

Gebe Hastada Organofosfat Zehirlenmesi: Olgu Sunumu

Organophosphate Poisoning in Pregnant Patients: A Case Report

Şaban Yalçın¹, Harun Toy², Hakan Camuzcuoğlu³, Selda Yıldırım⁴, Mahmut Alp Karahan¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim Dalı, Konya

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa

⁴Mersin Silifke Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Mersin

Yazışma adresi: Mahmut Alp KARAHAN, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı 63000 Şanlıurfa/Türkiye, Tel: 05327808997, E-mail: mahmutalp_k@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 24.02.2015

Kabul tarihi / Accepted: 02.03.2015

Olgu sunumumuz 43. Ulusal Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Öz

Organofosfata maruz kalma veya zehirlenme kadınların tarım işçisi olarak çalıştığı gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülmektedir. Organofosfatların toksisitesi kolinesteraz aktivitesinin inhibisyonu ve reseptör bölgesindeki asetilkolin etkisinin uzaması ile kendini gösterir. Semptom ve bulgular nikotinic veya muskarinic reseptörler hangisinin daha çok etkilendiğine bağlıdır. Gebelikte organofosfat zehirlenme vakaları oldukça nadirdir. Bu olgu sunumunda iki saattir devam eden baş dönmesi, tekrarlayan bulantı kusma, hipersalivasyon ve görme keskinliğinde azalma şikayetleriyle hastanemize başvuran 26 yaşındaki hamile kadın hastayı bildirmeyi amaçladık. Alınan anamnezinde şikayetlerinin ilaçlanmış sebze yendikten sonra başladığı öğrenildi. Hastada organofosfat zehirlenmesinde sıklıkla karşılaşılan sekresyon artışı ve bilateral miyozis mevcuttu. Organofosfat zehirlenmesi olduğu klinik ve laboratuvar olarak teyid edilen hastaya intravenöz atropin tedavisine başlandı ve oksim tedavisi uygulanmadı. Üç gün içerisinde kliniği düzelen hasta şifayla taburcu edildi ve beş hafta sonra normal vajinal doğum gerçekleşti. Bebekte organofosfat ve atropine maruz kalma belirti ve bulguları gözlenmedi. Gebe hastalarda organofosfata zehirlenmelerine bağlı oluşan spontan abortus vakaları bildirilmiştir. Gebelikte organofosfat zehirlenmelerine bağlı olarak hem annede hem fetüste ciddi etkilere neden olabilmektedir. Bununla birlikte, gebeliğin devamını sağlamak üzerine kesin bir strateji bulunmamaktadır. Gebelerde atropin ile tedavi organofosfat zehirlenmelerinin klinik etkilerini geri döndürmekte başarılı olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Organofosfatlar, Zehirlenme, Gebelik

Absract:

Organophosphate exposures and poisoning are common and generally under-reported in developing countries where women are mainly involved in agricultural work. Toxicity of organophosphates is due to inhibition cholinesterase activity and prolonging the effects of acetylcholine in the receptor site. Symptoms and findings depend on the equilibrium between the nicotinic and muscarinic receptors. Cases of

organophosphate poisoning in pregnancy are rare. In this case report we reported that a 26-year-old pregnant woman who presented at the our hospital with two hour history of dizziness, recurrent vomiting, increased saliva and loss of visual acuity. These symptoms started after eating vegetable which sprayed with Organophosphate. Our patient's signs of organophosphate toxicity included increased secretion and bilateral miosis. After clinical and laboratory confirmation for organophosphate poisoning, the patient responded to intravenous doses of atropine; oximes were not applied. Although She recovered within 3 days and delivered a healthy baby 5 weeks later by spontaneous vaginal delivery after being discharged. The child showed no signs or symptoms of organophosphate and atropine exposure. Organophosphate poisoning that occurs due to spontaneous abortion was reported in pregnant patients. Poisoning during pregnancy may result in serious adverse effects for both mother and the fetus or neonate. Nonetheless, no definite strategy focused on maintaining pregnancy. Maternal treatment with atropine was successful in reversing the organophosphate toxicity.

Key Words: Organophosphates, Poisoning, Pregnancy

Giriş

Organik fosfor bileşikleri tüm dünyada tarımda, evlerde, bahçelerde ve veterinerlikte insektisit amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünya genelinde her yıl organofosfatlara bağlı 1 milyon istenmeyen maruziyet ve 2 milyon özkıyım vakası görülmektedir. Ölümle sonuçlanan vakaların çoğu gelişmekte olan ülkelerde olup yıllık yaklaşık 300 bin civarındadır (1). Ülkemizde akut organofosfat zehirlenmesi Güneydoğu Anadolu bölgesinde kırsal alanlarında tarım sektöründe oldukça yaygındır. Tarım işçilerinin çoğunluğunun kadınlardan oluştuğu ve içlerinden bir bölümünün reproduktif çağda olup gebe olabileceği düşünüldüğünde, maruziyet veya özkıyım nedeni etkilenme sık görülebilmektedir. Obstetrik olgular genellikle genç ve sağlıklı bireyler olup gebelik süresinin ilerlemesi ile fiziksel, psikolojik ve fizyolojik değişimler geçirmektedirler. Bu değişimler zehirlenmeye karşı yapılacak tedaviyi etkilemekte ve organofosfat bileşiklerin plasental transferi hem annenin hem de fetüsün hayatını riske sokmaktadır (2). Organofosfatların etki mekanizması, sinir sistemindeki kolinesteraz enziminin inhibisyonu yoluyla olmaktadır.

Böylelikle sinir kas kavşağındaki asetilkolinin reseptör üzerindeki etkisini uzatmakta ve kas fasikülasyonlarına neden olmaktadır. Akut organofosfat zehirlenmesine bağlı uterus kasılma nadir görülen bir komplikasyon olup erken dönemde düşüğe neden olabilmektedir (3).

Organofosfat İntoksikasyonlarında temel yaklaşım erken tanı ve tedavi olup multidisipliner yoğun bakım tedavisine sıklıkla gereksinim duyulabilmektedir. Bu olgu sunumunda, 33 haftalık gebede organofosfat maruziyeti sonrasında anne ve fetüs açısından klinik yaklaşım tartışıldı.

Olgu

26 yaşında multipar gebe hasta, gebeliğinin 33. haftasında iki saattir devam eden baş dönmesi, tekrarlayan bulantı kusma, hipersalivasyon ve görme keskinliğinde azalma şikâyetleriyle hastanemizin acil servise başvurdu. Alınan anemnezde bu şikâyetlerinin tarım ilacı ile ilaçlanmış sebzeleri yedikten yaklaşık 30 dakika sonra başladığı öğrenildi. Hastamızda organofosfat zehirlenmesinde sıklıkla karşılaşılan sekresyon artışı ve bilateral miyosiz mevcuttu. Kan basıncı 105/63 mmHg, kalp atım hızı 95 atım/dk, solunum hızı 24/dk ve vücut ısısı 36°C olarak tespit edildi. Acil servis ünitesinde gastrik lavaj ve aktif kömür tedavisi yapılan hasta

olası organofosfat zehirlenmesi ön tanısı ile yoğun bakım servisimize kabul edildi. Kadın doğum kliniğince yapılan obstetrik ultrasonografide biyometrik ölçümleri gestasyonel haftasıyla uyumlu ve amniyotik indeks miktarı normal olan tek, canlı gebelik izlendi. Steril spekulum muayenesinde servikal açıklığı gözlenmeyen, non-reaktif stres testi (NST) reaktif kontraksiyon yok olarak değerlendirildi. Erken doğum tehdidi öngörülmedi. Klinik muayenede orta derecede sekresyon artışı, bilateral miyozis tespit edildi. Boyun sertliği ve lokalize nörolojik belirtiler görülmedi. Kas tonusu hafif azalmış ancak reflekslerde ve kas gücünde kayıp tespit edilmedi. Diğer sistem muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde plazma kolinesteraz düzeyi 2450 U/l (5,400-13,200 U/l) bulundu. İntravenöz atropin tedavisine hemen başlanırken, klinik bulguların orta derecede olması ve plazma kolinesteraz düzeylerinin alt sınıra yakın olması nedeniyle klinik ve laboratuvar olarak yakın takip planlandı. %100 O₂ tedavisi başlanan hastaya 2 mg IV atropin 10 – 15 dakikalık aralarla yapıldı. Hastanın sekresyon artışı ve bilateral miyozis şikayetleri ilk 24 saat içerisinde düzeldi. Pralidoxim başlanmayan hastanın 6. saatteki plazma kolinesteraz düzeyi 3550 U/l olarak tesbit edildi. Anne ve fetus klinik olarak yakın takip edildi. Hastanın 48. saatteki plazma kolinesteraz düzeyleri 6540 U/l olarak tesbit edildi. Klinik ve laboratuvar olarak iyileşen hasta 3. gün taburcu edildi ve Kadın Doğum Kliniğinde beş hafta sonra normal vajinal doğum gerçekleştirildi. Doğum ağırlığı 2,855 gr ve apgar skoru 1. ve 5. dk da 8 ile 10 olarak değerlendirildi. Neonatal herhangi bir komplikasyon görülmedi. Yenidoğanın poliklinik takipleri 30. güne kadar, annenin poliklinik takibi postpartum 15. güne kadar sürdürüldü, anormal herhangi bir bulgu izlenmedi.

Tartışma

Ülkemizde özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde özkıyım veya kaza neticesinde meydana gelen akut organofosfat zehirlenmeleri sıklıkla görülmektedir. Gebelerde meydana gelen zehirlenmeler ise önemli bir sağlık problemi olup; zamanında yapılacak uygun klinik yaklaşım hem anne hem de bebek için hayati önem taşımaktadır. Obstetrik olgular genelde genç ve sağlıklı bireyler olup diğer bireylere göre gebelik süresinin ilerlemesi ile fiziksel, psikolojik ve fizyolojik değişimler meydana gelir. Gebelikte görülen bu değişimlerin toksikolojik etkileri artırıcı veya azaltıcı etkileri olabilmektedir (3,4). Organofosfat bileşikleri solunum yolu, sindirim kanalından ve sağlam deriden temas ile emilerek etkilerini gösterir. İntoksikasyon sonrası sindirim sisteminde gecikmiş gastrik boşalma ve azalmış sfinkter fonksiyonu gözlenmekte olup bu değişimler gastrik lavajın uzun süreli olması için potansiyel bir yarar sağlamakta iken diğer yandan ise toksin maruziyeti ve enteral absorpsiyon riskini arttırmaktadır. Gebelikteki solunum sistemindeki fizyolojik değişikliklere bağlı %25-30 oranında artan oksijen tüketimi, solunum yollarında ve mukozadaki kapillerde genişleme ve hiperventilasyon toksik inhaler ajanın absorpsiyonunun artmasına neden olacağından toksisite riskini artırmaktadır. Kardiyak outputun %30-50 oranındaki artış, sistolik ve diyastolik kan basıncında ortalama 5-15 mm/Hg civarında azalma, plazma volümünün %50 artması toksinler üzerine dilüsyonel etki oluşturmakla beraber uterus ve plasental gibi perfüzyon açısından zengin olan organlarda daha yüksek konsantrasyonda toksik ajanın bulunması ile sonuçlanır; bu da fetusun toksine daha fazla etkilenmesine neden olmaktadır (4,5). Olgumuz 33 haftalık gebe olup organofosfata maruziyeti besin yolu ile sindirim sistemi aracılığıyla gerçekleşmişti ve yaklaşık 30 dk içerisinde klinik bulgular ortaya çıkmıştı. İlk müdahale olgunun

toksik ajana maruziyetten yaklaşık 2 saat sonra hastanemize başvurması ile başlamış, gastrik lavaj yapıp aktifkömür tedavisi uygulanmıştı. Organofosfatlara bağlı klinik tablo asetilkolinesteraz enziminin baskılanmasına nedeniyle oluşur. Asetilkolinesteraz enzimi baskılandığında, sinir sisteminde asetilkolin birikip muskarinik ve nikotinik reseptörler aşırı derecede uyarılır. Anksiyete, titreme, konfüzyon, deliryum, salivasyon, terleme, ishal, bradikardi, senkop, miyozis, bronkospazm gibi muskarinik etkiler veya midriyazis, taşikardi, hipertansiyon gibi nikotinik etkiler görülebilir (6). Kolinerjik sinir kavşaklarında asetilkolin miktarının artması, düz kasların kasılmasına ve salgı bezlerinin aşırı salgı yapmasına sebep olur. Organofosfat zehirlenmelerinde gebelerde uterus düz kaslarında kontraksiyon gelişebilmektedir. Etkilenme sonrası başlayan karın ağrısı uterus kontraksiyonunun ön habercisi olabilmektedir. Gebeliğin ikinci yarısından sonra olan maruziyetlerde bu kontraksiyonlar abortus için major risk oluşturmakta gebeliğin erken sonlanmasına neden olabilmektedir (7). Gebelik sırasında meydana gelen organofosfat zehirlenmesinin en çok bildirilen belirtilerinden biri spontan abortustur. (8,9). Her ne kadar abortusların nedeni asetilkoline sekonder uterus kontraksiyonuna bağlansa da bir kısım görüş bunu düşük progesteron seviyesine bağlamıştır (6). Bir farklı görüşte ise; tedavide kullanılan atropinin hızla plasentaya geçip bu sonucu oluşturduğu savunulmaktadır (10). Olgumuzun maruziyet sonrası ilk şikayetleri baş dönmesi, tekrarlayan bulantı kusma, artmış tükürük sekresyonu ve görme keskinliğinde azalmaydı. Karın Ağrısı hastanın takip ve tedavi edildiği dönem boyunca tespit edilmedi. Kadın hastalıkları ve doğum bölümü tarafından muayene edilen olgunun uterus kontraksiyonu ve erken doğum tehdidinin olmadığı belirtildi.

Organofosfatlı bileşikler ile ciddi zehirlenmelerin tedavisinde dekontaminasyon, absorpsiyonun engellenmesi, genel destek ve yoğun solunumsal destek tedavilerinden oluşur. Zehirlenmenin farmakolojik tedavisinde ise atropin ve oksimler kullanılır. Atropin, asetilkolinin muskarinik reseptörlerdeki kompetitif antagonisti olup artmış asetilkoline bağlı olarak ortaya çıkan kolinerjik semptomların geri çevrilmesinde etkilidir. Atropinin gebelerde güvenli kullanımı ve fetüs üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermediğine dair yayınlar mevcuttur (8,9). Atropin ABD Besin ve İlaç komitesi (FDA) tarafından gebeler için sınıf C olarak kabul edilmektedir (10). Atropin plasentaya hızlı geçiş gösterir ve fetal kalp atış hızını etkileyebilir veya fetal solunum çabasını inhibe edebilir. Term gebelerdeki zehirlenme tablosunda yüksek doz kullandığında ise neonatal midriyazise neden olabilmektedir (3). Ayrıca atropinin plasentaya geçişi ile birlikte uterusu kontraksiyona ve bu etkiye bağlı olarak da abortuslara neden olabileceği belirtilmiştir. Atropinin fetüs üzerine bu etkilerine karşın teratojenik olduğuna dair herhangi bir olgu bildirilmemiştir (8). Gebelerde atropin dozu muskarinik etkiler kontrol edilmek şartı ile tekrarlanan dozlarda i.v 0.05mg/kg dır. Muskarinik etkilerin artması ve 24 saati aşan durumlarda atropin infüzyonu düşünülmelidir (4). Olgumuzda zehirlenme sonrası muskarinik etkilerden salivasyon ve miyozis görüldü. 2 mg IV atropin 10 – 15 dakikalık aralarla yapıldı. İlk 24 saat içinde bulgular normale döndü. Annede erken preterm eylem tehditi izlenmedi. 5 hafta sonra doğum normal spontan vajinal yol ile gerçekleştirildi. Neonatal herhangi bir komplikasyon veya teratojenik bulgu görülmedi.

Oksimler, tedavide kullanılan diğer önemli ilaç grubu olup asetilkolinesteraz enzimini inaktif hale getiren fosfat grubunu enzimin yapısından uzaklaştırarak etki gösterirler. Klinik olarak bu

bileşik muskarinik, nikotinik ve MSS semptomlarını iyileştirir ve organofosfatla ilgili kas paralizisini geri döndürür. Ancak, oksimlerin asetilkolinesterazı yeniden aktif hale getirebilmesi için ilk 24-48 saat içerisinde uygulanması gerekir (11). Oksimlerin gebelerde kullanımı ile ilgili yeterince epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Maruziyet sonrası sadece bir vakada fetüsde konjenital anomalinin oluştuğu belirtilmiştir (12). Annenin maruziyet sonrası mortalite ve morbitide riski net bir şekilde ortaya konulduğunda tedavi için kullanılabilir (10). Olgumuzda klinik bulgular ön planda tutularak

pralidoksim tedavisine başlamamaya karar verilmiştir.

Laboratuvar bulgularının sınırdaki olduğu, klinik bulguların stabil olduğu, gebe organofosfat zehirlenmelerinde, yakın klinik ve laboratuvar takip ile anne ve fetüs açısından başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Organofosfatların plasental bariyeri geçerek gelişmekte olan fetüsü etkiledikleri bilinmektedir. Organofosfat zehirlenmelerinde en önemli faktör erken tanı konularak tedaviye erken başlanmasıdır. Gebelerde yakın takip ve erken tedaviye başlanması ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Kaynaklar

- 1) Kamha AA, Al Omary IY, Zalabany HA, Hanssens Y, Adheir FS. Organophosphate poisoning in pregnancy: a case report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(5):397-8.
- 2) Karahan MA, Küçük A, Büyükfırat E, Bilgiç T. Türkiye Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki Gebelerde Zehirlenmelerin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2013;11(3):106-10
- 3) Sun L, Li GQ, Yan PB, Liu Y, Li GF, Wei LQ. Clinical management of organophosphate poisoning in pregnancy. *Am J Emerg Med*. 2015;33(2):305.
- 4) Ok G, Uğur L. Gebelerde Zehirlenmelere Yaklaşım. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. DOI: 10.4328/JCAM.2971
- 5) Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;126(12):1003-8
- 6) Jafarzadeh M, Nasrabadi ZN, Sheikhzadi A et al. Is there a role for progesterone in the management of acute organophosphate poisoning during pregnancy? *Med Hypotheses*. 2013;80(6):804-5.
- 7) Eskenazi B, Harley K, Bradman A et al. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect*. 2004;112(10):1116-24.
- 8) Alauddin MD, Adhikari K, Ghosh A, Alauddin MD, Moitra A, Datta AK. Organophosphate poisoning in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(4):290-2.
- 9) Bailey B. Are there teratogenic risks associated with antidotes used in the acute management of poisoned pregnant women? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(2):133-40
- 10) Solomon GM, Moodley J. Acute chlorpyrifos poisoning in pregnancy: a case report. *Clin Toxicol*. 2007;45(4):416-9.
- 11) Sartas A, Çakır Z, Aslan Ş. Organophosphate and Carbamate Toxicity. *Eurasian J Med* 2007; 39(1): 55-9
- 12) Romero P, Barnett PG, Midtling JE. Congenital abnormalities associated with maternal exposure to oxydemeton-methyl. *Environmental Research*. 1989;50(2):256-61.