



Organik Fosfora Bağlı Gecikmiş Polinöropati[†]

Müslüm Çiçek*, Ender Gedik*, H.İlksen Toprak*, Özlem Sağır*, M.Özcan Ersoy*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Malatya

Suicid amacıyla miktarı ve adı öğrenilemeyen tarım ilacını içtikten sonra acil servise getirilen hasta organik fosfor zehirlenmesi tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yoğun bakım ünitesinde tedavisi tamamlandıktan sonra yatışının 8. gününde evine taburcu edildi. Taburcu edildikten 21 gün sonra hasta dizlerinin altında güçsüzlük ve uyuşukluk şikayeti ile hastanemize başvurdu. Şikayetlerinin iki haftadır devam ettiği, sık sık düştüğü ve ellerde uyuşukluk olduğu öğrenildi. Hastada organik fosfora bağlı gecikmiş polinöropati geliştiği düşünülerek yapılan elektromiyografi ile tanı doğrulandı. Hastaya B kompleks vitamini başlandı. Kontrollere gelmeyen ve herhangi bir ek tedavi uygulanmayan hasta ile yapılan telefon görüşmesinde yaklaşık bir yılda tam olarak iyileştiği öğrenildi. Sonuç olarak, organik fosfor zehirlenmelerinden sonra nadir görülen organik fosfora bağlı gecikmiş polinöropati, iyileşme süresi oldukça uzun ve spesifik tedavisi bulunmayan önemli bir komplikasyon olarak hatırlanmalıdır. Ayrıca, organik fosfor zehirlenmesi nedeniyle tedavi edilen hastalar taburcu edilirken bu konuda bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Organik fosfor zehirlenmesi, Organik fosfora bağlı gecikmiş polinöropati, Yoğun bakım ünitesi

Organophosphorus Induced Delayed Polyneuropathy

A patient, who had been admitted in to the Emergency Department following the ingestion of an unknown agricultural insecticide at an unknown amount in a suicidal attempt, was hospitalized to the Intensive Care Unit. Following the completion of her treatment at the Intensive Care Unit, she was discharged home on the eighth day of her admission. Twenty-one days after discharge, she was readmitted to the hospital with the complaints of weakness and numbness under her knees. On her history, it was learned that she had these complaints for two weeks and falling down frequently and having numbness on her hands. The suspected diagnosis of organophosphorus induced delayed polyneuropathy was confirmed upon electromyography. She was started on vitamin B complex. The patient did not return for follow-up visits and did not receive any further treatment; however, at a telephone interview it was learned that she had full recovery within a year.

In conclusion, it was remembered that organophosphorus induced delayed polyneuropathy following organophosphorus intoxication is a rare but important complication with a lengthy recovery period and with no specific treatment. Furthermore, the patients receiving treatment for organophosphorus intoxication should be informed regarding this complication upon their discharge.

Key Words: Organophosphorus intoxication, Organophosphorus induced delayed polyneuropathy, Intensive care unit

[†]Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi (TARK) 2004 Antalya'da poster olarak sunulmuştur.

Potent nörotoksik ajanlar olan organik fosfor (OF) bileşikleri endüstride ve tarımda yaygın olarak kullanılmaktadır.¹ Organik fosforlar ile her yıl dünya'da 3 milyon zehirlenme vakası olmakta ve 200 bin kişi hayatını kaybetmektedir.² Organik fosfor bileşikleri, gelişmekte olan ülkelerin çoğunda olduğu gibi ülkemizde de en önemli zehirlenme nedenlerinden biridir.³ Organik fosfor bileşikleri lipofilik yapılarından dolayı konjunktiva, alveol, deri ve gastrik mukozadan kolaylıkla emilerek özellikle yağ dokusu olmak üzere tüm vücuda dağılmaktadır.⁴ Bu bileşikler asetilkolin esterazı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek sinapslarda asetil kolin birikmesine neden olmaktadır. Sinapslarda biriken asetilkolinin kolinerjik sistemi aşırı aktive etmesine bağlı olarak nikotinik, muskarinik ve santral sinir sistemi belirtileri ortaya çıkmaktadır.⁵ Organik fosfor zehirlenmelerinin seyri sırasında akut kolinerjik sendrom, intermediate sendrom ve organik fosfora bağlı gecikmiş polinöropati (OFBGP) görülebilmektedir. Organik fosfora bağlı gecikmiş polinöropati nadir görülmesine rağmen önemli bir morbidite nedenidir.⁶

Bu olgu sunumunda, OF zehirlenmesi tanısıyla yoğun bakım ünitesinde tedavisi yapılan hastada taburcu edildikten sonra gelişen OFBGP'nin anlatılması amaçlandı.

OLGU

Yirmidört yaşında kadın hasta, suisid amacıyla miktarı ve adı öğrenilemeyen tarım ilacını içtikten sonra hastanemiz acil servisine getirildi. Yoğun insektisit kokusu ile birlikte bradikardi (46 atım dk⁻¹), salivasyon artışı, bulantı, kusma, karın ağrısı, görme bulanıklığı, lakrimasyon, miyozis ve aşırı terleme gibi muskarinik bulgular, iskelet kas zayıflığı, kas seğirmeleri, bilinç bulanıklığı, konfüzyon ve solunum yetmezliği gibi nikotinik bulgular tespit edilen hastada OF zehirlenmesi düşünüldü. Acil serviste entübe edilerek yeterli oksijenizasyon sağlandıktan sonra 2 mg atropin intravenöz (iv) uygulandı. Nazogastrik sonda takılarak mide lavajı yapıldıktan sonra 50 mg aktif kömür verilen hasta anestezi yoğun bakım ünitesine yatırılarak mekanik ventilatöre bağlandı.

Yoğun bakım ünitesinde hastaya atropinizasyon (pupil dilatasyonu, sekresyonlarda azalma ve kalp atım hızı > 100 atım dk⁻¹) bulguları gelişene kadar atropin iv uygulandı. Ayrıca pralidoksim (PAM) 10 dk'da 2 g iv verildikten sonra 500 mg sa⁻¹ infüzyona başlandı. Sedasyon amacıyla midazolam kullanıldı.

Yoğun bakıma yatışının birinci gününde tespit edilen anormal laboratuvar bulguları; kan şekeri 426 mg dL⁻¹, LDH 649 U L⁻¹ ve lökosit 33,000 mm⁻³ idi. Hastanemiz laboratuvarında çalışılmaması nedeniyle eritrosit ve serum kolinesteraz enzim seviyesi tespit edilemedi.

İkinci günden itibaren her sabah midazolam ve PAM infüzyonu kesilerek hastanın Glasgow Koma Skalası (GKS), solunum fonksiyonları ve kas gücü değerlendirildi. Solunum ve kas gücü yetersiz olduğunda tekrar midazolam ve PAM (250 mg sa⁻¹) infüzyonuna başlandı. Dördüncü gün ekstübe edilen hasta sekizinci gün yapılan psikiyatri konsültasyonu sonrası sağlıklı olarak evine taburcu edildi. Yoğun bakım ünitesinde yatış gününe göre hastanın GKS, kullanılan atropin ve PAM miktarları Tablo 1'de verildi.

Taburcu edildikten 21 gün sonra hasta her iki diz altında güçsüzlük ve uyuşukluk şikayeti ile hastanemize başvurdu. Şikayetlerinin iki haftadır devam ettiği, sık sık düştüğü ve ellerde uyuşukluk olduğu öğrenildi. Organik fosfora bağlı gecikmiş

polinöropati olabileceği düşünüldü. Yapılan elektromiyografi (EMG)'de distal sensori-motor nöropati saptandı. Hastaya B kompleks vitamini başlandı. Kontrollere gelmeyen ve herhangi bir ek tedavi uygulanmayan hasta ile yapılan telefon görüşmelerinde 9 ay sonra şikayetlerinin çok azaldığı ancak tamamen geçmediği, 12 ay sonra çabuk yorulma dışında sıkıntısının olmadığı ve 15 ay sonra herhangi bir şikayetinin kalmadığı öğrenildi.

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesinde yatış gününe göre hastanın Glasgow Koma Skalası (GKS), kullanılan atropin ve pralidoksim (PAM) miktarları.

Yatış günü	GKS	Atropin (mg)	PAM (mg)
Birinci	5	4,5	4300
İkinci	7	6,0	5000
Üçüncü	6	4,5	5000
Dördüncü	12	10,0	3000
Beşinci	13	2,0	-
Altıncı	15	7,5	-
Yedinci	15	-	-
Sekizinci	15	-	-
TOPLAM	-	34,5	17300

TARTIŞMA

Organik fosfor zehirlenmeleri en sık suisid amacıyla gastrointestinal yoldan OF'lu bileşiğin alınması sonucunda gelişmektedir.^{7,8} Organik fosfor bileşiği ile temastan sonra yaklaşık 8-12 saat içinde akut kolinerjik sendrom bulguları oluşmaktadır. Genellikle halsizlik, bulanık görme, bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı ve baş dönmesi şikayetleri ile birlikte miyozis, salivasyon artışı, solunum sıkıntısı, bilinç bozukluğu, kaslarda fasikülasyon, kramp ve zayıflık, bradikardi, taşikardi, non kardiyojenik pulmoner ödem ve iletim anormallikleri görülebilir.^{8,9}

Bazı hastalarda ise akut kolinerjik sendromun tedavisinden 1-4 gün sonra ani başlayan solunum, kranial, ekstremitelerin proksimal ve boyun fleksör kaslarının paralizisi ile karakterize intermediate sendrom gelişebilir.¹⁰

Organik fosfor zehirlenme tanısı, genellikle hastanın OF'a maruz kalma hikayesi, insektisit kokusunun alınması ve klinik bulgular değerlendirilerek konular. Ayrıca kan alınarak OF bileşiklerinin kan düzeyleri ile gerçek kolinesteraz (eritrosit kolinesterazı) ve serum kolinesteraz (psödokolinesteraz) enzim düzeyinin tespiti tanıda yol göstericidir. OF zehirlenmesi düşünüldüğünde tedaviye zaman kaybetmeden başlanmalıdır.¹¹

OF zehirlenmesinin tedavisi; dekontaminasyon, destekleyici tedavi, muskarinik kolinerjik olarak

Organik Fosfora Bağlı Gecikmiş Polinöropati

atropin ve asetilkolin esteraz reaktivatörü olarak oksim grubu (PAM, obidoksim gibi) antidot ilaçların kullanılmasından ibarettir.^{5,11} Hastamıza dekontaminasyon (mide yıkama, aktif kömür), destekleyici tedavi (entübasyon, mekanik ventilatöre bağlama), atropin ve PAM uygulandı.

Sungur ve Güven⁸ 47 OF zehirlenme hastasını değerlendirdikleri çalışmada; bütün hastalarda atropin ihtiyacı olduğunu ve atropinin ortalama $3,2 \pm 2,1$ günde toplam $79,1 \pm 62,9$ mg verildiğini bildirmiştir. Otuzbir hastada PAM kullanıldığını ve ortalama $1,9 \pm 1,4$ günde toplam 3500 ± 3000 mg verildiğini vurgulamıştır. Dokuz hastada intermediate sendrom gelişirken hiç bir hastada OFBGP gelişmemiştir. Onbeş hastada hiperglisemi ve LDH yüksekliği, 34 hastada lökositöz tespit edilmiştir. Hastamıza 4 günde toplam 17300 mg PAM ve 6 günde toplam 34,5 g atropin kullanılarak yeterli atropinizasyon bulguları sağlandı. Ayrıca ilk gün kan şekeri, LDH ve lökosit yüksekliği tespit edilen hasta sorunsuz olarak taburcu edildi.

Organik fosfor zehirlenmelerinin seyri sırasında görülebilen üçüncü klinik tablo ise OFBGP'dir. Bu klinik tablo OF bileşikleri ile temastan sonra 7-21 gün içinde gelişen distal sensori-motor aksonopatidir.⁶ Hastamızda OFBGP tanısını düşündüren şikayetlerin taburcu edilmesinden yaklaşık bir hafta sonra (OF temastan yaklaşık 15 gün sonra) başladığı öğrenildi ve EMG ile tanı doğrulandı.

Bazı asetilkolin esteraz inhibitörleri (klorpirifos, diklorvos, isofenfos, metamidofos, triklorfon ve triklornat) ile asetilkolin esterazı inhibe etmeyen (triortokresil fosfat) OF'lu bileşiklerin OFBGP'e neden olduğu bilinmektedir.¹² Ancak, hastamızda zehirlenmeye neden olan maddenin adı öğrenilemedi.

Organik fosfora bağlı gecikmiş polinöropatinin OF'lu bileşiklerin nöronlar içinde yer alan bir protein olan Nöropathy Target Esterase (NTE) enziminin etkinliğini engellemeleri sonucu oluşan fosforilasyon ve dealkilasyon ile geliştiği kabul edilmektedir.¹²

Organik fosfora bağlı gecikmiş polinöropatide, iyileşme genellikle 6-12 aya kadar gecikmesine rağmen

bulguları şiddetli olan hastalarda düşük ayak, persistan atrofi, spastisite ve ataksi gibi sekeller kalabilmektedir.⁶ Spesifik tedavisi olmamasına rağmen prednizolon ve B kompleks vitaminlerinin faydalı olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir.¹³ Hastamıza tedavide B kompleks vitaminleri verildi ve yaklaşık bir yılda tam olarak iyileşti.

Sonuç olarak, organik fosfor zehirlenmelerinden sonra nadir görülen organik fosfora bağlı gecikmiş polinöropati, iyileşme süresi oldukça uzun ve spesifik tedavisi bulunmayan önemli bir komplikasyon olarak hatırlanmalıdır. Ayrıca, organik fosfor zehirlenmesi nedeniyle tedavi edilen hastalar taburcu edilirken bu konuda bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sogorb MA, Vilanova E, Carrera V. Future applications of phosphotriesterases in the prophylaxis and treatment of organophosphorus insecticide and nerve agent poisonings. *Toxicology Letters* 2004; 151: 219-33.
2. Karaliedde L, Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. *Int Fed Clin Chem* 1999; 11: 4-9.
3. Öztürk MA, Keleştimur F, Kurtoglu S, Güven K, Arslan D. Anticholinesterase poisonings in Turkey – clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 273-9.
4. Leikin JB, Thomas RG, Walter FG, Klein R, Meislin HW. A review of nerve agent exposure for the critical care physician. *Crit Care Med* 2002; 30: 2346-54.
5. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006; 34: 502-10.
6. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India* 2000; 48: 308-13.
7. Agarwal SB. A clinical, biochemical, neurobehavioral, and sociopsychological study of 190 patients admitted to hospital as a result of acute organophosphorus poisoning. *Environmental Research* 1993; 62: 63-70.
8. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Critical Care* 2001; 5: 211-5.
9. Mokhesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care. Part II. Specific poisonings. *CHEST* 2003; 123: 897-922.
10. Senanayake N, Karaliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 761-3.
11. Haywood PT, Karaliedde L. Management of poisoning due to organophosphorus compounds. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2000; 11: 331-7.
12. Moretto A. Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. *Toxicology Letters* 1998; 102: 509-13.
13. Piao F, Ma N, Yamamoto H, Yamauchi T, Yokoyama K. Effects of prednisolone and complex of vitamin B1, B2, B6 and B12 on organophosphorus compound-induced delayed neurotoxicity. *J Occup Health* 2004; 46: 359-64.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Müslüm ÇİÇEK
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
44069 Malatya
Tel. İş : 422 341 0660
Ev : 422 341 0333
Fax : 422 341 0610
E-Posta : muslumcicek@yahoo.com