

# Kolinesteraz İnhibitörleri İle Zehirlenme: 62 Vakanın Retrospektif Değerlendirilmesi

Fahrettin KELEŞTİMUR  
Dursun DURAN  
Ahmet H. KÖKER

POISONING WITH CHOLINESTERASE INHIBITORS:  
RETROSPECTIVE EVALUATION OF 62 CASES

Erciyes Univ. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD

Geliş Tarihi: 28 Kasım 1989  
Kabul Tarihi: 27 Şubat 1990

## Ö Z E T

*Kolinesteraz inhibitörleri ile zehirlenme tanısıyla 1981-1989 yılları arasındaki 9 yıllık dönemde İç Hastalıklan Kliniği'nde yatan 62 hastaya ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları 17 ile 62 arasında değişmekteydi. İntihar amacıyla ilaç içilmesi, toksik maddeye en sık maruz kalma sebebi olarak tesbit edildi. Miyozis en sık rastlanan bulguydu ve hastaların %96.8 inde mevcuttu. Sırasıyla %51.6 ve %9.7 oranında hipeglisemi ve hipoglisemi vardı. Ayrıca, birçok değişik elektrolit ve elektrokardiyografik anormallikler mevcuttu. Hastaların %22.3'ünün akciğer filmlerinde patolojik bulgular görüldü. Ölüm oranı %9.7 olarak bulundu ve ölen hastaların hepsinde de hipoglisemi teshil edildi. Dolayısıyla hipoglisemi prognozun kötü olduğunu gösteren bir bulgu olarak değerlendirildi. Kolinesteraz inhibitörleri ile zehirlenmenin Ülkemiz'de önemli bir sağlık sonum olduğuna ve acil müdahale yapacak olan hekimlerin bu konu hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları gerektiğine inanıyoruz.*

**Anahtar Kelimeler:** Kolinesteraz inhibitörleri, zehirlenme, hipoglisemi.

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.8, S.3,1990,216-220

## SUMMARY

*A retrospective study was conducted on 62 patients with anticholinesterase poisoning admitted to the Internal Medicine Clinic during 9-year period 1981-1989. Their ages ranged from 17 to 62 years. Suicide was the most common mode of contamination. Myosis was the most frequent characteristic sign and was seen in 96.8 percent of the patients. Hyperglycemia and hypoglycemia were detected in 51.6 percent and 9.7 percent, respectively. There also were various of electrolytes and electrocardiographic abnormalities. Of the patients 22.3 percent had some degree of pathologic findings on the X-ray films of the chest. Mortality rate was found 9.7 percent. All of died patients had hypoglycemia. Thereby, hypoglycemia was accepted as a bad prognostic sign. We believe that anticholinesterase poisoning is an important health problem in our country and that a complete understanding of this poisoning is essential for the emergency physician.*

**Key Words:** Anticholinesterase poisoning, hypoglycemia.

T J Research Med Sei V.8, N.3,1990,216-220

## GİRİŞ

Organofosfat insektisidlerin yol açtığı zehirlenmelere dünyanın bir çok ülkesinde rastlanmakta ve zaman zaman kitle halinde zehirlenmeler bildirilmektedir (3,5,7). Bu zehirlenmeler Ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunudur (1,5).

Organofosfatlar asetilkolinesteraz (gerçek kolinesteraz) ve yalancı kolinesterazı kuvvetli bir şekilde inhibe ederler ve böylece sinapslarda asetilkolin birikimine yol açarlar (7). Bu şekilde aşırı miktarda birikmiş olan asetilkolin santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki kolinerjik

sinapslarda iletimin aşırı stimülasyonuna ve sonradan da paralizisine yol açar (9). Böylece miyozis, bradikardi, idrar ve gayta inkontinansı gibi muskarinik belirtiler; adalelerde fasikülasyonlar, taşikardi, şuur kaybı ve glob vezikale gibi nikotinik belirtiler meydana gelir (9).

Bu çalışmada 1981-1989 yılları arasında kolinesteraz inhibitörlerince bağlı 62 zehirlenme vakası retrospektif olarak incelenmiş ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

## MATERYAL VE METOD

Hastaların yaşları 17 ile 62 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 24 idi. Hastaların 46(%74.1)'sı kadın, 16(%25.9)'sı erkekti. Tanı hikaye, fizik muayene bulguları ve zehirlenmeye yol açan ilacın tesbit edilmesi sonucu konulmuştur. Zehirlenmenin en sık olduğu dönem her iki cinste de 16-25 yaş grubu olarak tesbit edildi. Hastaların yaş grupları ve cinse göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Zehirlenme şekli incelendiğinde, ağızdan ilaç alımı birinci sırayı oluşturmakta idi (%79). Hastaların %8'inde ise zehirlenme deri yolu ile meydana gelmişti. İnhalasyon yolu ile zehirlenme tesbit edilmeyen hastaların %13'ünde zehirlenmenin nasıl meydana geldiğine dair bir bilgiye rastlanmadı (Tablo 2).

İlaçla temas sebepleri araştırıldığında intiharın birinci sıradaki faktör olduğu anlaşıldı (%45). Toksik maddenin hastaların 8(%13)'ünde yanlışlıkla alındığı tesbit edildi. Hastaların yaklaşık %42'sinin dosya kayıtlarında ilacın hangi amaçla alındığına ait bir bulgu mevcut değildi (Tablo 3).

Zehirlenmeye yol açan ilaçların tümü tarımsal amaçla kullanılan ilaçlar olup organofosfat veya karbamat bileşikleriydi.

Tablo IV'de görüldüğü gibi hastaneye en sık başvuru sebebi bulantı ve kusma idi.

Hastaların klinik bulguları incelendiğinde; miyozis en sık rastlanan bulguydu (%96.7), bunu taşikardi ve salivasyon (%70.9) izlemekteydi (Tablo 5).

Hastaların 57'sinin dosyasında lökosit sayısı belirtilmişti. Bunların 27 (%38.6)'sinde lökosit sayısı yüksek, 8(%14)'ünde düşük ve

**Tablo 1.** Hastaların Yaş Grupları ve Cinse Göre Dağılımı

Yaş grupları	Kadın hasta %	Erkek hasta %	Toplam %
16-25	24(38.7)	5(8.1)	29(46.8)
26-35	13(21.0)	4(6.5)	17(27.5)
36-45	6(9.6)	4(6.5)	10(16.1)
46 ve üzeri	3(4.8)	3(4.8)	6(9.6)
<b>Toplam</b>	<b>46(74.1)</b>	<b>16(25.9)</b>	<b>62(100)</b>

**Tablo 2.** Hastaların Zehirlenme Şekilleri ve Yaş Gruplarına Dağılımı

Yaş grupları	İnhalasyon		Deri		Ağız		Bilinmeyen		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
16-25					25(40.3)		6(9.6)		31(49.9)	
26-35	-	-	-	-	12(19.4)		2(3.2)		14(22.6)	
36-45			3(4.8)		7(11.3)				10(16.2)	
46 ve üzeri			2(3.2)		5(8.1)				7(11.3)	
<b>Toplam</b>			<b>5(8.0)</b>		<b>49(79.1)</b>		<b>8(12.9)</b>		<b>62(100)</b>	

**Tablo 3.** Toksik İlacın Alım Sebepleri

Alım sebepleri	Kadın		Erkek		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
İntihar	21(33.9)		7(11.3)		28(45.2)	
Kaza	6(9.6)		2(3.2)		8(12.9)	
Bilinmeyen	19(30.7)		7(11.3)		26(41.9)	
<b>Toplam</b>	<b>46(74.2)</b>		<b>16(25.8)</b>		<b>62(100.0)</b>	

**Tablo 4.** Hastaların Hastaneye Başvuru Sebepleri

Başvuru sebepleri	Sayı (%)
Bulantı-kusma	58 (93.5)
Karın ağrısı	24 (38.7)
İlaç içme hikayesi	22 (35.5)
Şuur kaybı	12 (19.4)
Solunum güçlüğü	10(16.1)
Diğerleri (görme bozukluğu, baş ağrısı, ishal, çarpıntı)	4 (6.5)

22(%38.6)'sinde ise normal sınırlar içerisindeydi. Kan şekeri 32(%51.6) hastada yüksek 6(%9.7) hastada düşük ve 24(%38.7) hastada normal olarak

Tablo 5. Klinik Bulguların Dağılımı

Klinik bulgular	Sayı (%)
Miyozis	60 (96.8)
Taşikardi	46 (74.2)
Salivasyon	44 (70.9)
Terleme	28 (45.1)
Solunum sistemi bulgular	28(45.1)
Şuur kaybı	20 (32.2)
Ruhsal bozukluklar	18 (29.0)
Bradikardi	10 (16.1)
Adalelerde fasikülasyon	8 (12.9)
Midriazis	2 (3.2)

Tablo 6. Hastaların Elektrokardiyografik Bulguları

EKG bulgular	Sayı (%)
Sinüzal taşikardi	52 (83.9)
QT mesafesinde uzama	17 (27.4)
QT mesafesinde kısalma	11 (17.7)
Atrial fibrilasyon	8 (12.9)
Ventriküler fibrilasyon	6 (9.6)
Sinüzal bradikardi	5 (8.0)
Atrial ekstrasistoller	3(4.8)
Ventriküler ekstrasistoller	3(4.8)
P Pulmonale	2 (3.2)

bulundu. Hasta dosyaları kan elektrolitleri yönünden de incelendi; %35,5 oranında hiponatremi, %32,2 oranında hipotasemi, %22,6 hiperkloremi, %16,1 hipokloremi ve %9,7 oranında da hiperpotasemiye rastlandı.

En sık rastlanan elektrokardiyografik anormallis sinozal taşikardi idi (%83,9). QT mesafesindeki uzama ve kısalma sırasıyla ikinci ve üçüncü sıklıktaki anormalliklerdi. Bradikardiye %8 oranında rastlandı. Hastaların elektrokardiyografik bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hastalardan sadece 36'sının akciğer grafileri bulunabildi. Akciğer grafilerinin 28(%77,7)'i normal 8(%22,3)'i ise patolojiktir. Üç hastanın akciğer grafisinde iki taraflı, diğer beş hastanın akciğer grafisinde ise tek taraflı, pnömoniye ait olduğu düşünülen infiltratif görüntü vardı. Ölen hastalardan ikisinin akciğer grafileri bulunabildi. Birisinde ağır pulmoner hipertansiyon bulguları, diğerinde ise iki taraflı yaygın infiltratif görüntü ve trakeostomi kanülüne ait görünüm dikkati çekti.

Mortalité oranı yaklaşık %9,7 tesbit edildi. Ölen altı hastanın hepsinde hipoglisemi mevcuttu. Ayrıca, bu altı hastanın elektrokardiyografisinde ventriküler fibrilasyon vardı.

## TARTIŞMA

Kolinesterazı inhibe eden insektisidlerin bir kısmı organofosfat, diğer bir kısmı ise karbamat grubu ihtiva ederler (10). Organofosfat bileşiklerasetilkolinesteraz enzimini geriye dönüşümsüz olarak, karbamat insektisidler ise geriye dönüşümlü olarak inhibe ederler (2). İnsanlarda sinir dokusu ve eritrositlerdeki kolinesterazdır. Organofosfatların farmakolojik ve toksikolojik etkileri

başlıca sinir dokusundaki asetilkolinesterazın inhibisyonu ve buna bağlı olarak sinapslarda asetilkolin birikmesi sonucu meydana gelir (7). Karbamat grubu insektisidlerin yol açtığı zehirlenmelerde klinik bulgu ve semptomlar organofosfatlarınki ile aynıdır, ancak daha hafiftir ve çoğu kere yoğun bir tedavi gerektirmezler (9). Kolinesteraz inhibitörlerine bağlı zehirlenmelerde klinik tablo asetilkolinin muskarinik ve nikotinik reseptörler üzerine aşırı ve devamlı etkisi sonucu meydana gelir (3).

Kolinesteraz inhibitörleri ile zehirlenmelere hemen hemen her yaşta rastlanmaktadır (1,3,5). Çalışmamızda kadın hastaların çoğunlukta olduğu tesbit edildi. Kurtoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında zehirlenmenin kız çocuklarda, Hayes ve arkadaşlarının Rodezya'da yaptıkları çalışmada ise erkeklerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (4,5). Cinsler arasındaki bu farklılığın sebebi muhtemelen toksik maddeye maruz kalan topluluğun yapısı ile ilgili olsa gerektir.

Kurtoğlu ve arkadaşlarının çocukluk çağındaki bir popülasyonda yaptıkları çalışmada en sık zehirlenmenin deri yolu ile olduğu belirtilmiştir (5). Bir başka çalışmada ise toksik maddenin ağızdan alınması en sık zehirlenme yolu idi. Zehirlenmenin en yoğun olduğu yaş grubu 16-25 yaş grubuydu. Bu yaş grubunda intihar eğiliminin fazla olması, en çok zehirlenmenin ağız yolu ile olmasının sebebi olabilir. İnhalasyon yolu ile zehirlenmeye rastlamadık.

Toksik maddenin en sık alım sebebi olarak intihar girişimini tesbit ettik. Hayes'in serisinde intihar en sık alım sebebi olarak bildirilmiştir (4). Du Toit ve arkadaşları da 41 hastayı kapsayan çalışmalarında intihar amacıyla toksik madde alımını en sık sebep olarak bulmuşlardır (3).

Hastalar çoğunlukla akut bir klinik tablo ile hekime başvururlar. Bulantı -kusma ve karın ağrısı en sık başvuru sebepleri olarak tesbit edildi. Hastaların %35 kadarı ise herhangi bir şikayet tanımlamaksızın ilaç içme hikayesi ile başvurmuşlardı. Tafuri de en çok rastlanan şikayetlerin bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi şikayetler olduğu belirtilmiştir (9).

En sık rastlanan bulgunun miyozis olduğu belirtilmiştir (4,5,9). Miyozis, bizim hastalarımızda en sık belirti idi. Sırasıyla taşikardi, salivasyon, terleme ve solunum sistemine ait belirtiler diğer sık bulgular olarak tesbit edildi. Şuur kaybına 20 (%32.3) vakada rastlandı. Hayes'in serisinde şuur kaybı %41.8 olarak rapor edilmiştir (4). Yine bu çalışmada taşikardi %21 olarak bildirildiği halde, bizim çalışmamızda taşikardi %74.1 olarak bulundu. Bradikardi ise bizde %16.2, Hayes'in serisinde %10 olarak bulunmuştur (4). Sinüs taşikardisinin sebebi adrenal medulla ve sempatik ganglia üzerine nikotinik etkiler, sinüs bradikardisinin sebebi ise muskarinik etkiler dolayısıyladır (3).

Kolinesteraz inhibitörlerinin yol açtığı zehirlenmelerde birçok değişik laboratuvar bulgusu bildirilmiştir. İki ayrı sırasıyla %31.5 ve %46 oranında lökositoz tesbit edilmiştir (4,5). Biz de bunlara yakın oranda lökositozu rastladık; %43.5. Namba ve arkadaşları da lökositozun sıklığından bahsetmişlerdir (7). Lökopeniye daha az oranda rastlanmaktadır. Organofosfat zehirlenmelerinde kan şekeriindeki değişiklikler eskidenberi dikkati çekmiştir. Geçici hiperglisemi ve glukozüri, hipoglisemiden daha sık bir bulgu olarak rapor edilmiştir (4,7). Çalışmamızda %51.6 oranında hiperglisemiye, %9.7 oranında ise hipoglisemiye rastladık. Ölen 6 hastanın hepsinde de kan şekerinin hipoglisemik düzeyde olması, hipogliseminin prognozu kötü yönde etkileyen çok önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Hipogliseminin sebebinin, kolinerjik stimülasyonun direkt ve indirekt etkilerine sekonder olarak meydana gelen artmış insülin sekresyonu olduğu iddia edilmiştir (6). Ağır organofosfat zehirlenmesindeki hipergliseminin ise başlangıçtaki hipoglisemiye sekonder olarak mı, yoksa ağır nekrotizan pankreatitin bir sonucu olarak mı meydana geldiği bilinmemektedir (6). Bu zehirlenmelerde rastladığımız hipergliseminin diabetik ketoasidoz ile karıştırılmaması gerekir. En sık tesbit ettiğimiz

elektrolit bozuklukları hiponatremi, hipopotasemi ve hiperkloremi idi. Hipokloremi ve hipopotasemiye daha az oranda rastladık. Kurtoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise en çok görülen elektrolit anormallikleri sırasıyla hiperkloremi, hipopotasemi ve hiponatremi olarak bildirilmiştir (5). Kusma, mide yıkanması, terleme, ishal, hiperglisemiye bağlı ozmotik diürez ve asidoz gibi faktörlerin elektrolit dengesizliğinin başlıca sebepleri olduklarını sanıyoruz.

Antikolinesteraz zehirlenmesinde birçok elektrokardiyografik değişikliğe rastlanabilir (9). Hayes'in serisinde bradikardi ve taşikardi dışında elektrokardiyografik anormallikler vakaların %5'inde görülürken bu oran bizim çalışmamızda %9.4 olarak bulundu. En fazla rastladığımız bozukluk sinüzal taşikardi idi. Bunu QT mesafesindeki değişiklikler takip ediyordu. QT mesafesindeki uzamadan bazı çalışmalarda da bahsedilmiştir (5,8). Elektrokardiyografik bozuklukların elektrolit değişiklikleriyle ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (5). Sonel ve arkadaşları ise antikolinesteraz zehirlenmesinde meydana gelen elektrokardiyografik değişikliklerin toksik maddenin kalb adalesi üzerine toksik etkisi sonucu meydana gelebileceğini ileri sürmüşlerdir (8).

Akciğer grafilerinin %22.3'ünde patolojik bulgular vardı. Buna göre yaklaşık vakaların dörtte birinde solunum sistemi etkilenmiştir. Pnömoni dışında akciğer ödemi ve ARDS'na da rastlanabilir (9). Antikolinesteraz zehirlenmesinde en önemli ölüm sebebinin solunum sistemi ile ilgili komplikasyonlar olduğu bildirilmiştir (6). Bu sebeple antikolinesteraz zehirlenmesi ile başvuran hastalar solunum sistemi yönünden yakından takip edilmelidirler.

Antikolinesteraz zehirlenmesi tedavide gecikildiği zaman ölümlerine sonuçlanabilir. Dolayısıyla erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. İlaçla temas hikayesi, tipik klinik bulgu ve semptomlar, atropin ve enzim reaktivatörleri ile bu bulgu ve semptomların düzelmesi ve kanda kolinesteraz aktivitesinde azalma tesbit edilmesi önemli tanı kriterleridir (6,9,10). Tedavide öncelikle hava yolunun stabilizasyonu sağlandıktan sonra, fizyolojik antidot olan atropin intravenöz olarak kullanılmalıdır. Atropinin dozu ve verilme sıklığı hastaların yaşı ve klinik durumuna göre ayarlanmalıdır (9). Atropin

tedavisine en az 48 saat devam edilmelidir, erken kesilirse akciğer ödemi ve solunum depresyonu meydana gelebilir (4). Atropin'in kolinerjik nikotinic reseptörlere etkisi yoktur, bu reseptörlere obidoksim gibi enzim raktivatörleri etkilidir, ancak bu raktivatörler karbanat zehirlenmesinde kullanılmazlar (3,7).

Koiinesteraz inhibitörlerine bağlı zehirlenmelerde en önemli ölüm sebepleri solunum merkezinin ve solunum adalelerinin felci, bronkospazm ve akciğer ödemi gib anormaliklerdir (6). Mortalite Hayes'in serisinde %15, Kurtoğlu ve arkadaşlarının serisinde %8.8 olarak bulunmuştur (4,5). Bu oran bizim çalışmamızda ise %9.7'dir. Solunum sistemini ilgilendiren komplikasyonlar dışında elektrolit bozuklukları, aritmiler ve hipogliseminin de mortalite üzerine etkisi olan önemli faktörler oldukları düşüncesindeyiz. Özel-

likle ölen 6 hastada etkisi olan önemli faktörler oldukları düşüncesindeyiz. Özellikle ölen 6 hastada hipoglisemi tesbit edilmesi bu hastalarda kan şekeri regülasyonunun ve verilecek sıvının cinsinin tesbit edilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; koiinesteraz inhibitörlerine bağlı zehirlenmelere nadir olmayarak rastlamaktayız. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Özellikle kırsal bölgelerde görev yapan hekimlerin bu konuda eğitilmiş olmaları gerekmektedir. Bu hastalar akciğer ve kalb bulguları, elektrolit dengesi ve kan şekeri yönünden yakından takip edilmelidirler. Ayrıca, konu halk sağlığını yakından ilgilendirdiği için özellikle tarımla uğraşan kesimin bu zehirlenme hakkında kitle iletişim araçlarıyla eğitilmelerinin yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Balcı S, Okuyan Ö: Kolinesterazi inhibe eden insektisidlerle zehirlenmeler ve tedavisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 14:155-162,1971.
2. Brimblecombe RW: Drug actions on cholinergic systems. Baltimore, University Park Press 1974, pp 63-132.
3. Du Toit PW, Müller FO, Van Tonder WM, Ungener MJ: Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. S Afr Med J 60: 227-229, 1981.
4. Hayes MM, Van Der Westhuizen NG, Gelfand M: Organophosphate poisoning in Rhodesia. A study of the clinical features and management of 105patients. S Afr Med J 54: 230-234,1978.
5. Kurtoğlu S, Hasanoğlu E, Yavuz H, üstünbaş HB: Antikolinesteraz zehirlenmeleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 26:45-56,1983.
6. Melier D, Fraser I, Kryger M: Hyperglycemia in anticholinesterase poisoning. Can Med Assoc J 124: 745-747,1981.
7. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D: Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. Am J Med 50: 475-492, 1971.
8. Sonel A, Güzel O, Çordan J, Renda F: Akut organik fosfor zehirlenmelerinde görülen elektrokardiyografik değişiklikler. A ÜTFM 25: 1053-1057, 1972.
9. Tafuri J, Roberts J: Organophosphate poisoning. Ann EmergMed 16: 193-202, 1987.
10. Zavon MR: Poisoning from pesticides: Diagnosis and treatment. Pediatrics 54: 332-336,1974.