

Geç dönem Pralidoksim uygulamasına yanıt veren organofosfat zehirlenmesi olgusu

An organophosphate poisoning case responding the late application of Pralidoxime

Ersin Gözkeser*, Selçuk Yüksel**, Habip Atalay***

* Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Denizli

*** Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Denizli

*** Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Denizli

Özet

Organofosfatlar hala yaygın olarak tarımda, endüstride, evlerde, bahçelerde ve veterinerlikte kullanılan pestisitlerdir. Organofosfatlarla zehirlenme inhalasyon, sindirim ve ciltten emilim yoluyla hızla gelişebilmektedir. Bu bileşikler asetilkolinesterazı inhibe ederek kolinerjik reseptörlerde asetilkolin birikimine neden olur. Kolinerjik sinapsların aşırı uyarılması organofosfat zehirlenmesinde klinik bulguların ortaya çıkmasından sorumludur. Organofosfat zehirlenmesinde medikal tedavi atropinin yanında pralidoksim gibi kolinesteraz reaktivatörü olan oksim bileşiklerinin intravenöz uygulanmasını içerir. Pralidoksim organofosfatların fosforilleştiği asetilkolinesteraz enziminin yeniden üretilmesini sağlayarak organofosfat toksisitesine bağlı ortaya çıkan nikotinic ve muskarinik etkilerin geri dönüşünü sağlar. Enzimin "yaşlanma" reaksiyonu gelişmeden 24-36 saat içinde verilmesi gerekmektedir. Sunduğumuz olguda organofosfat maruziyetinden 48 saat sonra verilen Pralidoksim etkin bulunmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Pam Tıp Derg 2013;6(1):26-29

Anahtar sözcükler: Organofosfat, asetilkolinesteraz, pralidoksim

Abstract

Organophosphates are still widely used pesticides in agriculture, industry, the home, gardens and veterinary practice. Organophosphates are efficiently absorbed by inhalation, ingestion and contact with the skin. These compounds inhibit acetylcholinesterase and cause accumulation of acetylcholine in cholinergic receptors. Hyperstimulation of cholinergic synapses leads to the clinical manifestations of organophosphate poisoning. Medical treatment of organophosphate poisoning consists of intravenous atropine and oxime cholinesterase reactivators such as Pralidoxime. Pralidoxime regenerates acetylcholinesterase which is phosphorylated by organophosphates and reverses both nicotinic and muscarinic effects of organophosphate toxicity. The enzyme should be given within 24 to 36 hours before its "aging" reaction. In this case we discuss the effectiveness of Pralidoxime administered 48 hours after organophosphate exposure with the review the literature.

Pam Med J 2013;6(1):26-29

Key words: Organophosphate, acetylcholinesterase, pralidoxime

Giriş

Organofosfatlı bileşikler özellikle tarım ülkelerinde haşerelerle mücadelede yaygın olarak kullanılan pestisitlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre tüm dünyada yılda 3 milyona yakın pestisit zehirlenmesi meydana gelmekte, bunların 220.000'i ölümlerle sonuçlanmaktadır [1]. Bölgesel farklılıklar olmakla birlikte ülkemizde organofosfat zehirlenmesine sık rastlanmaktadır. Ulusal Zehir Danışma Merkezi' nin 2008 yılı verilerine göre

zehirlenme vakalarının %8' i pestisit kaynaklıdır [2]. Organofosfatlar ile zehirlenme sindirim, solunum ve ciltten emilim yoluyla gerçekleşir. Bu bileşikler kolinesteraz enzimine bağlanarak asetikolinin parçalanmasını engeller ve asetilkolin birikimi ile asetilkolin reseptörlerinin aşırı stimülasyonuna neden olur. Organofosfat zehirlenmesinde antidot olarak kullanılan pralidoksim organofosfat ve enzim arasındaki bağları kimyasal olarak kırarak etki gösterir. 36 saatten geç uygulamalarda toksik ajanın fosfor atomuyla enzimin esteratik noktası arasındaki

Ersin Gözkeser

Yazışma Adresi:

e-mail: ersingozkeser@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 30.07.2012

Kabul tarihi: 11.09.2012

bağlanma güçlenir (aging=yaşlanma) ve reaktivatörlerin etkinliği azalır [3]. Sunduğumuz olguda organofosfat maruziyetinden 48 saat sonra verilen pralidoksimin etkinliği literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

14 yaşında kız hasta bir gün önce ilaçlanmış (tarım ilacı: ECER 40 SL; kimyasal adı: Dimethyl (E)-1-methyl-2-(methylcarbamoxy) vinyl) phosphate; Genel adı ve formülasyonu: Monocrotophos SC400 g/l) üzüm yeme sonrası başlayan kusma, ishal ve baş ağrısı yakınması ile mahallindeki hastaneye başvurmuş. Organofosfat zehirlenmesi tanısı ile izleme alınan hastaya antidot uygulanmamış ve maruziyetin 24. saatinde perioral fasikülasyon gelişmesi nedeniyle ünitemize sevk edilmiş. Acil servisteki ilk değerlendirmede hastanın genel durumu kötü, bilinci açık, dehidrate görünümde idi. Ateş: 37,2 C, kalp atım hızı: 124/dk, solunum sayısı: 32/dk, arteriyel kan basıncı: 120/80 mmHg ölçüldü. Sistemik muayenesinde cilt ve mukozalar kuru, barsak sesleri hiperaktif olan hastanın nörolojik muayenesinde kas gücü tüm ekstremitelerde azalmış (4/5) ve derin tendon refleksleri alınamıyordu. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 17,8 gr/dL, beyaz küre: 28900/uL, trombosit sayısı: 546.000, glukoz: 146 mg/dL, üre: 41 mg/dL, kreatinin: 0,6 mg/dL, AST: 48 U/L, ALT: 20 U/L, CK: 543 U/L, ürik asit: 3,7 mg/dL, Na: 137 mmol/L, K: 4,3 mmol/L, Cl: 96 mmol/L, Ca: 10,0 mg/dL, P: 5,0 mg/dL, CRP: 10,8 mg/dL, idrar dansitesi: 1031, idrar ketonu: 80 mg/dL idi. Hastanın EKG'si normal sinüs ritminde olup hızı 125/dk idi. PA akciğer grafisinde özellik yoktu. İdrar ve gaita inkontinansı olan, baş ağrısı, ishal ve karın ağrısı devam eden hastanın ilk kan örneğinde asetilkolinesteraz düzeyi 872 U/L(4000-12600) ölçüldü (Tablo 1). Bradikardi, myozis, hipotansiyon, bronkore ve ciddi solunum sıkıntısı olmaması nedeniyle hasta atropinize edilmeden izleme alındı [4]. Başvurduğu merkezde verilen aktif kömür tedavisine devam edildi. Hastaya 3000 cc/m²/gün sıvı verilmesine rağmen dehidratasyon bulguları devam ediyor, azalmış kas gücü nedeniyle öz bakımını gerçekleştiriyordu. Genel durumu, nörolojik ve inkontinans bulguları düzelmeyen, izleminde kan basıncı değeri 95 persantil değerinin üzerinde seyreden hastaya maruziyetten 48 saat sonra pralidoksime tedavisi 25 mg/kg/doz yükleme ve 3 saat ara ile uygulanmak üzere 10 mg/kg/doz idame edilecek şekilde düzenlendi. Beşinci idame dozu uygulandıktan sonra hasta idrarını tutmaya başladı ve ishal yakınmasında belirgin düzelme meydana geldi. Yedinci idame

dozundan sonra kas gücü tam olarak geri döndü, triseps ve aşıl refleksi de alınabilir hale geldi. Tedaviye bağlı yan etki gelişmeyen, son asetilkolinesteraz düzeyi: 4904 U/L olan hasta yatışının 14. gününde taburcu edildi. Birinci ayındaki kontrolünde yakınması yoktu, fizik muayene bulguları tümüyle normaldi.

Tablo 1. Hastanın kolinesteraz düzeyleri

	Kolinesteraz düzeyi (Normal düzey:4000-12600)
İlk gün	872
Dördüncü gün	1984
14. gün	4904

Tartışma

Organik fosfor bileşikleri tüm dünyada yaygın olarak tarımda, evlerde ve bahçelerde kullanılmaktadır. Bu bileşiklere kolay ulaşılabilmesi nedeniyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde kazayla veya intihar amaçlı girişimler sonucu maruziyet sık görülmektedir [5]. Organofosfatların sistemik emilimi deri, mukozalar, inhalasyon ve gastrointestinal yolla gerçekleşmektedir. Hem organofosfatlar hem karbamatlar kolinesteraz enzimine bağlanarak sinapslarda asetilkolin birikimine neden olmaktadır. Organofosfat-kolinesteraz bağı spontan olarak geri dönmez ise 24-48 saat içinde "yaşlanma" reaksiyonu gelişmekte ve kolinesteraz enziminin irreversibl olarak inhibe olmasına neden olmaktadır [6].

Ortaya çıkan klinik bulgular sempatik ve parasempatik ganglionlarda, postgangliyonik parasempatik sinapslarda ve iskelet kası motor son plaklarında asetilkolin birikiminden kaynaklanmaktadır. Asetilkolinle oluşan muskarinik reseptör stimülasyonu terleme, kusma, diyare, myozis, üriner inkontinans, salivasyon, lakrimasyon, bronkore, bronkospazm, bradikardi oluşumuna yol açar [7]. Hastamızda kusma, diyare ve üriner inkontinans bulgularının varlığı dehidratasyona yol açmış, idame ve defisit sıvı tedavisine rağmen dehidratasyon bulgularında düzelme sağlanamamıştır. Sempatik pregangliyonik ganglionlarda asetilkolin birikimi ise midriyazis ve taşikardiye neden olmaktadır. Bu nedenle hastalarda bradikardi ve myozis görülebildiği gibi taşikardi ve midriyazis de görülebilmektedir. Zweener ve Ginsburg' un [8] 1 ay-11 yaş arasındaki 37 çocuk üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada en sık görülen bulgular myozis, salivasyon, kas gücünde azalma ve letarji iken hastaların % 49' unda taşikardi saptanmıştır. Hastanemize başvurusunda taşikardisi ve hipertansiyonu

olan hastamızda yatış süresince bradikardi gelişmemiştir. Nikotik reseptörlerin aşırı uyarılması ise hastamızda baskın semptomlar olan fasikülasyon ve kas gücünde azalmaya neden olmaktadır. Son olarak, merkezi sinir sisteminde kolinerjik deşarja bağlı gelişen semptomlar anksiyete, baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, deliryum, konvülsiyon, halusinasyon, solunum depresyonu ve komadır [6]. Çocuklarda erişkinlere göre merkezi sinir sistemi etkileri muskarinik etkilere kıyasla daha fazla görülmektedir. Lima ve Reis'in [9] yaptığı çalışmada muskarinik belirtilerin erişkinlerde çocuklara göre daha sık görüldüğü gözlenirken, Sofer ve ark. [10] 25 çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmada santral sinir sistemi belirtileri muskarinik belirtilere göre daha fazla görülmüştür. Muskarinik ve nikotik etkilerin daha fazla görüldüğü hastamızda ise baş ağrısı dışında merkezi sinir sisteminin etkilendiğini düşündürülen bulgu görülmemiştir.

Organofosfat zehirlenmesinde tanı anamnez, klinik bulgular ve kolinesteraz düzeyi ölçümüne dayanır. Tedavinin temel öğelerini ise dekontaminasyon, absorpsiyonun engellenmesi, genel destek tedavisi, solunum desteği ve farmakolojik tedavi oluşturmaktadır [6]. Organofosfat içerdiği Zehir Danışma Merkezi ile yapılan görüşmede doğrulanan tarım ilacına maruziyet sonrası hastanemize getirilen hastanın asetilkolinesteraz düzeyi düşük saptanmış, ilk başvurduğu merkezde başlanan aktif kömür ve sıvı tedavisine devam edilmiştir.

Akut organofosfat zehirlenmesini takiben 1-4 günde meydana gelen intermediate (ara) sendromda klinik olarak boyundaki fleksör kaslar, kraniyal sinirler tarafından innerve edilen kaslar, proksimal ekstremiteler ve solunum kaslarının paralizisi bazı hastalarda solunum desteğine ihtiyaç gösterebilir. Genel olarak bu hastalarda kolinerjik aşırı uyarının semptom ve bulguları görülmez. EMG tanıda yardımcı olabilir. Agresif erken antidot ve destek tedavi bu sendromun oluşumunu önleyebilir veya şiddetini azaltabilir. Semptomlar genellikle 5-18 gün içinde düzelmektedir [6]. Genellikle ara sendromda görülmediği belirtilen kolinerjik aşırı uyarıya bağlı semptom ve bulguların olması ve boyundaki fleksör kaslar ile kraniyal sinirler tarafından innerve edilen kasların paralizisi olmadığı için hastamızda ara sendrom düşünülmemiştir.

Kolinesteraz inhibitörleri ile zehirlenmede iki antidot yararlıdır. Asetilkolin reseptörlerini bloke eden atropin muskarinik ve merkezi sinir

sistemi etkilerini geri döndürmede etkilidir. Nikotik reseptörlere bağlanmadığı için kas güçsüzlüğü üzerinde etkili değildir. Pralidoksim ise organofosfat ve enzim arasındaki bağları kimyasal olarak kırarak etki gösterir. Klinik olarak muskarinik, nikotik ve merkezi sinir sistemi semptomlarını iyileştirir. Kas paralizisi gibi nikotik etkiler atropin tarafından geri döndürülemezken, pralidoksim tarafından geri döndürülebilir [6]. Kusma, diyare, üriner inkontinans gibi muskarinik bulguları olsa da bradikardi, myozis, hipotansiyon, bronkore, ciddi solunum sıkıntısı olmaması [4] ve atropin zehirlenme bulgularından kaçınmak için hastamız atropinize edilmemiştir. Atropin zehirlenmesi ajitasyon, konfüzyon ve hipertermiye neden olabilmektedir [11]. Organofosfat zehirlenmesine bağlı santral sinir sistemi etkileri de benzer bulguları içerdiğinden bu durumun atropin verilmesinden sonra ortaya çıkabilecek atropin zehirlenmesinden ayırt edilmesi güç olacaktır.

Pralidoksim asetilkolinesteraz enzimini inaktif hale getiren fosfat grubunu enzim yapısından uzaklaştırarak etki gösterir ve enzime bağlanan organofosfat yaşlanma reaksiyonuna girmeden uygulanmalıdır [4]. Hastamızın kusma ve ishal yakınması ile dehidratasyon bulgularının devam etmesi ve izleminde gelişen hipertansiyon sıvı tedavisinin düzenlenmesini güçleştirmiş, azalmış kas gücü ve devam eden baş ağrısı yakınması antidot uygulama gereksinimi doğurmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü atropin ihtiyacı olan tüm semptomatik hastalarda pralidoksim kullanılmasını önermektedir [2]. Bununla birlikte; pralidoksim tedavisi ile ilgili yayınlanmış iki randomize kontrollü çalışmada faydalı olduğuna dair kanıt bulunamamıştır [12,13]. Çocuklar üzerinde yapılmış randomize kontrollü çalışma ise bulunmamaktadır. Lifshitz ve ark. [14] çalışmasında 26 çocuk hastaya hem atropin hem pralidoksim verilmiş, tüm hastalar 24 saat içinde tamamen normale dönmüştür. Oksim bileşiklerinin geç dönemde uygulanması ve etkinliği konusunda ise bilgiler sınırlıdır [15]. Bunun nedeni hastaneye geç başvuran olgularda pralidoksim kullanılmaması olabilir. Sungur ve Güven 'in [16] çalışmasında hastaneye 48 saatten geç başvuran 2 hastaya geç başvuru nedeniyle pralidoksim tedavisi verilmemiş, hastalar atropin ile tedavi edilmiş ve iyi yanıt alınmıştır. Levy-Khademi ve ark. [17] çalışmasında organofosfat zehirlenmesi sonrası hastaneye yatırılan 31 çocuk hastadan ikisinin geç tanı almaları ve tedavide gecikme nedeniyle öldüğünü bildirilmiştir. Diğer hastalara

hem atropin hem pralidoksime tedavisi verilmiş ve tedaviye iyi yanıt alınmıştır. Geç başvuru veya tanının gecikmesi nedeniyle pralidoksime tedavisi verilmeyen bu hastalarda pralidoksime uygulanmasının sonucu değiştirebileceğini düşünmekteyiz. Hastamıza maruziyetten 48 saat sonra pralidoksime tedavisi uygulanmış, beşinci idame dozundan sonra muskarinik bulgular düzelerken, yedinci idame dozundan sonra nikotinik bulgular düzelmıştır.

Sonuç olarak organofosfatlı insektisitlere bağlı zehirlenmelerde kolinerjik bulgular şiddetli ise, pralidoksime tedavisi 36 saatten sonra da uygulandığında faydalı olabilir. Bu konuda daha geniş ve kontrollü çalışmalar ile etkinlik ortaya konabilir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. WHO International programme on chemical safety. Poisons information monograph G001. Organophosphorus pesticides. World Health Organization; Geneva: 1999.
2. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 yılı çalışma raporu özeti. Türk Hij Den Biyol Derg 2009;66:Ek 3.
3. Jokanovid M, Stojilkovid MP. Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. Eur J Pharmacol 2006;553:10–17.
4. Eddleston M, Buckley NA, Mohamed F et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning - a comparison of recommended regimens. J Toxicol – Clin Toxicol 2004;6:865–875.
5. Hayes WJ. Organophosphate insecticides. In Pesticides Studied in Man. Edited by Hayes WJ. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1982, 285–315.
6. 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; 1134–1143.
7. Barthold CL, Schier JG. Organic phosphorus compounds-nerve agents. Crit Care Clin 2005;21:673–689.
8. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children [published erratum appears in Pediatrics 1988 May;81(5):683]. Pediatrics 1988;81:121–126.
9. Lima JS, Reis CA. Poisoning due to illegal use of carbamates as a rodenticide in Rio de Janeiro. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33:687–690.
10. Sofer S, Tal A, Shahak E. Carbamate and organophosphate poisoning in early childhood. Pediatr Emerg Care 1989;5:222–225.
11. Birnbaumer D. Poisonings and Ingestions. In: Bongart FS, Sue DY (eds). Critical Care Diagnosis and Treatment. London: Appleton and Lange, 1994:686–715.
12. Cherian AM, Peter JV, Samuel J, Jaydevan R, et al. Effectiveness of P2AM (P2AM - pralidoxime) in the treatment of organophosphorus poisoning (OPP) a randomized, double blind placebo-controlled clinical trial. J Assoc Phys India 1997;45:22–24.
13. Buckley NA, Eddleston M, Szinicz L. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. Cochrane Database Syst Rev 2005.
14. Lifshitz M, Rotenberg M, Sofer S, et al. Carbamate poisoning and oxime treatment in children: a clinical and laboratory study. Pediatrics 1994;93:652-655.
15. Bentur Y, Raikhlin-Eisenkraft B, Singer P. Beneficial late administration of Obidoxime in malathion poisoning. Vet Hum Toxicol 2003;45:33–35.
16. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. Crit Care 2001;5:211–215
17. Levy-Khademi F, Tenenbaum AN, Wexler ID, Amitai Y. Unintentional organophosphate intoxication in children. Pediatric Emergency Care 2007;23:716–718.