

Organofosfat (Tamaron) Zehirlenmesi Sonrasında Gelişen Nöropati

NEUROPATHY DEVELOPING AFTER ORGANOPHOSPHATE POISONING

Dr. Aytaç KOÇAK,^a Dr. Ender ŞENOL,^a Dr. H. Okan KÖK,^a Dr. E. Özgür AKTAŞ^a

^aAdli Tıp AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Günümüzde adli olaylarda toksisite bulgularına sıkça rastlanılan organofosfatlar, vücuda temas ettikleri cilt bölgesinden, gastrointestinal kanaldan ve inhalasyon yolu ile kolayca vücuda girerler. Primer ölüm sebebi genellikle solunum felcidir. Bu felç santral ve periferik komponentlere (solunum merkezi ve solunum kaslarının felcine) bağlıdır. Akut zehirlenmeye maruz kalındığında ölüm 5 dk. ile 24 saat arasında değişen bir süre içinde olur. Florlu alkil tipi bileşiklerinin (mipafox, lepofos, trikloronat ve metamidofos gibi) ve triarilfosfat tipi bileşiklerinin (triortokrezilfosfatlar), akut intoksikasyonlarından 2-4 hafta sonra, polinöropati ve buna bağlı felçlere neden oldukları bazı olgularda görülmüştür.

Çalışmamızda bir organofosfat olan Tamaron'un (Methamidophos) kısa ve uzun dönem komplikasyonları olgumuz özelinde incelenerek organofosfat zehirlenmelerine genel bir yaklaşım sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Organofosfatlar, tamaron, zehirlenme, polinöropati

Abstract

Organophosphates which their toxicity findings are frequently encountered in judicial cases recently, can easily infiltrate bodies through the skin site they contacted and through the gastrointestinal tract and can be taken by inhalation. Primary cause of death is generally respiratory failure (paralysis). This paralysis is associated with central and peripheral components (paralysis of respiration center and muscles). When an acute poisoning is occurred the death develops with fluorine type of compounds (such as mipafox, lepofos, trikloronat and metamidofos) and triarilphosphate type of compounds (triortokrezilfosfat), lead to polyneuropathy and associated paralyses within 2-4 hours after acute after acute intoxications.

In our study a general approach to organophosphate poisonings is being suggested by investigating the short and long term complications of Tamaron (methamidophos) which is an organophosphate, in our subject.

Key Words: Organophosphate, tamaron, toxicity, polyneuropathy

Türkiye Klinikleri J Foren Med 2005, 2:109-112

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de kimya ve ilaç sanayisinin hızlı gelişimi, tarım ilaçlarının türleri ve etki güçlerinin artmasına neden olmuştur. Birçok ilacın, klinisyenleri yanıltacak bulgulara yol açması ve rutin laboratuvar uygulamalarına girmemeleri tanı ve tedavi açısından hekimleri güç durumda bırakmaktadır. Günümüzde adli olaylarda toksisite bulgularına sıkça rastlanılan organofosfatlar, vücuda temas ettikleri cilt bölgesinden, gastrointestinal kanaldan ve inhalasyon yolu ile kolayca vücuda girerler.

Organofosfatların başlıca etki mekanizması, kolinesterazların aktivitesinin inhibisyonu (antikolinesteraz) yoluylaadır. Organofosfatlar asetilkolinesteraz enzimini irreversible olarak inhibe edip periferde bütün kolinergik kavşaklarda ve sinapslarda asetilkolin birikmesine neden olarak postsinaptik membrandaki muskarinik ve nikotinik resöptörleri uyarır.¹ Kolinesteraz enzimi, parasempatik ve sempatik gangliyonlarda, nöromuskuler kavşakta, eritrositlerde spesifik olarak veya plazma ve karaciğerde nonspesifik (pseudokolinesteraz) olarak yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Organofosfatlar söz konusu iki tür kolinesterazı da inhibe etmektedir. Akut zehirlenmenin klinik belirtileri pratik amaçlarla üç grupta incelenmektedir.

a-Parasempatomimetik (muskarinik) belirtiler: Tükürük, gözyaşı, burun ve bronş mukoza salgıla-

Geliş Tarihi/Received: 02.02.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 15.07.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Aytaç KOÇAK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adli Tıp AD, İZMİR
aytackocak@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

rının aşırı derecede artması, miyozis, bulantı, kusma, idrar tutamama, bronkospazm, bazen laringospazm, akciğer ödemi, bradikardi ve kan basıncı düşüklüğü.

b-Çizgili kas belirtileri: Göz kapakları, yüz dil, ekstremiteler kasları ve diğer kaslarda seğirme (fasikülasyon), istem dışı hareketler, güçsüzlük, ileri dönemde çizgili kas felci.

c-Santral Sinir Sistem belirtileri: En önemlileri konfüzyon, ataksi, konuşma güçlüğü, reflekslerin bozulması, Cheyne-Stokes solunumu ve komadır.

Primer ölüm sebebi genellikle solunum felcidir; bu felç santral ve periferik komponentlere (solunum merkezi ve solunum kaslarının felcine) bağlıdır. Akut zehirlenmeye maruz kalındığında ölüm 5 dk. ile 24 saat arasında değişen bir süre içinde olur.

Florlu alkil tipi bileşiklerinin (mipafoks, leposfos, trikloronat ve metamidofos gibi) ve triarilfosfat tipi bileşiklerinin (triortokrezilfosfatlar) akut intoksikasyonlarından 2-4 hafta sonra başlayan polinöropati ve buna bağlı felçlere neden oldukları görülmüştür. Felçler önce gevşek, sonra spastik niteliktedir ve ekstremitelerin distal kaslarını tutar. Felçlilerde önce baldır kaslarında ağrı oluşur. Bu tip polinöropatilerde bozukluk motor aksonlardadır, duysal liflerde hafif bozukluk meydana gelebilir. Polinöropatinin akut dönemi geçtikten sonra yıllarca süren sekeller ve daimi sakatlıklar kalabilir. Sinirlerdeki bozukluk liflerin demiyelizasyonuna ve aksonal dejenerasyona bağlıdır.² Bu olaylarda kolinesterazların değil nörotoksik esterazlara karşı gelişen otoimmün bir bozukluğun rol oynayabileceği ve immünolojik bir tabanı olabileceği belirtilmektedir.³ Sinir ileti hızının tespiti ve elektromiyelografi sinirdeki lezyonu göstermek için kullanılır. İyileşme dönemi ise yaklaşık 6 ay veya 2 senedir. Yapılan bazı çalışmalarda serumdaki sinir sistemi proteinlerine karşı gelişen otoantikorların nöropatiyi belirlemede kullanışlı bir yöntem olabileceği gösterilmiştir.⁴

Çalışmamızda bir organofosfat olan Tamaron'un (Methamidophos) kısa ve uzun dönem komplikasyonların olgumuz özelinde incelenerek organofosfat zehirlenmelerine genel bir yaklaşım sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Adli olgu olarak organofosfat türü olan tamaronun toksikasyonuna bağlı düşük ayak geliştiği saptanan ve 29/10/2001 tarihinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında değerlendirilen ve rapor edilen olguya ait bilgiler sunulmaktadır.

Olgu

29.10.2001 tarihinde intihar amaçlı Tamaron adlı ilaçtan ne kadar kullandığı belli olmayan erkek olgu ilçe devlet hastanesine götürülmüş, burada kendisine 1 ampul PAM (pralidoksim) + 5 ml Atropin yapılmış, ancak bilincinin kötüleşmesi üzerine EÜTF Acil Servisine sevk edilmiştir. Acil serviste muayene edilen hastada pupillerin miyotik ve ışık refleksinin alınamadığı, E1M1V1 (koma hali) bulunduğu için, entübe edilerek mekanik ventilatör desteğinde anestezi yoğun bakım servisine yatırılmıştır. Yatışında kan tablosu Hb: 15.1, Htc: 43.2, Lökosit:14100, Psödokolinesteraz: 268 (normal 4,500-11,000İÜ/L) Kangazı pH: 7.312, pO²: 84.6, pCO²: 45, pO²: 95.3, SGOT: 64 ve SGPT: 48 olarak tespit edilmiştir. Mekanik ventilatör desteğinde 7 gün izlenen spontan solunuma başlayan hastanın psödokolinesterazı: 1159'a yükselmiştir. Hasta için istenen psikiyatri konsültasyonunda, psikotik bulgulu depresyon ve psikotik bozukluk tanısı rapor edilmiş ve tedavisi düzenlenmiştir.

Psikiyatrik tedavi sonrası adli raporu istenen hastanın Anabilim Dalımızda yapılan muayenesinde bilateral düşük ayak tespit edilmiştir. Olaydan yaklaşık 1 ay sonra konsültasyon istenen EÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'nın raporunda ise, hastanın yapılan muayenesinde el parmaklarının abduksiyonunun 4/5, el bilek fleksiyonunun 4/5 olduğu, oppozisyon yapamadığı, ayak bileğinin dorsifleksiyon, plantar fleksiyon, eversiyon ve inversiyon hareketlerini yapamadığı 0/5, desteksiz ayakta duramadığı, eldiven çorap tarzı duyu kusuru bulunduğu, aşıl refleksinin alınamadığı, yapılan EMG tetkikinde ise oldukça ağır, belirgin aksonal dejenerasyonla giden motor nöropatinin saptandığı rapor edilmiştir.

Yukarıdaki muayene ve tetkikler sonrası düzenlenen adli raporda, hastanın organ veya duyula-

rından birinin işlevinin sürekli şekilde zayıflaması yada yitirilmesi yönünden değerlendirilmesinin olaydan 1 yıl sonra yapılacak muayene ve EMG tetkiki ile kesinlik kazanacağı belirtilmiştir.

Hastalığı hakkında ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onamı alınan şahsın olaydan 1 yıl sonraki muayenesinde; polinöropatiye bağlı şikayetlerinin tamamen düzeldiği tespit edilmiştir.

Tartışma

Olgumuzda organofosfatlı tarım ilacı zehirlenmesinde tıbbi müdahaleye rağmen geç polinöropati gelişimi önlenememiştir. Müdahalenin gecikmesi durumunda sinaps ve kavşaklarda organofosfatlarla inhibe edilmiş asetilkolinesteraz enzimi eksikliğinin giderilmesi ve yeni enzimin sentezlenmesi haftalar hatta aylar almaktadır. Organofosfatlarla birleşen enzime transfer edilen dialkilsulfat grubundan, organofosfatın türüne göre bir alkil grubu hızlı veya yavaş şekilde ayrılır ve geriye monoalkilsulfat grubu kalır. Bu durumda fosfor serin arasındaki bağ daha da güçlenir ve bu bağın kırılması hidroksilamin birleşikleri ile bile zordur. Bu dönüşüme eskime (aging) adı verilir. Bu olayda polinöropatideki hasardan otoimmün mekanizmaların sorumlu olma ihtimali yüksektir.⁵

Zheng'in 49'u erkek 25'i kadın olgu üzerinde yaptığı çalışmada ise polinöropati gelişen vakalarda 6 ay ile 2 sene içinde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir.³ Senanayake'nin yaptığı bir çalışmada ise, organofosfat zehirlenmesi olan 10 olgudan zehirlenmenin 24 ila 96 saat sonrasında paraliz gelişmeye başladığı, paralitık semptomların 18 gün içerisinde kaybolduğu, 1 olguda geç polinöropati geliştiği, 3 olgunun ise öldüğü bildirmiştir.⁶ Çalışmamızdaki ise zehirlenme sonrası koma halinin geliştiği ve yaklaşık 1 ay sonra ise düşük ayağın ortaya çıktığı tespit edilmiştir.

De Hara ve arkadaşları methamidophos etken maddeli tarım ilaçlarıyla zehirlenmelerde diğer organofosfatlı tarım ilaçlarına göre gecikmiş tip nörotoksitenin daha sık gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Zehirlenme olayını da basamaklar halinde önce akut kolinerjik sendrom, sonra sırası ile intermedied sendrom ve gecikmiş nörotoksite ola-

rak belirtmişler ve bu basamakların 18 aylık bir süreçte meydana geldiklerini ortaya koymuşlardır.⁷

Nikaragua tarım işçileri arasında Mc Connel ve arkadaşlarının yürüttüğü bir araştırma sonucunda ise, organofosfatlara bağlı zehirlenmeler ve sonucunda gelişen nöropatilerin sanıldığı aksine sık olduğunu rapor edilmiştir.⁸

Sonuç

Bir tarım toplumu olan ülkemizde, yaygın ve kontrolsüz kullanılan organofosfatlı tarım ilaçları zehirlenmeleri olgularına sık rastlamaktayız. Bu tip zehirlenme olguları ilacın yanlışlıkla içilmesi veya uygulanmasına bağlı olarak kaza, intihar veya cinayet olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ülkemizde bu ve benzeri tarım ilaçlarının üretimi, dağıtımı, satışı ve kullanımında ciddi kurallar ve sınırlamaların gerekliliği açıktır.

Polinöropati gelişen olgularda, klinik olarak açık bir sebep (travma, endokrin, nutrisyonel, inflamatuvar, metabolik, farmakolojik, renal ya da hepatik) yoksa mutlaka toksik bir maddeden şüphelenilmelidir. Ancak birçok toksik madde de (acrylamid, arsenik, karbon disülfid, siyanür, diklorofenoksiasetik asit, etilen oksit, n-heksan, kurşun, metil bromid, talyum, trikloretilen, difteri toksini) polinöropatiye neden olabilmektedir.⁹ Ancak kolinerjik semptomların varlığı ve geç gelişen nöropatilerin gelişimi klinisyeni organofosfatlara yönlendirmelidir.

Organofosfatlı tarım ilaçlarına bağlı zehirlenmeler, gerek ayırıcı tanı gerekse erken ve geç komplikasyonları nedeniyle adli yönden önemli sorunlar içermektedir. Olgumuzda gelişen düşük ayak organofosfat zehirlenmelerinin sık görülen bir geç dönem komplikasyonudur. Adli makamlarca bu tür olguların duyardan veya organlardan birinin işlevini sürekli zayıflaması yada yitirilmesinin değerlendirilmesi yönündeki istemleri hekim tarafından tekrarlayan nörolojik muayene ve EMG tetkiki ile uzun zamana yayılmalı yada erken dönemde bu tip bir zehirlenme ile karşılaşıldığında, duyardan veya organlardan birinin işlevini sürekli zayıflaması yada yitirilmesi niteliğinde oluşabilecek unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dökmeçi İ. Toksikoloji. 3.Baskı. Nobel Tıp Kitabevi 1999. p.374-89.
2. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. II. Cilt. 9.Baskı. 2000. p.1161-3.
3. Zheng RY. [Clinical features of delayed polyneuropathy induced by acute methamidophos toxicosis in 74 cases] Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 1990;29:79-82, 125.
4. McConnell R, Delgado-Tellez E, Cuadra R, e tal. Organophosphate neuropathy due to ethamidophos: biochemical and neurophysiological markers. Arch Toxicol.1999;73:296-300.
5. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. III. Cilt. 6. Baskı. 1993:2286-7.
6. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. N Engl J Med 1987 26;316, 761-3.
7. De Haro L, Arditti J, David JM, Jouglard J. Centre Antipoison, Hopital Salvator, Marseille. [Methamidophos intoxication: immediate and late neurological toxicity; two case reports]: Acta Clin Belg Suppl 1999;1:64-7.
8. McConnell R, Keifer M, Rosenstock L Elevated quantitative vibrotactile threshold among workers previously poisoned with methamidophos and other organophosphate pesticides. Am J Ind Med 1994;25:325-34.
9. Andreoli HE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith JR, LH Cecil Essentials of Medicine (Türkçesi), Yüce Yayınları, İstanbul, 1990:1000-251.