

Semptomdan Tanıya Organofosfat İntoksikasyonu

Organophosphate Poisoning from Symptoms to Diagnosis

Emine AKKUZU¹, Gökhan KALKAN¹, Selen KARAGÖZLÜ², Şule DEMİR², Merve YAVUZ²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Zehirlenme olguları acil servislerde sıkça karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur. Zehirlenmelere akut süreçte müdahalede gecikme artmış mortalite ve morbiditeye neden olabilir. Organik fosfor bileşikleri tüm dünyada yaygın olarak tarımda, evlerde, bahçelerde, veterinerlikte ve kimyasal silah yapımında kullanılmaktadır. Yılda yaklaşık 3 milyon insan organofosfatlara maruz kalmakta ve 300 bine yakını ölmektedir. Olgumuzda daha önce bilinen hastalığı olmayan jeneralize tonik klonik nöbet geçirme sonrası acile başvuran 13 yaşında kız hasta sunulmuştur. Hastanın zehirlenme öyküsü olmamasına rağmen klinik ve laboratuvar bulgularının organofosfat intoksikasyonu özellikleri taşıması nedeniyle verilen atropin ve pralidoksim tedavilerine dramatik cevap alınmıştır. Hasta daha sonradan intihar amaçlı böcek ilacı içtiğini itiraf etmiştir. Acil servise başvurularda özellikle daha önceden sağlıklı çocuklarda abdominal kramplar, lakrimasyon ve salivasyon artışı, solunum sıkıntısı, aritmi, anksiyete, nöbet, bilinç bulanıklığı görülmesi durumunda organofosfat zehirlenmeleri akla gelmelidir.

Anahtar Sözcükler: Kolinerjik semptomlar, Nöbet, Organofosfat zehirlenmesi

ABSTRACT

Poisoning is an important health problem that is common in emergency services. Delay in intervention in the acute process of poisoning can lead to increased mortality and morbidity. Organic phosphorus compounds are widely used in agriculture, in houses, in gardens, in veterinary medicine and in chemical weapons production all around the world. Approximately 3 million people are exposed to organophosphates per year and nearly 300 thousand die. We present a 13-year-old previously healthy girl with generalized tonic clonic seizures. Although there was no pertinent poisoning history, the diagnosis was made based on the clinical signs and the dramatic response to atropine and pralidoxime treatments. After the resolution of the symptoms, the patient confessed that she had attempted suicide with an insecticide. Emergency organophosphate intoxication should be considered especially if abdominal cramps, increased lacrimation and salivation, respiratory distress, arrhythmia, anxiety, seizure, and decreased consciousness are observed in previously healthy children.

Key Words: Cholinergic symptoms, Seizure, Organophosphate poisoning

GİRİŞ

Zehirlenme olguları acil servislerde sıkça karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur. Zehirlenmelere akut süreçte müdahalede gecikme artmış mortalite ve morbiditeye neden olabilir. Tarım ilaçları ve böcek öldürücüler (organofosfatlı, karbamatlı, piretrin grubu bileşikler) Türkiye’de en sık görülen zehirlenme etkenleri arasındadır (1). Organofosfatların sistemik absorpsiyonu inhalasyon, transdermal, transkonjonktival ve gastrointestinal yollarla olur. Organofosfat ve karbamat zehirlenmelerinde mortalite

oranı alınan maddenin cinsine, miktara, hastanın önceki sağlık durumuna, nakilde geçen süreye, solunum desteği, entübasyon ve ventilatörden ayrılma ile ilgili faktörlere bağlı olmakla birlikte, ortalama %3–25 arasındadır (2).

Burada nöbet ve bilinç bulanıklığı ile acil servise başvuran öyküsünde organofosfat zehirlenmesi olmasa da klinik bulgulardan şüphe edilerek tedavisi başlanan ve yatışının üçüncü gününde taburcu olan 13 yaşında kız hasta sunulmuştur.

OLGU

13 yaşında kız hasta, jeneralize tonik klonik nöbet geçirme sonrası bilinci kapalı olarak 112 Acil Servis tarafından hastanemizin acil servisine getirildi. Hasta getirildiğinde gaita ve idrar kaçırmaması, devamlı öğürmesi ve kusması mevcuttu. Fizik muayenesinde genel durumu orta-kötü, bilinç kapalı, taşikardik, pinpoint pupilleri vardı ve glaskow koma skalası 8 (E2, M4, V2)'di. Hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri, kanama parametreleri normaldi. Kan gazında pH 7.46, pCO₂ 33.9 mmHg, pO₂ 91.5 mmHg, HCO₃ 24.1 mmol/L, SO₂ %97.3 ve Amilaz:810 U/L, Lipaz 4945 U/L, Troponin-T: 171.3 ng/L, Pro-BNP:1291pg/mL'di. Etanol, fenobarbital, salisilat, parasetamol düzeyleri negatif saptandı. EKG'sinde QTc'si 510 msn idi. Kranial bilgisayarlı tomografisi normaldi. Hasta bilincinin kapanması nedeniyle entübe edildi. Takibinde solunum sekresyonlarının artması, ishalinin ve pinpoint pupillerinin gelişmesi, bilincin etkilenmesi ve diğer bilinç değişikliği ve nöbet nedenlerinin dışlanmasıyla hastada organofosfat zehirlenmesi düşünüldü. Aileyle bu şüphe hakkında tekrar görüşüldü ve evde böcek ya da tarım ilacı benzeri bir kanıt aramaları istendi. Aileden sonuç alınmadan kuvvetli klinik deliller nedeniyle Zehir Danışma Merkezi vasıtasıyla pralidoksim temini için girişimde bulunuldu. Atropin (0.05 mg/kg/doz) tekrarlayan dozlarda ve pralidoksim (30 mg/kg/doz) tedavileri sonrası klinik bulgularda belirgin gerileme gözlemlendi. Aile tarafından yapılan detaylı ev aramasında açılmış böcek ilacı bulundu. Hastanın akciğer filminde belirgin infiltrasyon saptanması üzerine ampisilin-sulbaktam başlandı. Pralidoksim tedavisine 30 mg/kg/doz 8 saat aralarla devam edildi. Akciğer ödemi için diüretik infüzyonu başlandı. Hastanın sekresyonlarının 12 saat içinde belirgin azalması ve solunum destek ihtiyacı kalmaması üzerine hasta ekstübe edildi. Tedavinin üçüncü gününde kardiyak ve pankreas enzimlerinde belirgin gerileme oldu, taşikardisi ve EKG bulguları düzeldi. Hastanın bilinci açıldığında intihar amaçlı organofosfat içtiği öğrenildi, tekrar etme riski nedeniyle çocuk psikiyatrisine konsülte edildi. Hasta kardiyoloji ve çocuk psikiyatrisi takibine alınarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Organik fosfor bileşikler tüm dünyada yaygın olarak tarımda, evlerde, bahçelerde, veterinerlikte ve kimyasal silah yapımında kullanılmaktadır. Yılda yaklaşık üç milyon insan organofosfatlara maruz kalmakta ve 300 bine yakını ölmektedir (3). Oldukça toksiktirler ve hayatı tehdit edebilirler. En sık zehirlenme nedeni kazara ve intihar amaçlı alımlardır. Bunların dışında kontamine yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi, kontamine kıyafetler giyilmesi ile de zehirlenme oluşabilir (4). Özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde sık görülen zehirlenme nedenlerindedir. Akut zehirlenme kolinerjik sistem bulguları ile ortaya çıkar. En sık otonomik sinir sistemi, nöromusküler bileşke ve santral sinir sistemi etkilenir (5). Hızlı etkili etkenlerin alımı durumunda 30 dakikada solunum arresti ya da kardiyojenik şok görülebilir. Hastaneye ulaşmadan ölüm olabilir (6). Klinik bulgu olarak bilinç bulanıklığı, koma, konvülsiyon, fasikülasyonlar, kas güçsüzlüğü, taşikardi, hipertansiyon, bronkospazm, salivasyon, myozis görülebilir ve bunlar değişik zamanlarda ortaya çıkabilir (Tablo I) (7). Rutin laboratuvar testleri tanı koydurucu değildir, fakat pankreatit bulguları, hipo/hiperglisemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olabilir. EKG anormal olabilir; toksitenin derecesiyle koreledir ve ventrikülerdisritmiler, torsades de pointes görülebilir. Kalp blokları ve Q Tcintervalinde uzama yaygındır (8). Plazma ve eritrosit kolinesteraz düzeyleri tanıda yardımcıdır ve tedavide yol göstericidir, fakat her merkezde çalışılmamaktadır. Semptomlar genellikle %50'den fazla inhibisyon sonra meydana gelir. Eritrosit kolinesterazında %50 veya daha fazla azalma hafif zehirlenme ile uyumlu iken, %90 azalma ağır zehirlenmeyi gösterir (9). Ancak klinik bulguları olan hastalarda tedaviye başlamak için enzim sonucu beklenmemelidir. Acil servise başvurularda özellikle daha önce sağlıklı çocuklarda abdominal kramplar, lakrimasyon ve salivasyon artışı, solunum sıkıntısı, aritmi, anksiyete, nöbet, bilinç bulanıklığı görülmesi durumunda organofosfat zehirlenmeleri akla gelmelidir. Miyozis ise ciddi zehirlenmelerde en karakteristik belirtidir ancak geç bulgu olarak ortaya çıkar.

Organofosfatlar muskarinik ve nikotinik snapslarda asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmektedir. Tedavide muskarinik reseptör antagonisti olan atropin 1950'lerden beri antidot olarak kullanılmaktadır. Etki mekanizması santral ve periferik muskarinik reseptör aktivitesini baskılamaktır ancak nikotinik reseptörler

Tablo I: Organofosfat zehirlenmelerinde semptom ve bulguların ortaya çıkış zamanları (7).

Zaman	Mekanizma	Klinik
Akut (<24 saat)	Nikotinik reseptör aktivitesi Muskarinik reseptör aktivitesi	Halsizlik, fasikülasyonlar, kramplar, paralizi Salivasyon, lakrimasyon, idrar inkontinansı, bradikardi, kusma, hipotansiyon, gaita inkontinansı, myozis
Gecikmiş (24 saat- 2 hafta)	Santral reseptör	Anksiyete, huzursuzluk, konvülsiyon, solunum depresyonu
	Nikotinik reseptör aktivitesi Muskarinik reseptör aktivitesi Santral reseptör	İntermediate sendrom Bradikardi, salivasyon, myozis Koma, ekstrapramidal bulgular
Geç(>2 hafta)	Periferalnöropati	Periferik nöropatik süreçler

üzerine etkinliği yoktur. 0.05-0.1 mg/kg/doz olarak gereklilik halinde 5-10'dk aralarla tekrarlanabilir. Atropin verilmiş sıklığına ve tedaviyi sonlandırmaya akciğer sekresyonları ve ağız içi salgı miktarı yakın izlenerek karar verilir. Organofosfat zehirlenmelerinde diğer bir antidot ise oksimlerdir. Bu gruptaki pralidoksim ve obidoksim asetilkolinesteraz enzim reaktivasyonu yapmaktadır. Bu sayede asetilkolinin yıkımı artırılarak muskarinik ve nikotinik reseptörler üzerine etkisi azalmaktadır. Pralidoksim 20-50 mg/kg yükleme dozunun ardından 10-20 mg/kg/saat şeklinde devamlı infüzyon ya da 6-8 saatte bir 20-50 mg/kg/doz aralıklı infüzyon şeklinde verilebilir. Obidoksim 250 mg 30 dk'da yükleme ve 0.4 mg/kg/saat devamlı infüzyon olarak verilebilir. Ciddi organofosfat zehirlenmelerinde görülen kas ve diyafragmatik paralizi, fasikülasyonlar, kas krampları gibi nikotinik bulgularda, koma, konvülsiyon gibi merkezi sinir sistemi bulgularında, serum pseudokolinesteraz enzim seviyesi düşük çıkan olgularda pralidoksim kullanılmalıdır. Tedavi ne kadar erken başlanırsa etkinliği o kadar yüksek olur (3,10,11).

Tedavi verilmediğinde mortalitesi yüksek seyreden organofosfat zehirlenmesi nedeni tespit edilmeyen zehirlenme şüphesi olgularında her zaman akılda tutulması gerekli bir ayırıcı tanıdır. Olgumuzda her ne kadar ilk öyküde zehirlenmeyle ilgili bir bilgi olmasa da hastanın hızla kötüleşmesi, semptom ve bulguların organofosfat zehirlenmesine uyması ve durumu açıklayan bir nedenin olmaması nedeniyle pralidoksim ve atropin verilmiştir. Olgumuzda olduğu gibi güçlü kolinerjik toksisite varlığında öyküde yeterli ipucu olmasa bile organofosfat intoksikasyonu akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı - Ulusal Zehir Danışma Merkezi verileri. www.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD_66_3_29_58.pdf, 2008
2. Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, Herbicides and Rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, (eds). Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 6th (ed). New York: McGraw-Hill Co, 2004:1134-43.
3. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003;22:165-90.
4. Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. *BMJ* 2004;328:42.
5. Sidell FR. Soman and sarin. Clinical manifestations and treatment of accidental poisoning by organophosphates. *Clin Toxicol* 1974;7:1.
6. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Medical management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;371:597-607.
7. Peter JV, Sudarsan TI, Moran JL. Clinical features of organophosphate poisoning: A review of different classification systems and approaches. *Indian J Crit Care Med* 2014;18:735-45.
8. Sahin I, Onbasi K, Sahin H, Karakaya C, Ustun Y, Noyan T. The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:175-7.
9. Worek F, Koller M, Thiermann H, Szincz L. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology* 2005;214:182-9.
10. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: The old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:462-70.
11. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16:CD005085.