

# Subkutanöz Organofosfat Enjeksiyonuna Bağlı “İntermediate Sendrom”

## Intermediate Syndrome Following the Subcutaneous Injection of Organophosphate: Case Report

Dr. Handan BİRBİÇER,<sup>a</sup>  
Dr. Tayfun BİRTAY,<sup>a</sup>  
Dr. Şebnem ATICI,<sup>a</sup>  
Dr. Zeliha ÖZER ALTUNKAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Mersin

Geliş Tarihi/Received: 05.02.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 05.05.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Handan BİRBİÇER  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Mersin,  
TURKIYE/TURKEY  
birbicer@hotmail.com

**ÖZET** Ciddi organofosfat zehirlenmeleri genellikle kimyasalın intestinal yol ile intihar amaçlı alınması sonucu meydana gelir ve farklı klinik tablolara neden olabilirler. Perkütanöz veya intravenöz enjeksiyon yolu ile zehirlenmeler daha çok deneysel çalışmalarda kullanılan bir yöntem olup insanlarda bu yol ile zehirlenmeler nadirdir. Makalemizde subkutan enjeksiyona bağlı zehirlenme sonucu intermediate sendrom gelişen bir olguyu sunmayı amaçladık. 19 yaşında kadın hasta sol antekübital bölgeye 5 ml diazinon enjeksiyonundan 6 gün sonra proksimal kas güçsüzlüğü gelişimi nedeniyle yoğun bakım ünitemizde takibe alındı. Solunum yetmezliği gelişen olguya 11 gün süreyle mekanik ventilasyon uygulandı. Enjeksiyon bölgesinde inflamasyon dışında bir lezyon gözlenmedi ve hastamız sorunsuz olarak psikiyatri kliniğine devredildi. Sonuç olarak organofosfatların subkutanöz enjeksiyonuna bağlı zehirlenme olgularında lokal bulguların yanı sıra sistemik bulgular gelişebilir. Bu nedenle olguların özellikle geç dönemde ortaya çıkan intermediate sendrom gibi klinik tablolar yönünden yakın takip edilmesi düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Organofosfat; subkutanöz enjeksiyon; zehirlenmeler

**ABSTRACT** Severe organophosphate poisoning usually occurs due to intestinal absorption of the ingested drug for suicidal attempt and causes varied clinical situations. Percutaneous poisoning is a method frequently used in experimental studies but this route of poisoning is very rare in human. In our article, we aimed to report an intermediate syndrome case secondary to subcutaneous injection. A 19 year old female was interned to intensive care unit due to proximal muscle weakness at 6th day after the subcutaneous injection of diazinon 5 ml via the left antecubital area. The patient was mechanically ventilated for 11 days because of the respiratory failure. There was no lesion except inflammatory reaction at the injection side and our patient was transferred to psychiatry clinic as free of problems. In the cases of organophosphates poisoning via subcutaneous injection, systemic symptoms may occur besides the local symptoms. Therefore, we think these patients should be followed cautiously for particularly intermediate syndrome seen as a late period symptom.

**Key Words:** Phosphoric acid esters; injections, subcutaneous; poisoning

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2010;8(1):75-8**

Organik fosfat zehirlenmeleri (OPZ) tarım bölgelerinde bu kimyasal bileşiğin yaygın kullanımı ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle intihar amaçlı girişimlerde çok sık karşımıza çıkmaktadır.<sup>1</sup> Organik fosfatlara bağlı zehirlenmeler genellikle kaza ile inhalasyon ve cilt teması sonucunda meydana gelmektedir. Ciddi sistemik toksikasyon genellikle oral yolla alınması sonucunda gelişmektedir. OPZ'ne bağlı akut kolinerjik kriz, intermediate sendrom (IS) ve organophosphate- induced delayed neuropathy (OPIDN) olmak üzere üç tip klinik tablo tanımlanmıştır. OPZ ile ilgili literatürlerin ço-

ğu cilt teması, inhalasyon ve ağız yolu ile alım sonucu gelişen zehirlenme olgularını içermektedir. Perkutan enjeksiyon ile zehirlenme bildirilen çok az yayın bulunmakta olup nadiren sistemik bulgular tanımlanmıştır.<sup>2-4</sup>

IS başlangıçtaki kolinerjik semptomlar ortadan kalktıktan sonra meydana gelmektedir. Bu sendrom respirator paralizi, proksimal kas zayıflığı ve motor kranial sinir paralizisi ile karakterize olup, 1987'den bu yana OPZ'e bağlı IS gelişen bir çok olgu tanımlanmıştır.<sup>5-7</sup> Bu olguların çoğu intihar amaçlı organik fosforun oral alımı sonucu görülmüştür. Literatürde perkutanöz OPZ'ne bağlı IS gelişen bir olguya rastlanmıştır.<sup>8</sup>

Makalemizde intihar amaçlı subkutan organik fosfat uygulaması ile zehirlenme ve buna bağlı intermediate sendrom gelişen bir olguyu sunmayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

19 yaşında kadın hasta sol antekübital bölgeye 5 mL organofosfat içeren diazinon (Basidin) adlı ilacı enjekte ederek intihar girişiminde bulunmuştur. Başka bir sağlık merkezinde semptomatik tedavi ve atropine infüzyonu ile 6 gün izlenen hasta kas güçsüzlüğü gelişmesi üzerine hastanemize sevk edilmiştir. Hastanın anamnezinden takip edildiği süre içinde bulantı-kusma ve ishal gibi organik fosfor zehirlenmesini klinik olarak destekleyen şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Bilinci açık, oryante ve koopere ancak uykuya meyilli olan hastanın kan basıncı 130/75 mmHg, kalp atım hızı 87 atım/dk, vücut ısısı 37.1 °C ölçüldü ve hastada kolinerjik krize ait bir bulguya rastlanmadı. Kan gazı örneğinde pH 7.45, O<sub>2</sub> saturasyonu %94, PO<sub>2</sub> 66, PCO<sub>2</sub> 37.2 idi. Nörolojik muayenede özellikle alt ekstremitelerde dikkat çeken orta derecede diffüz kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinde azalma vardı. Kolinesteraz enzim düzeyi 2.47 U/mL (normal sınıır 3.5-13 U/mL) olan hastaya destek tedavi ve pralidoksim klorid (25 mg/kg) infüzyonu başlandı. Yatışının ilk gününde spontan solunumla takip edilen hastanın kliniğe kabulünden 22 saat sonra jeneralize tonik klonik konvülsiyon geçirmesi ve takip eden saatlerde solunum sıkıntısının başlaması üzerine mekanik ventilasyon uygulandı. Hasta-

nın mekanik ventilasyona başlandığı sıradaki kan gazı parametreleri pH 7.28, pO<sub>2</sub> 54.3, saturasyon %85.7, pCO<sub>2</sub> 38.1, BB 39.7, BE-8.3 idi. İlk günden itibaren takip edilen plazmakolinesteraz düzeyleri 1.98-2.72 U/mL olarak izlendi. Pralidoksim tedavisi 6-12 saat aralıklarla ve 3 gün süreyle tekrarlandı. Takip süresince laboratuvar testlerinde AST ve ALT yükseklikleri dışında bir patoloji gözlenmedi. Yataışta ve takipte çekilen PA akciğer grafileri normal olarak değerlendirildi. Klinik takip sırasında tekrar konvülsiyon geçirmeyen hastanın elektroensefalografisi (EEG) normal olarak değerlendirildi. İlacın uygulandığı bölgede sadece lokal inflamasyon tespit edildi ve yara bakımı ile düzelme sağlandı. Entübasyonun 5. gününde solunum yetmezliği hariç bütün bulgular geriledi. Uzamış solunum yetmezliği nedeniyle hasta yatışının 11. gününde ekstübe edildi. Genel durumu ve vital bulguları düzelen hasta intihar ile sonuçlanan davranış bozukluğu nedeniyle psikiyatri kliniğine devredildi.

## TARTIŞMA

Organik fosfor zehirlenmesi genellikle cilt, gastrointestinal sistem, konjunktiva, solunum sistemi veya enjeksiyon yolu ile absorpsiyon sonucu meydana gelir. Enjeksiyon yolu ile zehirlenmeler deneysel çalışmalarda sık kullanılan bir model olup insanlarda nadir olarak görülmektedir. Perkutanöz enjeksiyon yolu ile zehirlenmelerde genellikle enjeksiyon yerinde lokal inflamasyon bildirilmiş, çok az olgu da sistemik bulgular tanımlanmıştır.<sup>4,9,10</sup> Literatürde OPZ'e bağlı intermediate sendrom bildirilen bir olguya rastlanmıştır.

Organik fosfor bileşiklerinden IS'a en sık neden olan bileşikler methyl parathion, fenthion ve dimethoate'dır. Diazinon orta derecede potent bir organofosfat olup, buna bağlı IS nadirdir. IS proksimal kas güçsüzlüğü, motor kranial sinir felci ve en önemlisi respiratör kas zayıflığı tablosunu içerir. Proksimal kas güçsüzlüğü tipik olarak üst ekstremiteleri içermektedir.<sup>6,11,12</sup> Sendrom genellikle başlangıçtaki organofosfat maruziyetini takip eden 24-96 saat içinde ve tam iyileşme periyodundan sonra meydana gelmektedir.<sup>5,6,11</sup> Solunum yetmezliğinin tam iyileşmesi ise 4-18 gün arasındadır.<sup>10</sup> Bizim olgumuzda IS'a ait bulgulardan

sadece kas güçsüzlüğü ve solunum yetmezliği mevcut olup kraniyal sinirlere ait bir patoloji tespit edilmemiştir. Bizim olgumuzda klinik tablo diaziron alımından 6 gün sonra ortaya çıkmış, IS bulgularından sadece kas güçsüzlüğü ve solunum yetmezliği gelişmiş, kraniyal sinirlere ait bir patoloji tespit edilmemiştir. Bulguların geç ortaya çıkması ise ajanın subkutan uygulanmasının emilimde gecikmeye neden olabileceğini düşündürmüştür.

IS'un etyolojisi bilinmemekle birlikte bu konu ile ilgili sayısız teori bulunmaktadır. Bu teorilerden biri yetersiz pralidoksim tedavisi ya da pralidoksim tedavisine ilaca maruziyetin geç döneminde başlaması olarak tanımlanmıştır.<sup>7,11</sup> IS etyolojisine ait diğer teoriler nöromusküler kavşağa odaklanmış olup pre-postsinaptik asetilkolin reseptörlerinin down-regulation veya desensitizasyonunu düşündürmektedir.<sup>12</sup> Elektromiyografik çalışmalar bu konuda farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır.<sup>5,12</sup> Nöromusküler kavşaktaki bu etki olasılıkla yetersiz pralidoksim tedavisine sekonder ya da uzamış asetilkolinesteraz inhibisyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Uzamış psödokolinesteraz depresyonu ve eritrositlerdeki asetilkolinesteraz düzeyleri IS'lu hastalarda belirleyici görünmektedir.<sup>7,11</sup> Olgumuzda da ilaca maruz kalınan ilk 6 gün içinde pralidoksim tedavisi uygulanmamıştı. Ayrıca hastanın klinik takibi süresince asetilkolinesteraz enzim seviyesi düşük düzeyde seyretti. Bütün bunlar IS gelişimini açıklayan teorileri destekler görünmektedir.

Enjeksiyon yolu ile zehirlenmelerde genel tedavi yaklaşımı solunumun sürdürülmesi, pralidok-

sim- atropin uygulanması, lokal yara bakımı ve diğer destek tedavileri içermektedir. Atropin muskarinik semptomlar üzerine etkili iken pralidoksim klorid ise kolinesteraz aktivitesi üzerine etkilidir ve kas zayıflığını özellikle solunum kaslarındaki güçsüzlüğü düzeltir.<sup>3,13,14</sup> IS tedavisi ise temel olarak destekleyici önlemleri, özellikle de solunum yetmezliği gelişen olgularda mekanik ventilasyon tedavisini içermektedir. IS'a ait semptomlar atropin ve pralidoksim tedavisine iyi yanıt vermemektedir. Olgumuzda mekanik ventilasyon ve destek tedaviye ek olarak pralidoksim tedavisi uygulandı. Bizi buna yönlendiren etken tedavinin erken döneminde pralidoksim uygulanmamasına bağlı olarak IS'un geliştiği ayrıca ilacın subkutan uygulanmış olması nedeniyle yavaş salınımla emiliminin ve etkisinin devam edebileceği düşüncesidir.

Deneyisel çalışmalarda organofosfat bileşiğinin subletal dozlarını takiben diafragma, gastrocnemius ve psoas kaslarında miyopatik değişiklikler tanımlanmış, motor son plakta nekrotik değişiklikler gösterilmiştir. Nekroz en fazla 1-3. günlerde görülürken iyileşme belirtileri 7. günde gözlenmiş, tam iyileşme ise 2-3. haftalarda meydana gelmiştir.<sup>15</sup> Olgumuzda proksimal kas güçsüzlüğü 12. günde gerilerken solunum kaslarındaki tam iyileşme 16. günde gerçekleşmiştir.

Sonuç olarak organofosfatların perkütanöz enjeksiyonuna bağlı zehirlenme olgularında lokal bulguların yanı sıra sistemik bulguların gelişebileceği unutulmamalı, hastalar özellikle geç dönemde ortaya çıkan intermediate sendrom gibi klinik tablolar için yakın takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Noura S, Abroug F, Elatrous S, Boujdaria R, Bouchoucha S. Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest* 1994;106(6):1811-4.
2. Roth A, Zellinger I, Arad M, Atsmon J. Organophosphates and the heart. *Chest* 1993;103(2):576-82.
3. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971;50(4):475-92.
4. Hadimioglu N, Dosemeci L, Arici G, Ramazanoglu A. Systemic organophosphate poisoning following the percutaneous injection of insecticide. Case report. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15(3):195-9.
5. De Bleecker J, Van Den Neucker K, Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30(3):321-9.
6. Senanayake N, Karaliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987;316(13):761-3.
7. Sudakin DL, Mullins ME, Horowitz BZ, Abshier V, Letzig L. Intermediate syndrome after malathion ingestion despite continuous infusion of pralidoxime. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(1):47-50.
8. Knolle J. [Suicidal poisoning by subcutaneous injection of a mixture of parathion and demeton-o-methyl sulfoxide (E 605 MR)]. *Arch Toxikol* 1970;26(1):29-39.

9. Volk O, Reith S, Saehn C, Haars P, Bach D, Klues HG. [Attempted suicide by intravenous injection of metasystox]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37(5):280-3.
10. Hise LL, Copeland R, Ortiz J. Injection of insecticide: a review of the literature. *Orthopedics* 1995;18(6):571-2.
11. He F, Xu H, Qin F, Xu L, Huang J, He X. Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning--an analysis of 21 cases. *Hum Exp Toxicol* 1998;17(1):40-5.
12. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* 1999;54(11):1073-88.
13. Tsao TC, Juang YC, Lan RS, Shieh WB, Lee CH. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. *Chest* 1990;98(3):631-6.
14. Tunçok Y, Aksay Hocaoglu N. [Poisoning with organophosphate insecticide]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(46):69-73.
15. Karalliedde L, Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J Anaesth* 1989;63(6):736-50.