassay, kromatografik yöntemler) maddenin gösterilmiş olması
- Sonuç rapor edilmeden önce klinikte hastadan sorumlu hekim ile görüşülmüş olması

Toksikolojik Analiz İçin Örnek

- Kan
 - Serum
 - Plazma
 - Tam kan
- İdrar
- Diğer
 - Saç
 - Ter
 - Vitröz sıvı
 - Mide sıvısı
 - BOS

Toksikolojik Tarama Testleri

- Değişik tiplerde (immünassay ve ince tabaka kromatografisi) idrar tarama testleri bulunmaktadır.
- İmmünassayler ile özgün ilaçlara (örn. benzo-diazepinler, metadon vs) bakılabilir.
- Kromatografik yöntemlerle ise daha geniş tarama yapmak mümkündür.

Toksikolojik Tarama Testleri

- Ancak bu testlerin özgünlük ve duyarlılıkları çok güvenilir değildir.
 - Negatif sonuçlar zehirlenmenin o maddeler tarafından olduğunu ekarte ettirmez.
 - Pozitif sonuçlar ise hastadaki klinik tablonun yalnızca o madde tarafından oluşturulduğunu göstermez.

Toksikolojik Tarama Testleri

- Spot idrar testleri Őu durumlarda faydalıdır:
 - Kanun dıŐı madde kullanımının gösterilmesi,
 - Açıklanamayan koma gibi durumlarda teŐhise yardımcı olarak,
 - Beyin lm gerçekleŐen hastalarda (barbitürat yada baŐka madde zehirlenmesinin olmadıŐının kanıtlanması amacıyla),
 - Organ baŐıŐı için donör uygunluğun belirlenmesinde,
 - DeĐiŐik adli nedenlerle.

zgn Analizler

- Digoksin
- Etanol
- Demir
- Lityum
- Asetaminofen
- Salisilat
- Kolinesteraz
- Etilen glikol ve metanol
- Diğerleri

Özgün Analizler (Digoksin)

- Digoksinin plazma veya serum konsantrasyonları zehirlenmenin ciddiyeti ile korele olmayabilir (dokuda bağlanma)
- Terapötik aralık: 1-2 µg/L
- Ciddi zehirlenme: 4 µg/L ve üzeri (sıklıkla hipokalemi ile birlikte)
- DİKKAT: digoksin düzeyi için kan örneği, digoksin antikorunu verilmeden önce alınmalıdır.

Özgün Analizler (Etanol)

- Plazma etanol düzeyi özellikle istenmesi gereken durumlar:
 - Teşhis edilememiş koması olan hastalar
 - Ozmolar açığı fazla olan hastalar
 - Açıklanamayan asidozu olan pediatrik hastalar
 - İleri etanol intoksikasyonu olan ve hemodiyaliz düşünülen hastalar
 - Metanol ve etilen glikol zehirlenmesinde etanol tedavisinin etkinliğini takip etmek için (ideali 80-100)

Özgün Analizler (Etanol)

- **Kandaki alkol konsantrasyonuna (mg/100 ml) bağlı olarak ortaya çıkan SSS ile ilgili etkileri:**
 - 50 - 80: Öfori, hafif motor bozukluk, zihinsel etkinlikte azalma
 - 80 - 100: Nistagmus, beceri isteyen işlerin yapılmasında aksama, araba sürme yeteneğinin bozulması, EEG’de alfa dalgalarının aktivasyonu
 - 100 - 200: Emosyonel düzensizlik, motor koordinasyonun ileri derecede bozulması (ataksi, yalpalama), EEG’de alfa dalgaların frekansının azalması, daha sonra yavaş dalga periyodlarının belirlenmesi
 - 200 - 300: Konfüzyon, geveleyerek konuşma, amnezi
 - 300 - 400: Stupor ve koma
 - 400 - 500: Koma, ileri derecede solunum depresyonu, bazen ölüm
 - 500< : Kesinlikle ölüm

Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp SO, Uzbay IT. Hacettepe T.AŞ. 2002, pp 923-935

Özgün Analizler (Demir)

- **Serum demir düzeyi:**
 - Demir zehirlenmesinin durumu ve prognozunun belirlenmesi,
 - Desferoksamin antidot tedavisinin planlanması açısından bakılmalıdır.
 - Oral alımdan en erken 4 saat sonra kan örneği alınmalıdır.
 - Kan örneğinin hemolizli olmamasına özen gösterilmelidir.
 - Serum demir bağlama kapasitesinin demir zehirlenmesinde yeri yoktur.

Özgün Analizler (Demir)

- Serum demir düzeyi:
 - <3mg/L (55 µmol/L): hafif zehirlenme
 - 3-5 mg/L (55-90 µmol/L): orta şiddette zehirlenme
 - >5 mg/L (90 µmol/L): şiddetli zehirlenme
- Desferoksamin ile antidot tedavisi:
 - Kan demir düzeyi beklenmeden başlanmalıdır (öz. bilinç kapalı, şok vs).
 - Kan demir düzeyi >3 mg/L (55 µmol/L) üzerindeyse.
 - Desferoksamin başlandıktan sonra demir düzeyi yanıltıcı sonuçlar verebilir.

Özgün Analizler (Lityum)

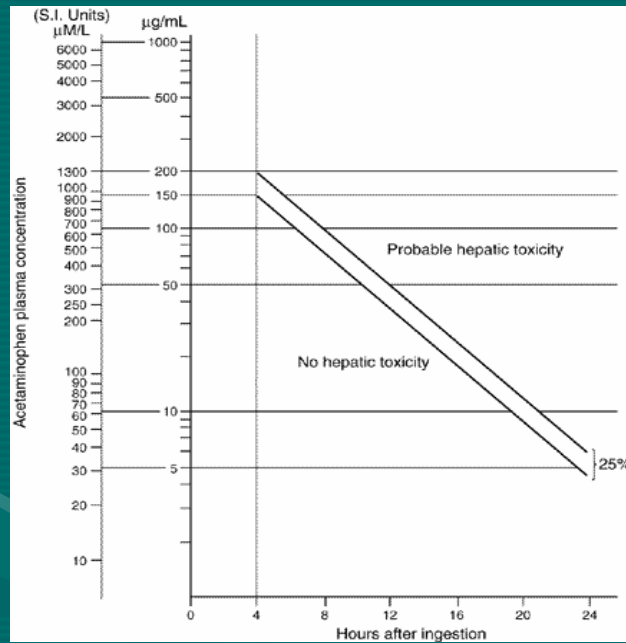
- Serum lityum düzeyi:
 - Akut veya kronik zehirlenme şüphesi olan hastalarda,
 - Klinik belirtisi olan akut lityum zehirlenmesinde.
 - Oral alınımından 6 saat sonra ölçülmelidir.
 - Ciddi zehirlenme yada yavaş salıveren tabletlerle olan zehirlenmelerde (düşme eğilimine geçene kadar) 6-12 saatlik aralarla düzey tekrarlanmalıdır.
 - Kan örneği mutlaka kuru tüpe alınmalı (Lityum-Heparin içeren tüpler yanlış sonuç verebilir).

Özgün Analizler (Lityum)

- Serum lityum düzeyi:
 - Akut zehirlenme durumunda kan düzeyi (kararlı duruma ulaşmadığı için) hemodiyaliz kararını vermede yardımcı olmayabilir,
 - Bu durumda hastanın kliniği hemodiyaliz için daha önemlidir.
 - Hemodiyaliz sonrası lityum düzeylerinde rebound yükselme olabilir.
 - Normal düzeye (vadi değeri: 0.4-1 mmol/L) indiğinde tedavi yeniden başlanmalıdır.

Özgün Analizler (Asetaminofen)

- Serum asetaminofen düzeyi:
 - Yüksek doz alımında, zehirlenme şüphesinde veya antidot tedavisine karar vermek için mutlaka ölçülmelidir.
 - İlaç alımından 4 saat sonra kan örneği alınmalıdır.
 - İleri dönemde hepatotoksisiteyi daha iyi yorumlayabilmek için beraberinde INR ölçümü de yapılmalıdır.
 - Asetilsistein uygulanmasından sonra ölçülen düzeyler güvenilir olmayabilir (enzimatik yöntemlerde asetaminofen ile etkileşebilir).



- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity: *Pediatrics* 55(6):871-876, 1975.

Rumack-Matthew nomogramı

- Dikkat edilecek noktalar:
 - X eksenini ilaç alımından sonraki zamanı gösterir.
 - Bu nomogramda kullanılacak ilaç düzeyi asetaminofen yutulmasından en az 4 saat sonra olmalıdır.
 - Nomogram sadece bir defada yüksek ilaç alımı için kullanılmalıdır.

Özgün Analizler (Salisilat)

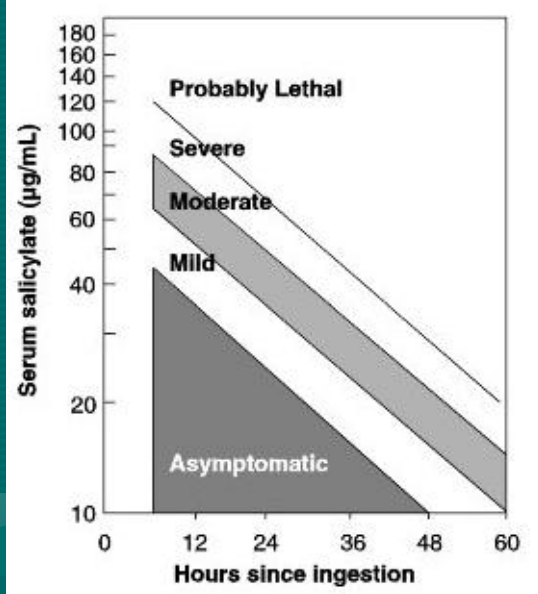
- Serum salisilat düzeyi:
 - Yüksek doz (>120 mg/kg) asetil salisilik asit alımında veya belirlenememiş zehirlenme vakalarında (koma, tinnitus, metabolik asidoz, respiratuvar alkaloz varlığında) ölçülmelidir.
 - İlaç alımından 2 (semptomatik vakalar) – 4 (semptomsuz vakalar) saat sonra kan örneği alınmalıdır.
 - Yavaş salıveren tabletlerle olan zehirlenmelerde bu süre 12 saate kadar çıkar.

Özgün Analizler (Salisilat)

- Serum salisilat düzeyi:
 - Yine de salisilat düzeyinin >350 mg/L (2.5 mmol/L) olması genellikle zehirlenme ile birlikte dir.
 - 300 - 500 mg/L hafif zehirlenme
 - 500 - 800 mg/mL orta derecede zehirlenme
 - 800 mg/L ciddi zehirlenme

Özgün Analizler (Salisilat)

- Serum salisilat düzeyi:
 - Orta düzeyde zehirlenme idrar alkalinizasyonu gerektirirken,
 - Ciddi zehirlenmelerde hemodiyaliz uygulanır.
 - Hemodiyaliz sonrasında salisilat düzeyi tekrarlanmalıdır.



Done AK. Aspirin overdose: Incidence, diagnosis and management.
Pediatrics 62:890-897, 1978.

Özgün Analizler (Salisilat)

- Done nomogramı salisilat zehirlenmesinde (tek defada alım) durumun ciddiyetinin göstergesidir.
- Done nomogramının kullanımı şu durumlarda güvenli değildir:
 - Belirgin asidozu olan,
 - İlacı bir defada değil bir çok defada alan,
 - Yavaş salıveren preparat almış olan ve
 - Kronik salisilat zehirlenmesinde

Özgün Analizler (Salisilat)

- Salisilat düzeyi tek başına zehirlenmenin derecesini belirtmeyebilir (klinik ve biyokimyasal parametrelerle beraber yorumlanmalıdır):
 - Kan şekeri,
 - Arteriyel kan gazları ve pH takibi,
 - Serum sodyum, potasyum,
 - Bikarbonat ve anyon açığı,
 - BUN,
 - İdrar pH'sı.

Özgün Analizler (Kolinesteraz)

- Plazma veya eritrosit kolinesteraz ölçümü organofosfat veya karbamat grubu maddelerle zehirlenme durumunda yararlıdır.
- Plazma kolinesteraz aktivitesi daha kolay ve hızlı (<3 st) bir testtir, ancak özgünlüğü düşüktür ve bazı insanlarda bu enzim aktivitesi genetik olarak düşük olabilir.

Özgün Analizler (Kolinesteraz)

- Eritrosit kolinesteraz ölçümü organofosfta veya karbamat grubu maddelerle zehirlenme durumunda en kesin sonucu verir.
- Bu tür zehirlenmelerden şüphelenildiğinde eritrosit kolinesteraz ölçümü yapılmalıdır.
- Ancak bu test daha uzun sürede sonuç vermektedir (>6 st).
- Fakat test sonucu beklenmeden atropin yada pralidoksim uygulanmalıdır.

Özgün Analizler (Etilen-glikol ve Metanol)

- Çok sık olmamakla birlikte etilen glikol veya metanol zehirlenmelerinde optimal tedavi açısından bu maddelerin düzeyine bakılmalıdır, ancak bu testler de yaygın olarak bulunmayabilir.
 - Metabolik asidozlu (öz. pH: <7.2)
 - Anyon açığı fazla olan,
 - Ozmolar açığı olan
- Hastalarda özellikle düzeyi istenmelidir.

Özgün Analizler (Etilen-glikol ve Metanol)

- Fomepizol veya etanol ile yapılan antidotal tedavi veya uygulanan hemodiyaliz bu maddelerin serum düzeyleri düşene kadar verilmelidir:
 - Etilen glikol için 50 mg/L (0.8 mmol/L)
 - Metanol için 100 mg/L (1.6 mmol/L)
- Rebound yükselmeler bildirildiği için hemodiyaliz sonrasında da düzeyleri ölçülmelidir.

Özgün Analizler (Etilen-glikol ve Metanol)

- Günlük ölçümlerle antidotal tedavi veya hemodiyaliz sonlandırma kararı alınabilir.
- Etilen glikol, kalsiyum ile kompleks oluşturan oksalata metabolize edilir.
- Bu nedenle plazma kalsiyum konsantrasyonu da yakından takip edilmelidir.

Özgün Analizler (Diğerleri)

- Ağır metaller (arsenik, kurşun, civa)
- Metotreksat
- Fenobarbital
- Fenitoin
- Karbamazepin
- Valproik asit
- Tiroksin

Klinikle Baędařmayan Düzeyler

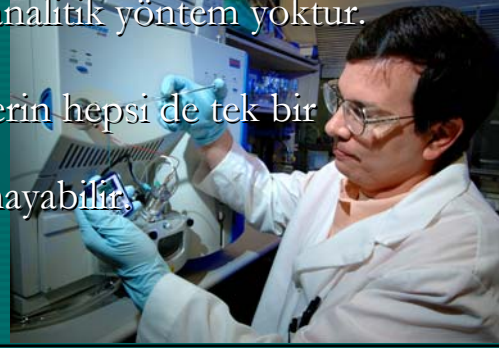
- Toksinin, örnek alınan kompartmandan (plazma) etki göstereceği kompartmana (beyin) geçişinin ve dengelenmesinin yavaş olduğu durumlar (örn. lityum, digoksin).
- Ölçülebilen toksinin, ölçülemeyen bir (aktif) metabolite dönüşerek etki göstermeye devam etmesi.

Klinikle Baędařmayan Düzeyler

- İlacın yada toksinin farmakokinetiği üzerinden yapılan tahminler doğru olmayabilir (örn. teofilin terapötik sınırlar içinde 1°, toksik sınırın üstünde ise 0° derece kinetiği ile elimine edilir).
- Yapılan analizin duyarlılık ve özgünlüğü, (hızlı sonuç verebilmesi amacıyla) düşük olabilir (yalancı pozitif veya negatif sonuçlar).

Zorluklar

- Analiz için gereken süre hastaya müdahale için gereken kritik süreden fazla olabilir.
- Her türlü toksin için analitik yöntem yoktur.
- Mümkün olan analizlerin hepsi de tek bir laboratuvarda bulunmayabilir.



Zorluklar

- Her laboratuvarda analizleri yapan ve yorumlayan farmakolog ve/veya toksikolog bulunmayabilir.
- Aynı test için farklı laboratuvarlardan farklı birimlerde sonuç gelebilir (örn. mg/ml, IU, mol/L, vs).

Bu sunum için taleplerinizi

akaraalp@marmara.edu.tr

Dr. Atila Karaalp

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı