

Organofosfat Zehirlenmesi Sonrasında Intermediate Sendrom Gelişen Bir Olgu

A Case of Intermediate Syndrome Due to Organophosphate Intoxication

Emel TELLİOĞLU,^a
Dursun TATAR,^a
Özlem EDİBOĞLU,^a
Salih Zeki GÜÇLÜ^a

^aİzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 30.01.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 03.07.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:

Emel TELLİOĞLU

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir,

TÜRKİYE/TURKEY

emel_tellioglu@yahoo.com

ÖZET Organofosfatlar, insektisit olarak kullanılan kimyasallardır. Organofosfat zehirlenmesi, dünya çapında milyonlarca hastayı ilgilendirmekte ve yüksek fataliteye neden olması nedeniyle de önem taşımaktadır. Bu zehirlenmelerin çoğu intihar girişimleridir. Organofosfatların etkileri, asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu ile asetilkolinin kolinerjik sinapslarda birikimi sonucunda ortaya çıkar. İntihar amacıyla folidol için 19 yaşındaki bir kadın hasta, akut kolinerjik sendrom döneminden sonra gelişen solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatör desteğine alınarak takip edildi. Hasta organofosfat zehirlenmesinden sonra görülen ve oldukça fatal ve morbid seyredabilen bir klinik olan intermediate sendrom olarak değerlendirildi. Patofizyolojisi henüz kesinleşmemiş olan bu kliniğe sık rastlanır ve solunum yetmezliğine yol açar. Olgu, güncel literatür bilgileri eşliğinde sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Fosforik asit esterleri; solunum yetmezliği

ABSTRACT Organophosphates are chemicals used as insecticides. Organophosphate intoxication is an important health problem which causes high fatality and affects millions of people worldwide. Most of these intoxications are suicidal. Effects of organophosphates are attributed mainly to the accumulation of acetylcholine at the cholinergic synapses as a result of inhibition of acetylcholinesterase activity. 19-years-old woman who drank folidol for suicide was treated by mechanical ventilator support after she got over acute cholinergic syndrome phase. She was evaluated as intermediate syndrome which could be highly fatal and morbid. This clinical situation whose pathophysiology is unclear is common and may cause respiratory insufficiency. The patient was presented in the light of the recent literature review.

Key Words: Phosphoric acid esters; respiratory insufficiency

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2013;11(2):83-7

Organofosfatlar, insektisit olarak kullanılan kimyasallardır. Sinir hücrelerine etkilerinden dolayı savaş ve terör saldırılarında da kullanılmıştır.¹ Kolay bulunabilmeleri nedeniyle organofosfat zehirlenmesi dünya çapında milyonlarca hastayı ilgilendirmekte ve yüksek fataliteye neden olmasından dolayı da önem taşımaktadır. Bu zehirlenmelerin çoğu intihar girişimleridir.² Organofosfatların etkileri, asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu ile asetilkolinin kolinerjik sinapslarda birikimi sonucunda ortaya çıkar.³ Sinapslarda artan asetilkolin, sürekli asetilkolin reseptör uyarılmasına ve otonomik, somatik ve santral sinir sistemi bozukluğuna yol açar.

Akut organofosfat zehirlenmesinde toksik etkiler üç farklı fazda görülür. Bunlar; akut kolinerjik kriz, intermediate sendrom ve gecikmiş polinöropati fazlarıdır. Akut kolinerjik krizde, parasempatik uyarı baskın olmakla beraber, fazla asetilkoline bağlı nikotinik reseptörlerin uyarılması sempatik uyarılmaya da yol açmaktadır.⁴

Intermediate sendrom, organofosfat zehirlenmesinde morbidite ve mortaliteye en fazla katkıda bulunan fazdır. Patofizyolojisi henüz kesinleşmemiş olan bu klinik, sık görülür ve solunum yetmezliğine yol açar. Zehirlenmeyi izleyen haftalarda ise organofosfata bağlı gecikmiş nöropati de ortaya çıkabilir.⁵

Çalışmamızda, yoğun bakım kliniğinde izlediğimiz intermediate sendrom kliniği sergileyen bir hasta nedeniyle, organofosfat zehirlenmesi ve intermediate sendroma yaklaşım konusundaki güncel bilgileri sunmayı amaçladık. Ayrıca olgumuz, intermediate sendrom tanısı ile yoğun bakıma yatışının ikinci gününde trakeotomi uygulanmış ve weaning yapılabilmiş bir olgu olduğu için sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

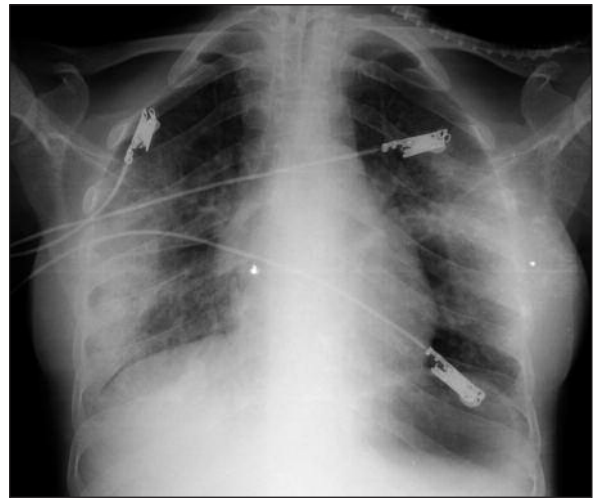
İntihar amaçlı folidol (metil paration) içmiş 19 yaşında kadın hasta, başka bir yoğun bakımda takibe alındığında bilinci açık kooperasyon kısıtlı, pupil-leri miyotik ve jeneralize kas seyirmeleri mevcutmuş. Ölçülen psödokolinesteraz düzeyleri normal olan hastaya atropin 1 mg (10 dakika arayla 2 defa) ve 500 cc serum fizyolojik içine 10 mg atropin konularak 50 damla/dakika infüzyon başlanmış. Vücut ağırlığı 50 kg olan hastaya 30 mg/kg dozunda pralidoksim yükleme dozunu takiben 8 mg/kg dozunda (500 cc serum fizyolojik içine 18 amp PAM 10 saatte gidecek şekilde) idame tedavisi verilmiş.

İlk beş günde sekresyonları ve kas seyirmeleri olan hastaya atropin ve destek tedavileri uygulanmış ve profilaktik antibiyoterapi başlanmış. Genel durumu düzelen ve oral almaya başlayan hasta, tedavisinin 6. gününde ani başlayan bronkospazm atağı nedeniyle satürasyonunun düşmesi üzerine entübe edilmiş. Mekanik ventilasyon desteğine bağlanan hastanın durumu zehir danışma merkezi ile görüşülmüş ve intermediate sendrom olarak de-

ğerlendirilmiş. Hasta mekanik ventilasyon desteğinin azaltılmasını tolere edememiş. Antibiyoterapi-
pide önce meropenem ve amikasin kullanılmış, daha sonra teikoplanin başlanmış. Antibiyotikleri seftazidim 3*2 g, flukonazol 1*2 mg ve siprofloksasin 2*200 mg olarak değiştirilen hasta 11 gün ventilatörden ayrılamaması nedeniyle hastanemiz yoğun bakımına sevk edilmiş.

Mekanik ventilasyon tedavisinin 11. gününde hastanemiz yoğun bakımına yattığı zaman hastanın genel durumu kötü, bilinci uykuya meyilli idi. Pupilleri bilateral miyotik, oral sekresyonları artmıştı. Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu, yer yer inspiratuar ve ekspiratuar ronküsler duyuluyordu. Kalp ritmik ve taşikardikti (Nabız: 147/dk, TA: 140/90 mmHg, A: 36,6°C). Akciğer radyogramında her iki kostofrenik sinüsler açık, kardiyotorasik oran hafif artmıştı ve sağ akciğer üst zonda retikülönodüler dansite artışı izlendi (Resim 1). Hasta Hamilton-Galileo tipi ventilatör Bonaduz-İsviçre ile Asiste Support ventilasyon modunda takip edildi.

Kan tahlillerinde CRP: 11,4 mg/dL, lökosit: 30400 (Nötrofil %85,9) hemogloblin: 8,2 g/dL, trombosit: 430000, rutin kan biyokimyasında kan şekeri: 125 mg/dL, üre: 39 mg/dL, kreatinin: 0,6 mg/dL, LDH: 482 U/l, prokalsitonin: 0,23 ng/mL (Düşük) idi. Arteriyel kan gazı (oksijenli-ventilatörde) pH: 7,56, pCO₂: 48 mmHg, pO₂: 189 mmHg, HCO₃: 41 mmol/L ve SaO₂: %99 bulundu.



RESİM 1: Başvuru sırasında çekilen akciğer radyogramı.

Hastada intermediate sendrom ve pnömoni düşünüldü. Hastaneye yattığı zaman alınan derin trakeal aspirat kültüründe üreme olmadı. Ampirik olarak seftazidim 3 g/gün tedavisi başlandı. Zehir danışma merkeziyle tekrar iletişim kuruldu hastaya gerektiğinde atropin uygulanabileceği, destek tedavi ve antibiyoterapi ile tedavisinin devamı önerildi. Hipersalivasyonu olan ve pupilleri miyotik olan hastaya atropin 2x1 mg tedavisi verildi. Atropin uygulamasına altı gün devam edildi. Intermediate sendrom nedeniyle entübasyonunun uzayabileceği düşünülerek ve hâlen dış merkezde yapılan entübasyonunun 11. gününde olduğu göz önüne alınarak hastanemize yatışının ikinci gününde perkutan trakeotomi açıldı. Organik beyin sendromu ön tanısıyla pirasetam tedavisi başlandı ve toplam 10 gün uygulandı.

Hastanın yatışında konfü olan bilinci giderek açılarak tedavisinin beşinci gününde normale döndü ve pupilleri normal hâle geldi. Hastaya her gün solunum fizyoterapisi uygulandı. Hastanede yatışının 6. gününden sonra her gün "weaning" için hasta değerlendirildi ve trakeostomiden spontan solunuma alınarak "weaning" denendi. Hasta, yoğun bakımımızda 21 gün zaman zaman mekanik ventilatörde basınç destekli ventilasyon uygulanarak ve zaman zaman spontan solunumda oksijen desteği ile takip edildi. Tedavisinin 21. gününde hastanın trakeotomisi kapatıldı ve 24. günde hasta psikiyatri servisine sevk edildi. Hasta hâlen sorunsuz olarak takip edilmektedir. Gecikmiş polinöropati ile ilgili herhangi bir bulgusu yoktu.

TARTIŞMA

Intermediate sendrom, organofosfat zehirlenmesine bağlı morbidite ve mortaliteye en fazla katkıda bulunan fazdır. Patofizyolojisi henüz kesinleşmemiştir. Sık görülür ve solunum yetmezliğine yol açar. Intermediate sendrom oluşumundan sorumlu olası mekanizmalar; kolinerjik reseptörlerin uyarılması, kas nekrozu, uzamış asetilkolinesteraz inhibisyonu, uygunsuz oksim tedavisi, postsinaptik asetilkolin reseptörlerinin down-regülasyonu veya desensitizasyonu, postsinaptik asetilkolin salınımının olmaması ve oksidatif strese bağlı miyopatidir.⁶ Intermediate sendromun kliniği 24-96 saatte ortaya

çıkır.⁶ Kolinerjik belirtileri olmayan bilinçli hastalarda solunum kasları, proksimal ekstremite kasları, boyun fleksör kasları ve motor kraniyal sinirlerle uyarılan kaslar tutulur. Genellikle solunum desteği gerekir ve uygun tedavi ile 5-18 gün sonra hasta düzelir. Intermediate sendrom olan hastalarda atipik klinik görünümler bildirilmiştir. Hafif zehirlenmelerde de intermediate sendrom ortaya çıkabilmektedir.⁵ Genellikle ağır organofosfat zehirlenmelerinde görüldüğü için asetilkolinesteraz inhibisyonu, erken dönemde dekontaminasyon uygulaması, uygun antidot tedavisi ve mekanik ventilasyon desteği, intermediate sendromun ciddiyetini ve görülme sıklığını etkilemektedir.⁵

Ciddi intoksikasyonlu hastaların en kısa zamanda dolaşım ve mekanik ventilatör desteği de dâhil olmak üzere resüsite edilmesi gerekir. Genellikle tanı için klinik görünüm ve öykü yeterlidir. Tanıdan emin olunmadığı durumlarda plazma bütilkolinesteraz (plazma kolinesteraz veya psödokolinesteraz) veya eritrosit asetilkolinesteraz seviyesi ölçülebilir. İlki asetilkolinesteraz inhibisyonunun indirekt göstergesidir, ancak organofosfatla karşılaşmayı gösterebilir. Eritrosit kolinesteraz seviyeleri, organofosfat zehirlenmesinin ağırlığını ortaya koymak için iyi bir göstergedir.⁷

Organofosfat zehirlenmelerinin tedavisi konusu tartışmalıdır. Atropin tartışmasız akut kolinerjik sendromun tedavisinde yer alır. Atropin muskarinik asetilkolin reseptörlerinde asetilkolinle yarışır. Dakikalar içinde etkisi ortaya çıkar ve yarı ömrü 2-5 saattir. Başlangıç dozu, eskalasyon dozu ve tedavi süresi konuları tartışmalıdır. Bazı protokoller sabit aralıklarla sabit bolus uygulamaları yaparken diğer protokoller atropin dozunun birkaç dakikada iki katına çıkılmasını önermekte ve atropin dozu daha kısa sürede bazen yüzlerce miligramlık dozlara ulaşılabilir.⁴

İlaç titrasyonu için kullanılan olası klinik parametreler miyozis, hızlı solunum, hipotansiyon, bradikardi, bronkorea ve bronkospazmdır. Ancak hipoksi, pnömoni veya atropin yüksek dozuna bağlı ikincil komplikasyonlar da benzer belirtilere yol açabilir ve konfüzyon, hipertermi ve ileus oluşumu da bu komplikasyonların yorumlanmasını zorlaştırabilir. Hastamızda miyozisin devam ettiği saptan-

arak sabit aralıklarla sabit bolus ilaç uygulaması yapıldı ve tedavinin beşinci gününde pupiller normal hâle geldi. Selektif muskarinik antagonist olması nedeniyle atropinin nöromusküler bileşke ve kas zayıflığı üzerine etkisi bulunmamaktadır.⁸

Ajitasyon ve nöbetler benzodiazepinlerle tedavi edilmektedir.⁸

Oksimlerin organofosfat zehirlenmesinde kullanımını çok tartışmalıdır. Obidoksime veya pralidoksim gibi oksimlerin kullanımının ardında yatan mantık, inaktive asetilkolinesterazdan fosforil grubunu yok ederek aktif asetilkolinesteraz rejenerasyonunu katalize etmeleridir. Oksimlerin kullanımının zamanlaması kimyasal “yaşlanma olayı” ortaya çıkmadan önce olmalıdır. Bazı sistematik derlemeler ve meta-analizler oksimlerin yararını belirtmezken zaman zaman zarar verdiğini bildirmektedir.⁹ Kanıt dayalı tıp bazında oksimlerin organofosfat zehirlenmesinde kullanımı düzey B kanıt seviyesindedir. Dünya Sağlık Örgütü oksimlerin kullanımını önermektedir.⁹ Hastamıza yoğun bakımımıza nakil edilmeden önce PAM uygulanmıştı.

Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması, yararlı bulunmadığı halde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Su ve sabunla vücut dekontaminasyonu ve zehir bulaşmış kıyafetlerin çıkarılması maruziyetin en az düzeyde tutulması için önerilmektedir.⁷

Taze donmuş plazmanın organofosfat zehirlenmesinde etkinliği konusunda değişik görüşler mevcuttur. Güven ve ark., 2004 yılında yaptıkları çalışmada, taze donmuş plazmanın bütirilkolines-

teraz düzeylerini arttırdığını ve intermediate sendrom gelişimi ve mortaliteye olumlu katkısının olabileceğini bildirdi.¹⁰ Ancak Pichamithu ve ark., 2010’da taze donmuş plazmanın psödokolinesteraz düzeylerini belirgin şekilde arttırmakla birlikte klinik sonuçlar üzerine etkisinin bulunmadığını bildirdi.¹¹ Hastamıza taze donmuş plazma uygulaması yapılmadı.

İntermediate sendrom gelişimi, organofosfatın organizmadaki kalışı ve organofosfatın kimyasal yapısına ve aynı zamanda zehirlenme ile antidot uygulaması arasında geçen süreye bağlıdır. Zehirlenmeyi izleyen haftalarda organofosfata bağlı gecikmiş nöropati de ortaya çıkabilir. Bu nöropati hedef esterase inhibisyonuna bağlı olarak meydana gelir. Standart tedavi bu durumda etkisizdir, çünkü asetilkolinesterazdan başka bir hedefin etkilenmesi söz konusudur. Nöroprotektif ajanlar kortikosteroidler gibi kısmen etkili bulunmuştur.¹²

Sonuç olarak, organofosfat zehirlenmeleri sık görülür ve sıklıkla mortal seyredebilir. Hastalığın mortalite ve morbiditesi akut kolinerjik fazda uygun ve yeterli tedavinin uygulanabilmesi ile bağlantılı görülmekle birlikte organofosfat zehirlenmelerinin mekanizması ve tedavisi konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. İntermediate sendrom organofosfat zehirlenmesi olan ve solunumsal yakınmaları devam eden hastalarda akılda tutulmalıdır. Bu kliniğin akut kolinerjik dönemden sonra ortaya çıktığı ve 18. güne kadar uzayabildiği dikkate alınarak hastamızda olduğu gibi erken traheotomi yapılması düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Aygun D, Doganay Z, Altıntop L, Guven H, Onar M, Deniz T, et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(7):903-10.
2. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316(13):761-3.
3. Newmark J. The birth of nerve agent warfare: lessons from Syed Abbas Foroutan. *Neurology* 2004;62(9):1590-6.
4. Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q* 1990;43(3):139-44.
5. Aardema H, Meertens JH, Ligtenberg JJ, Peters-Polman OM, Tulleken JE, Zijlstra JG. Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *Neth J Med* 2008;66(4): 149-53.
6. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM* 2002;95(5):275-83.
7. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* 2007;334(7594):629-34.
8. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;371(9612): 597-607.
9. Yang CC, Deng JF. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *J Chin Med Assoc* 2007;70(11):467-72.

10. Güven M, Sungur M, Eser B, Sari I, Altuntaş F. The effects of fresh frozen plasma on cholinesterase levels and outcomes in patients with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(5):617-23.
11. Pichamuthu K, Jerobin J, Nair A, John G, Kamalesh J, Thomas K, et al. Bioscavenger therapy for organophosphate poisoning - an open-labeled pilot randomized trial comparing fresh frozen plasma or albumin with saline in acute organophosphate poisoning in humans. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(8):813-9.
12. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Pharmacological agents in the prophylaxis/treatment of organophosphorous pesticide intoxication. *Indian J Exp Biol* 2010;48(7):642-50.