

Organofosfat zehirlenmesinde uzun süreli intravenöz atropin kullanımı: İki vaka takdimi

Mustafa Taşkesen¹, Ayfer Gözü Pirinççioğlu¹, Hülya Üzel², Osman İyi²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Araştırma Görevlisi

SUMMARY: Taşkesen M, Pirinççioğlu AG, Üzel H, İyi O. (Departments of Pediatrics, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey). The use of long-term intravenous atropine in organophosphate poisoning: experience of two patients. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 216-219.

Organophosphates cause irreversible inhibition of the cholinesterase enzyme in the nervous system. Organophosphate poisoning may lead to confusion, salivation, sweating, diarrhea, bradycardia, respiratory depression, and coma. This report involves two male siblings aged 5 and 8 years who were admitted to the emergency room after eating organophosphates-sprayed peaches from the garden. Their consciousness was lethargic and pupils were miotic; they had bradycardia, tachypnea and dyspnea with increased secretion and response to stimuli with agitation. In the follow-up, excessive respiratory tract secretions and respiratory failure were observed, so they were intubated for mechanical ventilation. Intermittent intravenous atropine and pralidoxime were given. Following development of increased bronchial secretions and worsening bronchospasm findings, intravenous infusion of atropine (0.02 to 0.08 mg/kg/h) was started. A significant decrease in secretion and bronchospasm was observed. Long-term intravenous atropine treatment should be considered in patients with organophosphate poisoning who are unresponsive to short-term and intermittent atropine.

Key words: organophosphate, poisoning, atropine, intravenous infusion.

ÖZET: Organofosfatlar, sinir sistemindeki kolinesteraz enziminin geri dönüşümsüz inhibisyonuna neden olur. Zehirlenen olgularda konfüzyon, salivasyon, terleme, ishal, bradikardi, solunum merkezinin depresyonu ve komaya yol açabilir. Sunduğumuz makalede sekiz ve beş yaşında iki erkek kardeş bahçede ilaçlanmış şeftali yeme sonrası acil servise getirildi. Her ikisinin bilincinin letarjik, pupillerinin miyotik, uyarılara ajitasyonla yanıt verdikleri, artmış sekresyonla beraber bradikardik, taşipneik ve dispneik oldukları saptandı. İzlemlerinde solunum yollarında aşırı sekresyon ve solunum yetmezliği gözlenmesi üzerine her ikisi de mekanik ventilasyon için entübe edildi. Aralıklı atropin ve pralidoksim intravenöz verildi. İzlemlerinde olguların bronşial sekresyonlarının artması, bronkospazm bulgularının ağırlaşması üzerine atropin intravenöz infüzyon şeklinde (0.02-0.08 mg/kg/saat) başlandı. Sekresyon ve bronkospazmlarında belirgin azalma gözlemlendi. Kısa süreli ve aralıklı atropine yanıtsız organofosfat ile zehirlenme olgularında intravenöz uzun süreli atropin kullanımı akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: organofosfat, zehirlenme, atropin, intravenöz infüzyon.

Organofosfatlar asetilkolinesterazların geri dönüşümsüz inhibitörlerinden olup kolinerjik reseptörlerde asetilkolin birikimine neden olurlar. Organofosfatlar oral yoldan, deriden, mukozal membranlardan, konjunktivadan veya solunum yollarından emilerek ciddi zehirlenmelere neden olabilirler.¹⁻³ Zehirlenen olgularda klinikte baş ağrısı, uykuya eğilim,

nöbet, lakrimasyon, salivasyon, üriner disfonksiyon, miyozis, bulantı-kusma, bronkospazm, akciğerlerde sekresyon artışı ve solunum kaslarında zayıflık görülebilir. Ağır zehirlenme olgularında ise organofosfatlar bronkospazm, akciğerlerde sekresyon artışı, solunum kaslarında zayıflık, solunum merkezi depresyonu ve komaya yol açabilir.⁴

Spesifik tedavide kullanılan ajanlardan (antidot) biri antimuskarinik etkili atropin, diğeri ise enzim reaktivatörü olan pralidoksimidir. Atropin etkisini asetilkolinin muskarinik reseptörler üzerindeki kompetitif etkisini antagonize ederek yapar. Atropin genellikle kısa süreli ve aralıklı olarak kullanılmasına rağmen uzun süreli intravenöz infüzyon şeklinde kullanımı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır.

Bu olgu sunumunun amacı ağır organofosfat zehirlenmesi nedeni ile başvuran olgularda uzun süreli intravenöz atropin kullanımını ve sonuçlarını değerlendirmektir.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Yaklaşık üç saat önce kaza ile bahçede ilaçlanmış şeftali yeme sonrası sekiz yaşındaki erkek hasta zehirlenme ön tanısı ile acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde bilincinin uykuya eğilimli olduğu, kooperasyon ve oryantasyonun olmadığı, pupillerinin ileri derecede miyotik, ağrılı uyarılara ajitasyonla yanıt verdiği, artmış sekresyonla beraber taşipneik (dakikada 34), dispneik ve her iki akciğerde dinlemekle sekretuar rallerinin olduğu saptandı. Kalp atım hızı dakikada 72, kan basıncı 105/60 mmHg, vücut ısısı 37.9°C olarak ölçüldü. Öykü ve klinik bulgularla organofosfor zehirlenmesi düşünüldü. Hastaya ortalama üç saat sonra nazogastrik sonda ile mide lavajı yapıldı ve aktif kömür verildi. Hasta yoğun bakım ünitesine alınarak monitörize edildi ve 4-6 L/dk maskeyle oksijen verildi. Arter kanında pH 7.32, PaO₂ 107 mmHg, PaCO₂ 48mmHg, HCO₃⁻ 21 mmol/L, SpO₂ %88 olarak bulundu. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon saptandı. Tam kan, biyokimya ve idrar incelemeleri normaldi. Teknik ve sosyal nedenlerden dolayı plazma psödokolinesteraz düzeyleri bakılamadı. Aralıklı olarak atropin yapılan hastaya birinci saatte pralidoksim 50 mg/kg olacak şekilde 100 ml %0.9 serum fizyolojik içinde bir saatte infüzyonla gönderildikten sonra 20 mg/kg/saat infüzyona geçildi ve daha sonra doz azaltılarak beş gün boyunca verildi. Akciğer grafisinde pulmoner infiltrasyonları nedeni ile geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. İzleminde sekresyonlarının artması, bronkospazm bulgularının ağırlaşması ve arter kanında pH 7.12, PaO₂ 47 mmHg, PaCO₂ 78mmHg

saptanması üzerine yatışının ikinci gününde entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Oral ve trakeal sekresyonlarının çok fazla olması üzerine intravenöz infüzyon şeklinde atropin (0.02 mg/kg/saat) başlandı. Sekresyonlarının artması üzerine atropin dozu kademeli olarak 0.02'den 0.08 mg/kg/saat dozuna kadar artırıldı. Atropin infüzyon dozu hastanın klinik bulgularına göre dozu azaltılarak veya artırılarak (0.02-0.08 mg/kg/saat) yaklaşık 13 gün verildi. Sekresyonlarında belirgin azalma gözlemlendi. Spontan solunumunun yeterli olması, sekresyonlarının ve bronkospazmının azalması üzerine spontan modda bir süre izlendi. Hemodinamik değişikliklerinde ve kan gazında bozulma olmayan hastanın tüpü çekilerek yatışının 16. gününde mekanik ventilasyon sonlandırıldı. İzleminde herhangi bir sorunu olmayan hasta yatışının 25. gününde servise transfer edildi.

Vaka 2

Kaza ile aynı şekilde bahçede ilaçlanmış şeftali yeme sonrası beş yaşında ve Vaka 1'in kardeşi olan erkek hasta acil serviste görüldüğünde; letarjik, pupillerinin ileri derecede miyotik, artmış sekresyonla beraber solunum sayısının dakikada 44, her iki akciğerde dinlemekle sekretuar ralleri olduğu saptandı. Kalp atım hızı dakikada 64, kan basıncı 90/45 mmHg, vücut ısısı 38.1 °C olarak ölçüldü. İshalinin olduğu gözlemlendi. Hastaya yaklaşık üç saat sonra nazogastrik sonda ile mide lavajı yapıldı ve aktif kömür verildi. Aralıklı olarak atropin yapılan ve pralidoksim verilen hastanın izleminde genel durumunun giderek kötüleşmesi ve solunum yetmezliği saptanması (arter kanında pH 7.2, PaO₂ 45 mmHg, PaCO₂ 55 mmHg) üzerine entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Benzer şekilde sekresyonlarının çok fazla olması üzerine intravenöz atropin (0.02-0.08 mg/kg/saat ve yaklaşık 16 gün) infüzyonuna başlandı ve dozu hastanın klinik bulgularına göre değiştirildi. Yoğun bakım izleminin 19. gününde mekanik ventilasyon ihtiyacı kalmayan ve izleminde herhangi bir sorunu olmayan hasta 25. günde servise alındı.

Tartışma

Organofosfat zehirlenmesi, dünyada hemen hemen her ülkede benzer sıklıkta görülmektedir. Zehirlenmeler genellikle kazara evlerde, tarım,

endüstri (bu maddelerin üretim ve taşınmasında çalışanlarda) ve insektisit ile mücadele alanlarında çalışanlarda görülür.⁵ Temas öyküsü, özgün klinik bulguların saptanması, tedaviyle bu bulgu ve belirtilerin düzelmesi veya kanda kolinesteraz düzeyinin düşük ölçülmesi ile organofosfat zehirlenmesi tanısı konulur.⁶⁻⁸ Kolinerjik sendrom salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon, defekasyon, gastrik emezis, bronkospazm ve bradikardi (SLUDGE/BB) olarak da bilinir ve organofosfat zehirlenmelerinde tanıyı destekleyicidir. Hastalarda hipotansiyon/ hipertansiyon ve bradikardi/taşikardi görülebilir. Bazı organofosfat zehirlenmelerinde pnömoni, kalıcı nöropati, pankreatit, akut solunum sıkıntısı sendromu ve bunlara bağlı veya direkt solunum yetmezliği nedeniyle ventilasyon desteği gerekebilir.⁹ Olgularımızda kolinerjik sendromun tüm klinik bulguları gözlemlendi. Solunum yetmezliği gelişmesi nedeniyle her ikisine de uzun süreli mekanik ventilasyon uygulandı.

Tedavi dekontaminasyon, absorpsiyonun engellenmesi, genel destek ve yoğun solunumsal destek tedavilerinden oluşur. Tedavide antidotların verilmesi, toksisitenin derecesine göre yapılır.⁴ Deri yoluyla temas eden olguların cildinin ve kıyafetlerinin su ve sabun ile yıkanması, maddenin daha çok absorbe edilmesini önlemek için gereklidir.⁸ Toksik maddeyi oral yolla alanlarda gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanması gerekir. Spesifik tedavide antimuskarinik etkili atropin ve oksimler (pralidoksim/obidoksim) kullanılır. Oksim tedavisinin etkinliği asetilkolinesteraz inhibitörünün şekline, plazma oksim konsantrasyonuna, oksim tedavisinin süresine ve plazma kolinesteraz konsantrasyonuna bağlıdır. Pralidoksim tüm dünyada en yaygın kullanılan oksimdir ve kolinerjik etki altında olan tüm muskarinik, nikotinik reseptörlerde ve santral sinir sisteminde kolinesteraz enzimini aktive ederek etki gösterir. Pralidoksim klasik olarak yeterli düzeyde atropinize edilmiş olgularda 20 mg/kg/gün olacak şekilde intravenöz infüzyon olarak devam edilir ve toksik ajanın alınmasından sonraki ilk 24-48 saat içinde uygulanmalıdır.^{3,10,11} Bu bilgilere rağmen organofosfat zehirlenmelerinde pralidoksim kullanımı ilgili son Cochrane raporunda tedavinin etkinliği konusunda yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir.¹²

Atropin, santral sinir sistemi ve periferik muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin kompetitif antagonistidir. Orta derecede zehirlenmelerde atropin dozu çocuklarda 0.05 mg/kg'dır. Eğer etki görülmezse, bu doz her 5-10 dk'da bir muskarinik semptomlar kaybolana kadar tekrarlanır. Doz trakeobronşiyal sekresyona göre değerlendirilir. Genel olarak atropin en az ilk 12-24 saat boyunca sürdürülür. Bazen bu süre uzatılabilir veya intravenöz uzun süreli infüzyon şeklinde verilebilir. Sekresyonları azaltacak gerekli doz masif dozda olabilir ve gerekliyse tedavi uzatılabilir. Atropin infüzyonunun birkaç haftaya kadar uzatıldığını bildirenler de vardır. Tedavinin başarısızlığında en önemli neden yetersiz atropinizasyondur.^{4,13,14} Yüksek doz atropin kullanımında huzursuzluk, ataksi, hipertermi, baş dönmesi, hallüsinasyon, görme ve hafıza bozukluğu gibi bulgulara ek olarak ciddi santral sinir sistemi (SSS) depresyonu ve solunum arresti de ortaya çıkabilmektedir.¹⁵ İlk olguya 13 gün, ikinci olguya ise yaklaşık 16 gün intravenöz infüzyon şeklinde atropin uygulandı. Olguların klinik bulgularına göre intravenöz atropin infüzyon dozu azaltıldı veya artırıldı; kolinerjik bulgularda belirgin düzelme gözlemlendi. Her ikisinde de verilen pralidoksim tedavisinden belirgin bir yarar sağlamadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak organofosfat zehirlenmesi nikotinik, muskarinik ve SSS etkileriyle ciddi solunum yetmezliğine yol açabilir. Oldukça ağır gidebilen ve hayatı tehdit edebilecek bu entoksikasyon olgularında erken tanı ve tedavi önemlidir. Gelişebilecek solunum sistemi komplikasyonları ortaya çıktığında, zaman kaybetmeden uygun tedaviye başlanarak ve gerekli olduğunda solunum desteğinin verilmesi mortaliteyi azaltabilir. Ağır zehirlenme olgularında kısa süreli aralıklı atropin tedavisine ek olarak intravenöz uzun süreli atropin kullanımının hayati önemde olduğu akıldaki tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dharmani C, Jaga K. Epidemiology of acute organophosphate poisoning in hospital emergency room patients. *Rev Environ Health* 2005; 20: 215-232.
2. Woo OF. Organophosphates and carbamates. In: Olson KR (ed). *Poisoning and Drug Overdose*. Stanford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999: 2448.
3. Sarıtaş A, Çakır Z, Aslan Ş. Organofosfat ve karbamat zehirlenmeleri. *Eurasian J Med* 2007; 39: 55-59.

4. 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, 2004: 1134–1143.
5. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 335-404.
6. Rusyniak DE, Nanagas KA. Organophosphate poisoning. *Semin Neurol* 2004; 24: 197–204.
7. Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 144–149.
8. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27: 694–699.
9. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM* 2002; 95: 275–283.
10. Birnbaumer D. Poisonings and ingestions. In: Bongart FS, Sue DY (eds). *Critical Care Diagnosis and Treatment*. London: Appleton and Lange, 1994: 686–715.
11. Jokanovic M, Stojiljkovic MP. Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. *Eur J Pharmacol* 2006; 553: 10-17.
12. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16: CD005085.
13. Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, et al. Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* 1999; 107: 233–239.
14. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ. Evaluation of antidotes for poisoning in organophosphorus pesticides. *Emerg Med* 2000; 12: 22–37.
15. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Rang and Dale's Pharmacology*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2007: 153.