Opioid Zehirlenmeleri

Prof. Dr. Arzu Denizbaşı, MD,PhD
Türkiye Acil Tıp Derneği
Klinik Toksikoloji Çalışma Gurubu
Marmara Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı

SUNUM PLANI

- 1) TANIM
- 2) FARMOKOLOJİ
- 3) EPİDEMİYOLOJİ
- 4) TOKSİSİTE ve KLİNİK ÖZELLİKLER
- 5) TANI ve AYIRICI TANI
- 6) TEDAVİ , TAKİP-TABURCULUK

Opioid terimi, yaygın kullanılan anlamıyla analjezik ve sedatif özellikleri olan afyon (opium) ile ilişkili tüm bileşikleri ifade etmektedir.

- **Opiat**
  - Kodein
  - Morfin
- **Sentetik**
  - Difenoksilat
  - Fentanyl
  - Meperidine
  - Metadon
  - Pentazosin
  - Propoksifen
  - Tramadol

- **Yarı sentetik**
  - Buprenorfin
  - Hidrokodon
  - Hidromorfon
  - Oksikodon
  - Oksimorfin

EPİDEMİYOLOJİ

- 1999-2006 yılları arasında opioid analjezikleri de içeren ölümcül zehirlenme 4.000’den 13.800’e çıkmıştır.

- 2010 yılında ABD’nde (CDC) 15.000’den fazla opioid analjezik nedenli ölüm rapor edilmiştir.

- Ankara AMATEM’de eroin kullanımının tedavisi için başvuran hastaların tüm hastalara oranı 2004 yılında %8,7 iken bu oran 2009 yılında %38’lere kadar çıkmıştır.
- Yatarak tedavi gören 18 yaş altı gençlerin 2004 yılında %2’si eroin kullanırken 2009’da bu rakam %47 olmuştur.
- 2014 yılında bu oran %53.2 dir.

FARMAKOLOJİ

Opioidler başlıca 3 opioid resepteröne agonistlerdir.

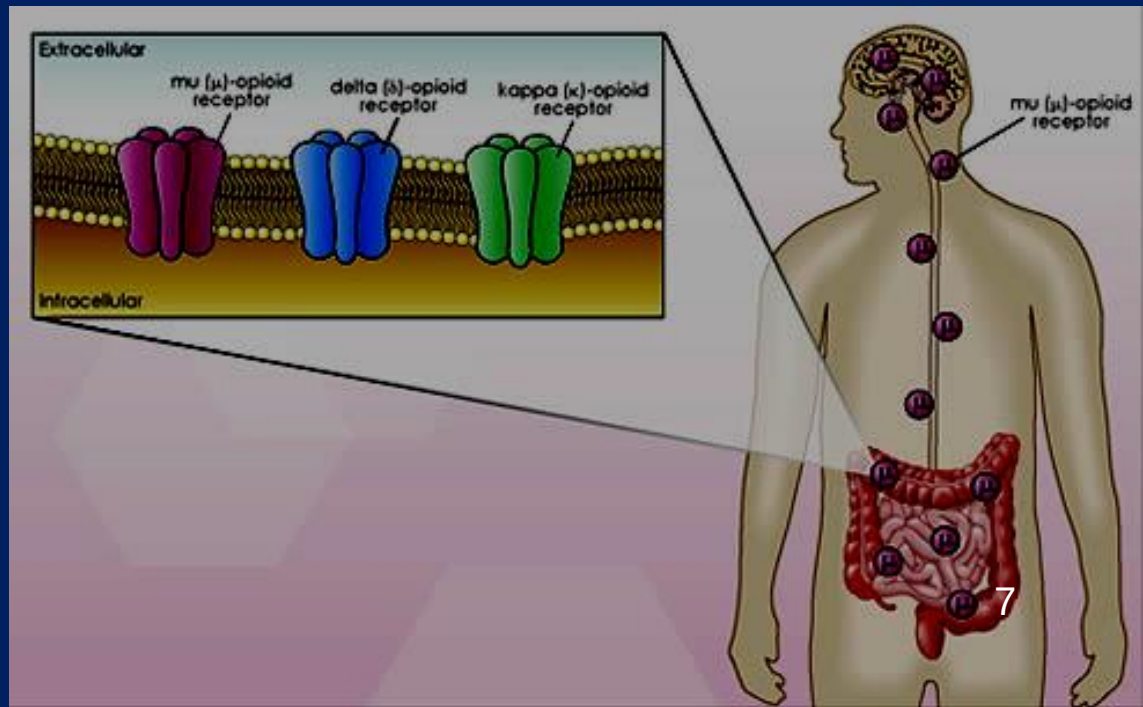
μ (mü): analjezi, sedasyon, miyozis, solunum ve öksürüğün

baskılanması,

öfori ve gis

hareketlerinde

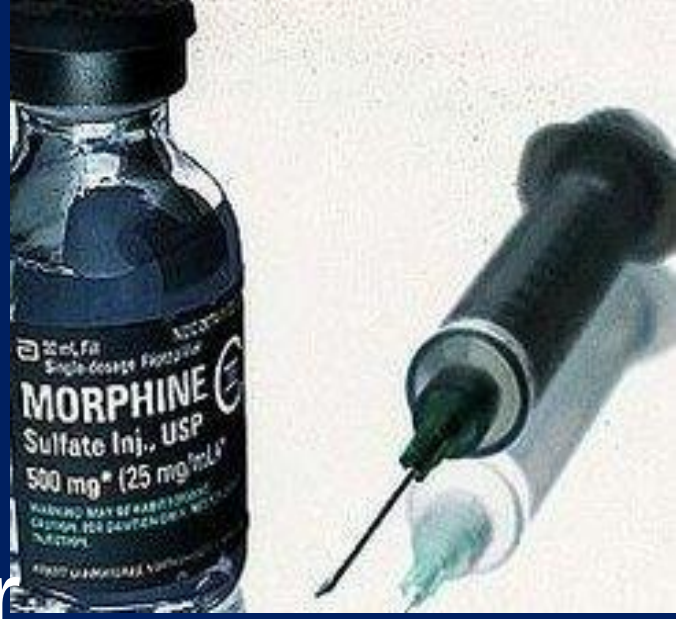
yavaşlama



K (kappa): daha zayıf analjezi, sedasyon, miyozis, gis hareketlerinde azalma, halüsinasyonlar ve disfori.

δ (delta): daha az analjezi, bir miktar antidepresan etki.

TOKSİSİTE



Opioid → Teropatik ajanlar

Opioid → Yasadışı maddeler

Toksisite → Bilinçli aşırı doz alım

Toksisite → Kötüye kullanım

Toksisite → Tedavinin yan etkisi

KLİNİK ÖZELLİKLER

Toksidrom → SSS depresyonu
Toksidrom → solunum depresyonu
Toksidrom → miyozis

NÖROLOJİK

- SSS depresyonu
- SSS depresyonu + respiratuar depresyonu

↓

hipoksi → nöbet (sekonder)

- Meperidin, propoksifen overdozunda

↓

hipertonisite, miyoklonus, nöbetler

Parkinsonizm semptomları:

Meperidine

↓

MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridie)

↓

SSS hücreleri mitokondrilerinde birikim

↓

substantia nigra'da fokal lezyon

Spongiform leuko-ensefalopati:

– eroin inhalasyonu

↓

– mitakondriyal hasar

↓

– hipoksi

↓

– psikomotor reterdasyon,
– dizatri, ataksi, tremor,
– ve diğer nörolojik anormallikler

SOLUNUMSAL ETKİLERİ

- **Solunum merkezinde baskılanma**: Hiperkarbi, hipoksi, solunum sayısında azalma gözlenir:
- Uzun süreli opioid kullanımında **santral uyku apnesi**
- **Bronkospazm:** nadir görülür. Bronkospazm görüldüğünde ciddi, uzun süreli ve beta-agonist tedaviye dirençlidir. Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulabilir.
- **ARDS**

KARDİYOVASKÜLER

- llımlı hipotansiyon ve bradikardi

Hipotansiyon tipik olarak ortostatiktir. Ve supin pozisyon ile düzelir.

- Propoksifen / norpropoksifen: geniş QRS kompleksi (sodyum kanal blokajı – tip1a antiaritmik)
- Levometadil: QT uzaması (K kanal blokajı)
- Metadon: QT uzaması (K kanal blokajı)

OFTALMOLOJİK

- Üçüncü kraniyal sinir Edinger Westpal çekirdeğindeki μ reseptörlerinin uyarılması: Miyozis
- Meperidin, propoksifen ve difenoksilat - atropin (Lomotil ®) overdozunda nadir görülür.

OTOLOJİK

Sensonöral işitme kaybı görülebilir.

Gastrointestinal Sistem

- Bulantı, kusma
  - GIS motilitesinde azalma → ileus
  - Bilier sistem basıncında artış, koledokoduodenal sfinkter spazmı

↓

bilier kolik semptomları

ÜROLOJİK

- Üretral sfinkterde spazm + detrüsör tonusta artış

  (üriner retansiyon)

- Kronik opioid bağımlılarında nefropati riski fazladır

  (son dönem eroin nefropatisi kliniği glomerülo-skleroz ve renal amiloidozis zemininde gelişir)

DERMATOLOJİK

- Kaşıntı
- Flushing
- Ürtiker

METABOLİK

- Hipoglisemi
- Hipotermi
- Enfeksiyon komplikasyonu olarak hipertermi

YOKSUNLUK TABLOSU

Opioid bağımlılarında alım azalmasına bağlı ya da opioid antagonistlerinin verilmesine bağlı olarak ortaya çıkar.

Yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması opioidin yarı ömrüne bağlıdır.

- Bulantı kusma ishal abdominal kramplar

↓

- dehidratasyon

↓

- elektolit bozuklukları

↓

- Miyalji, insomnia, piloereksiyon, esneme,

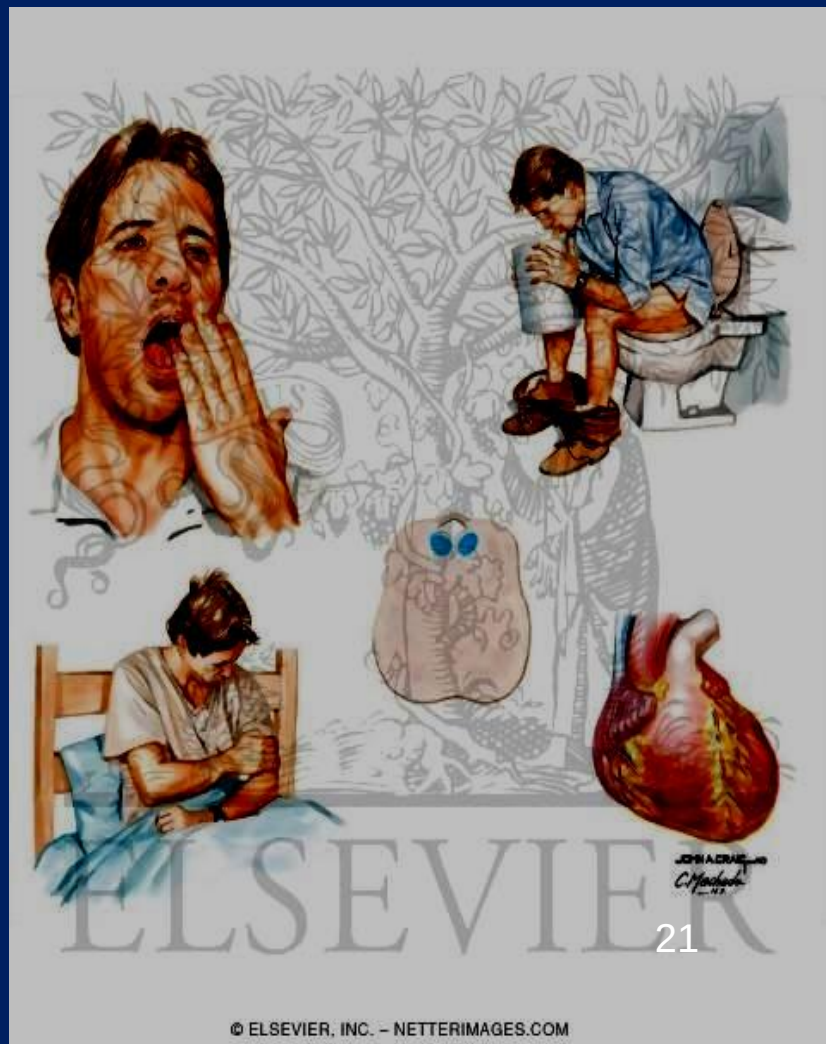


Table 154.1 Opioid Intoxication and Withdrawal Signs and Symptoms by Organ System

	OPIOID INTOXICATION	OPIOID WITHDRAWAL
Central nervous system	Depression of activity Respiratory depression Increased parasympathetic activity	Excitation, restlessness, anxiety, seizures (rare) Tachypnea Adrenergic/sympathetic overdrive (lacrimation, piloerection, yawning, diaphoresis)
Head and neck	Miosis (pinpoint pupils) Antitussive effect	Mydriasis Rhinorrhea
Cardiovascular system	Hypotension to normal blood pressure Bradycardia to normal heart rate	Normal blood pressure to hypertension Normal heart rate to tachycardia
Gastrointestinal tract	Constipation Nausea and vomiting	Diarrhea Nausea and vomiting
Genitourinary tract	Sphincter constriction/spasm	Sphincter relaxation
Musculoskeletal system	Relaxation and flaccidity	Myalgias
Psychiatric manifestations	Euphoria or dysphoria	Drug craving

Table 154.2 Specific Opioid Toxicities

COMPOUND	TOXICITY
Morphine	Acute lung injury
Meperidine	Seizures
Methadone	QTc prolongation, torsades de pointes
Fentanyl	Chest wall rigidity
Propoxyphene	QRS prolongation, seizures
Tramadol	Seizures

Adapted from Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

TANI

Opioid zehirlenmesi klinik bir tanıdır:
fizik muayene + anemnez en iyi araç

- Niteliksel olarak idrar opioid taraması tanıda yardımcı olabilir. Ticari olarak mevcut olan idrarda opioid tarama testlerinin çoğu morfini tanır.

- Ancak yarı sentetik opioidler olan hidrokodon ve oksikodon genelde tespit edilemez.

- Eşik düzeye bağlı olarak haşhaş tohumları içeren gıdaların alınması sonrası yanlış pozitif sonuçlar görülebilir.

- Muhtemelen immünassay tekniğiyle etkileşmesine bağlı olarak, rifampin, rifampisin, kinin ve florokinolonların yanlış pozitif sonuçlara neden oldukları bildirilmiştir.

- Opioid overdozunda test sonuçları tedavi metodunu etkilemediği için, sonuçlar görülmeden antidot tedavisi uygulanabilir.

- Naloksan tedavisinden sonra uyandırılan çoğu hastada ileri teste ihtiyaç yoktur.

Testler komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılır:

Aritmi, pulmoner ödem, ARDS, komorbid hastalıklar ayırıcı tanısında EKG, kan gazları, PAAC grafi, Hemogram, KCFT, CK.. gerekir

Bilinmeyen opioid preperatlarının alımlarında asetominofen ve salisilat konsantrasyonları kontrol edilmelidir. Çünkü çoğu reçete edilen opioidler kombine preperatlardır.

AYIRICI TANI

Opioid intoksikasyonunun ayırıcı tanısında diğer mental depresan ve hipoventilasyon yapan durumlar düşünülmelidir.

BOX 154.5 Differential Diagnosis for Opioid Overdose

Opioid Overdose

- All components of differential diagnosis for a patient who is unconscious or in a coma
- Alcohol (ethanol, isopropyl, ethylene glycol, methanol) intoxication or overdose
- Barbiturate overdose
- Benzodiazepine overdose
- Clonidine overdose
- Tricyclic antidepressant overdose
- Infection
- Head trauma
- Cerebrovascular accident

TEDAVİ

- A, B, C, D, E
- Naloksan verilmesi entubasyonu geciktirebilir.
- Santral Solunum Depresyonuna dikkat edelim

- **Naloksan**, bir oksimorfon türevidir. Özellikle μ reseptörleri için afinitesi olmakla birlikte bütün opioid reseptörlerinin saf kompetetif bir antagonistidir.
- **Naloksan**, solunumun baskılanması, SSS baskılanması, miyozis ve analjezi dahil opioidlerin bütün etkilerini tam olarak geri çevirebilir.
- **Naloksan** ayrıca meperidin ve tramodol ile başlayanlar hariç opioidlere bağlı nöbetleri antagonize eder.

Solunum Depresyonu Tedavisi için 2 ayrı TERCİH var

- Apneik hasta: 0,4 – 1mg Naloksan IV
- Kardiyopulmoner arrest: 2mg Naloksan IV
  - Toplam doz 10mg olacak şekilde 3 dakika ara ile naloksan 2 mg ıv tekrarlanabilir.

Naloksan'ın etkisi dakikalar içinde başlar ve 20-90 dakika sürer.

Uzun etkili opioidlerde ve uzatılmış salınımlı formullerde tekrarlayan dozlar ve infüzyon yapılabilir.

Saatlik İnfüzyon dozu= Uyandıran doz x 2/3

DESTEK TEDAVİSİ

- Hipotansiyon: IV sıvı. SF 30 ml/ kg
- Hipoglisemi: IV Dekstrozlu sıvı
- Aktif kömür sadece uyanık ve entübe hastalarda kullanılabilir. Kanıtlanmış bir etkisi yoktur.
- Opioidlerin indüklediği nöbetler: Oksijen tedavisi + naloksan hızlıca başlanır.
- Dirençli nöbetler: BZD veya fenobarbital.
- **RSI + MV**

Hemodiyaliz, opioid overdozunda gerekli değildir çünkü bu ajanlar dolaşımda büyük ve değişken hacimlidir. Vd hesaplaması zordur.

KAN DÜZEYLERİ tedavide yol gösterici değildir.

YOKSUNLUK TEDAVİSİ

- Santral bir α-2 agonist olan klonidin, antiemetikler ve antidiyare ilaçlar verilerek opioid çekilme belirtileri daha dayanılır bir hale dönüştürülebilir.

- Tıbbi nedenlerden dolayı yatırılan opioid bağımlı kişilerde yaklaşım halen tartışmalıdır.

Table 154.1 Opioid Intoxication and Withdrawal Signs and Symptoms by Organ System

	OPIOID INTOXICATION	OPIOID WITHDRAWAL
Central nervous system	Depression of activity Respiratory depression Increased parasympathetic activity	Excitation, restlessness, anxiety, seizures (rare) Tachypnea Adrenergic/sympathetic overdrive (lacrimation, piloerection, yawning, diaphoresis)
Head and neck	Miosis (pinpoint pupils) Antitussive effect	Mydriasis Rhinorrhea
Cardiovascular system	Hypotension to normal blood pressure Bradycardia to normal heart rate	Normal blood pressure to hypertension Normal heart rate to tachycardia
Gastrointestinal tract	Constipation Nausea and vomiting	Diarrhea Nausea and vomiting
Genitourinary tract	Sphincter constriction/spasm	Sphincter relaxation
Musculoskeletal system	Relaxation and flaccidity	Myalgias
Psychiatric manifestations	Euphoria or dysphoria	Drug craving

- Çekilme belirtilerini önlemek ve ilaç aramayı azaltmak için PO metadon (veya oral dozun yarısı IM metadon) önerilmektedir.
- Bir hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan ve çekilme belirtileri gözlenen opioid bağımlı hastaya her 6 saatte bir 0,3-1,2mg IV-IM buprenorfin güvenle verilebilir.

TAKİP VE TABURCULUK

- Opioid zehirlenmesi sonrası optimal gözlem zamanı öykü ve klinik tabloyla belirlenir.
- Naloksan'a yanıt veren ve enjeksiyon yoluyla eroin kullandığı tahmin edilen hastalar klinik karar kurallarına uyuyorlarsa naloksan'a yanıt verdikten 1-2 saat sonra ACİLDEN taburcu edilebilir.

6 HEDEF KURALI

1. Bağımsızca hareket
2. SO2 > %92
3. SS> 10 soluk/dk
4. Nabız > 50 /dk
5. Normotermi
6. GKS = 15

Tedavi hedeflerine ulaşmadan hasta taburcu edilemez

- Eroin dışındaki opioidlere maruziyet olgularında acil serviste 4-5 saatlik gözlem süresi önerilmektedir.

- Orta veya ciddi belirtileri olan hastalar sıklıkla hastanedeki monitörlü birimlere yatış gerektirir. Ve sürekli naloksan infüzyonuna ihtiyaç duyulabilir.

Özet (1)

1) Miyosis+Bradipne+ Bradikardi+EKG'de uzun QT, geniş QRS (PARASEMPATİK AKTİVİTE)

OPİOD Toksidrom DÜŞÜNELİM

2) ABC-D-E+Nalokson tedavisi (maksimum 10 mg)

Tekrarlayan dozda Nalokson çoğunlukla gerekli olabilir

Özet (2)

3) Midriasis+Takipne+Taşikardi+Tremor+ hipertansiyon (SEMPATİK AKTİVİTE)

YOKSUNLUK TABLOSU DÜŞÜNELİM

4) YOKSUNLUK TABLOSU gürültülü olsa da intoksikasyon gibi MORTAL seyirli değildir

Teşekkürler