

Endosulfan Zehirlenmesine Bağlı Gelişen ve Tedaviye Dirençli Status Epileptikuslu Olgu Sunumu

Refractory Status Epilepticus Following Acute Endosulfan Poisoning: A Case Report

M.Yusuf Sari¹, Dinçer Yıldızdaş¹, Ufuk Yükselmiş¹, Özden Özgür Horoz¹, Özlem Hergüner², Hayri Levent Yılmaz³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Bilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZET

Amaç: Endosulfan zehirlenmesine bağlı gelişen ve tedaviye refrakter status epileptikuslu bir olguya yaklaşım

Olgu sunumu: 17 yaşındaki olgu suisid amaçlı endosulfan içeren ilaç alımından sonra bilinç kaybı, kusma, havale geçirme, solunum güçlüğü nedeniyle çocuk acil polikliniğimize başvurdu. Bakılan tetkiklerinde kan gazında pH: 6,96 PaO₂: 86 mmHg, PaCO₂: 41 mmHg, HCO₃⁻: 9,3 mmol/L, BE: -22,5, Miyogloblin: 534 ng/ml idi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgularıyla hastaya endosulfan zehirlenmesi tanısı konuldu. Jenaralize tonik-klonik nöbeti olan olguya aralıklı midazolam uygulanmasına rağmen nöbeti devam etmesi nedeniyle fenitoin ve levetirasetam yüklendi, midazolam infüzyonu 0,9 mg/kg/saat'e kadar çıkıldı. Buna rağmen nöbetleri devam eden olguya tiyopental sodyum başlandı. Tiyopental sodyum dozu 5 mg/kg/gün'e kadar çıkıldı. Takiplerinde konvülsiyonu görülmemesi nedeniyle antiepileptik tedavisi azaltılarak kesildi. Klinik ve laboratuvar bulguları düzelen olgu yatışının onyedinci günü taburcu edildi.

Sonuç: Endosulfan zehirlenmesinde tedaviye dirençli status epileptikus nadir olarak görülür. Hastaların tedavisinde semptomatik yaklaşılmalıdır ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle yakın takip ve monitörizasyon gereklidir CAYD 2014;1(2):109-112.

Anahtar Kelimeler: Endosulfan; nöbet; zehirlenmeler

SUMMARY

Introduction: Management of endosulfan induced intoxication in a patient with refractory status epilepticus.

Case report: A 17-year-old patient was admitted to the pediatric emergency department due to loss of consciousness, vomiting, seizure and dyspnea after ingestion of endosulfan for suicidal purpose. His blood gas was acidotic with a pH of 6.96, and his myoglobin level was 534 ng / ml. The rest of his blood gas was as follows: (PaO₂: 86 mmHg, PaCO₂: 41 mmHg, HCO₃⁻: 9.3 mmol/L, BE: -22.5). Patient was diagnosed with endosulfan poisoning by available clinical and laboratory findings. Despite administration of intermittent midazolam for generalized tonic clonic seizure activity, seizures persisted, and patient was loaded with phenytoin and then levetiracetam. His midazolam infusion was increased to 0.9 mg / kg / h. Due to refractory seizure activity, patient was started on thiopental sodium infusion, which was titrated up to 5 mg / kg / h. During follow-up seizures did not recur, and antiepileptic therapy was discontinued gradually. With clinical and laboratory improvement patient was discharged on the seventeenth day of admission.

Conclusion: Refractory status epilepticus is rare in endosulfan intoxications. Treatment should be symptomatic, and close observation and monitoring is required due to the high mortality risk CAYD 2014;1(2):109-112.

Keywords: Endosulfan, seizures, poisoning

GİRİŞ

Organik klorlu insektisidler kimyasal yapıları bakımından diklorodifenilatlar, siklodienler, toksafenler ve sikloalkanlar olmak üzere dört gruba ayrılırlar (1). Organoklorlu bileşikler canlılarda sinir sistemi dışında üreme sistemini, kan yapımını, karaciğer, endokrin sistem, boşaltım sistemini etkilediği gösterilmiştir (2,3,4). Kazayla veya suisid amaçlı alımları, yaşamı tehdit edebilir hatta öldürücü olabilir (5,6). Organoklorlu böcek öldürücülerden biri olan endosülfan 1960'dan beri tarımda yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Endosülfan siklodien grubunda kimyasal yapısı 6, 7, 8, 9, 10- hexachloro- 1, 5, 5a, 6, 9, 9a, hexahydro 6 methano- 2,4,3- hexadithio xanthiepin- oxide olan organoklorlu bir inteksittir (8-10). Dünya Sağlık Örgütü'nün LD50 sonuçlarına göre class 2 (orta derecede zehirli maddeler), Environmental Protection Agency'ye göre kategori 1b (en zehirli) arasında yer almaktadır (8-10). Endosülfan akut ve kronik maruziyeti nadir olarak bildirilmiştir. Endosülfan zehirlenmesi tonik-klonik nöbetler, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, kardiyak disritmi, periferik dolaşım kollapsı, hemodinamik instabilite, serebral ödem, kalp yetmezliği, akut renal yetmezlik, dissemine intravasküler koagülasyon, AST, ALT, LDH yüksekliği, hipoglisemi, lökositoz, metabolik asidoz, trombositopeniye neden olabilir (5,6,8,10-13). Nöbetler birçok hastada tekrarlayıcı özellikte olup şiddetli zehirlenmelerde status epileptikus sonucu asfiksi oluşturabilir (5,9,11,13,-15).

1981 yılında International League Against Epilepsy status epileptikus herhangi tipte bir epileptik nöbetin 30 dakikadan fazla devam etmesi ya da nöbetlerin aralarında nörolojik durumun düzelmesine olanak tanımayacak kadar sık olarak tekrarlanması hali olarak tanımlanmıştır (16,17). Eğer nöbetin başlangıç zamanı bilinmiyorsa acil servise başvurulduğunda, hasta SE gibi kabul edilir (17,18). Ancak 10 dakikalık bir nöbet aktivitesinin beyin hasarına yol açması ve çoğu nöbetin birkaç dakika içinde kontrol altına alınması nedeniyle 5 dakikadan uzun süren nöbetler status epileptikus gibi tedavi edilmelidir (16,19). Çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, elektrolit bozuklukları, kafa travmaları, akut ve kronik ensefalopatiler status epileptikusun en sık rastlanan sebepleridir.

Burada endosülfan zehirlenmesine bağlı gelişen ve tedaviye refrakter status epileptikuslu bir olguyu sunduk.

OLGU

Önceden sağlık problemi olmayan 17 yaşındaki olgu suisid amaçlı endosülfan içeren ilaç alımından sonra bilinç kaybı, kusma, havale geçirme, solunum

güçlüğü nedeniyle çocuk acil polikliniğimize başvurdu. Acil servise ilk geldiğinde ateş: 37°C Solunum: 35/dk, TA:120/80 mmHg, KTA: 170/dk, SpO₂: %87 idi. FM'de genel durumu kötü, şuuru kapalı, kalp sesleri taşikardik, akciğer sesleri azalmış, bilateral ralleri mevcut olup GKS: 5, PRISM II skoru: 21 (%39,3) olarak saptandı. Yapılan hemogram ve biyokimyasal tetkiklerinde WBC: 17.000/mm³, trombositler: 410.000/mm³, hemoglobin: 12,3 g/dl, glukoz: 120 mg/dl, BUN: 4 mg/dl, Cr: 0,45 mg/dl, Na: 138 meq/L, K: 3,3 mEq/L, AST: 24 U/L, ALT: 17 U/L, LDH: 153 U/L, CK: 1182 U/L, CK-MB: 10 ng/ml, Troponin I: 0,09 ng/ml Miyogloblin: 534 ng/ml, plazma psödokolinesteraz düzeyi: 8594 U/L EKG: Sinüs taşikardisi ritminde, Akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Kan gazında pH: 6,96 PaO₂: 86 mmHg, PaCO₂: 41 mmHg, HCO₃⁻: 9,3 mmol/L, BE: -22,5, olarak bulundu. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgularıyla hastaya endosülfan zehirlenmesi tanısı konuldu. Hastaya acil gözlemede mide lavajı uygulandı, jeneralize tonik-klonik nöbeti olması nedeniyle aralıklı midazolam uygulanmasına rağmen nöbeti devam eden hastaya fenitoin başlandı. Bu bulgularla olgu çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Solunum sıkıntısı, dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan olgu entübe edilerek midazolam infüzyonu başlandı. Tek doz aktif kömür uygulandı. Takiplerinde nöbeti devam eden hastaya fenitoin ve levetirasetam yüklendi, midazolam infüzyonu 0,9 mg/kg/saat'e kadar çıkıldı. Buna rağmen nöbetleri devam eden olguya tiyopental sodyum başlandı. Tiyopental sodyum dozu 5 mg/kg/gün'e kadar çıkıldı. EEG'de burst-supresyon paterni izlendi. İzlemlerinde hipotansiyonu olan olguya noradrenalin tedavisi başlandı. Noradrenalin sonrası tansiyonları normal seyreden olgunun noradrenalin tedavisi azaltılarak kesildi. Takiplerinde nöbetlerinin olmaması üzerine tiyopental sodyum ve diğer antiepileptik tedavisi azaltılarak kesildi. Kontrol EEG'si normal olarak değerlendirildi. Yatışının sekizinci günü ekstübe edildi. Takiplerinde problemi olmayan hasta yatışının onyedinci günü taburcu edildi. Taburcu edildiğinde nörolojik olarak tamamen normal idi.

TARTIŞMA

Endosülfan alımlarında hastalarda sıklıkla bulantı, kusma semptomları mevcuttur (10,11,12). Hastalarda eşlik eden baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi görülebilir (6,8,12). Myokarda toksik olduğundan kardiyak disritmiler, periferik dolaşım kollapsı nedeniyle hemodinamik instabilite gelişebilir. Hastada, yaşamı tehdit eden serebral ödem oluşabilir. Diğer komplikasyonlar arasında kalp yetmezliği, akut renal yetmezlik, dissemine intravasküler koagülasyon da rapor edilmiştir (8). Akut pestisid zehirlen-

melerinde AST, ALT, LDH yükselirken, hiperglisemi, lökositoz ve trombositopeni görülebilir. Hastaların arteriyel kan gazı incelemesinde hipoksi, metabolik asidoz ve laktik asidoz görülebilir (5,8,11). Bizim olgumuzda yaptığımız analizlerde de benzer bulgular tespit edildi. Bizim hastalarımızda benzer olarak bulantı, kusma mevcuttu. takiplerinde hipotansiyonları gelişen hastaya inotropik ajan başlandı. Hipotansiyonun mortaliteye etki etmediği fakat hastanede kalış süresini artırdığı gösterilmiştir (20).

Hastalara uygulanacak tedavi yaklaşımları genellikle semptomatiktir. Oral alımlarda nazogastrik sonda takılıp gastrik lavaj, aktif kömür uygulaması yapılabilir. Dermal maruziyetlerde toksisitesi düşük olmakla birlikte hastaların ciltleri bol sabunlu suyla yıkanmalıdır. Hastaların kusma materyalleriyle olan maruziyetlerde dikkatli olunmalıdır.

Endosülfan nörotoksik bir ajandır ve alımlarında nöbetler 0.5-6 saat içerisinde görülebilir. Konvulsif etkinin kalmodulin bağımlı kalsiyum ATPaz aktivitesinin baskılanması ve bunun sonucu nöronal membrandaki GABA aktivitesinin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (14). GABA santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan inhibitör bir nöromediatördür. Postsinaptik membranda K⁺ ve Cl⁻ gibi iyonlara geçirgenliği artırarak hücrede inhibitör postsinaptik potansiyelin oluşmasına neden olur. Bu aktivitenin siklodien grubu insektisidlerle azaltılmasının hiperrefleksi, hipereksitasyon ve konvülsiyona yol açtığı bildirilmiştir. Siklodien grubu insektisidlerin beyinde özellikle Na⁺-K⁺ ATPaz ve Ca²⁺ ATPaz'ı inhibe ettiğine dair çalışmalar vardır (21,22).

Akut semptomatik tonik klonik nöbetlerde acil tedavi gerekmektedir. Nöbetler birçok hastada tekrarlayıcı özelliktedir ve tedaviye direnç gösterebilir (5,9,13-15). Nöbetlerin akut tedavisinde diazepam, tekrarlayan nöbetlerde fenobarbital veya fenitoin kullanılmaktadır (8,11,15). Nöbetlerin komplikasyonları dikkatle izlenmeli, şiddetli zehirlenmelerde status epileptikus sonucu asfiksi oluşabileceği göz ardı edilmemelidir (8,11). Blando-Coronado ve ark. sadece diazepam ile akut fazı tedavi etmişlerdir (23). Endosülfan'ın vücuttan atılması ile konvulsif nöbetler sonlanır. Moon ve Chun'nun yapmış oldukları 52 olgulu çalışmada 48 (%92.3) olguda jeneralize tonik klonik konvülsiyon bildirilmiştir. 36 olguda antikonvülzan ilaçlarla kontrol altına alınmış 4 olguda aralıklı benzodiazepinlerle kontrol altına alınmış, olguların %91.7'sinde ikiden fazla antikonvülzan ilaç kullanılmış, 12 olguda nöbet kontrol altına alınamamış ve refrakter status epileptikus kabul edilmiş (20). Kliniğimize başvuran olgumuzda nöbet gelişmiş olup yüksek doz antiepileptik tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle refrakter status epi-

leptikus kabul edildimişti ve fenitoinin levetriasetam midezalam infüzyonlarına yanıt alınamaması nedeniyle tiyopental başlanılmıştı.

SONUÇ

Endosülfan nörotoksik bir ajan olup, nöbetleri tekrarlayıcı olabilir. Ağır vakalarda tedaviye refrakter status epileptikus gelişebilir. Bu nedenle endosülfan zehirlenmesinde status epileptikus yönünden yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Lewin NA, Hoffman RS, Howland MA, Nelson LS. Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw Hill; 2006.
2. Naqvi SM, Vaishnavi C. Bioaccumulative potential and toxicity of endosulfan insecticide to non target animals. Comp Biochem Physiol. 1993;105:347-61.
3. Sharma RM. Effect of endosulfan on acid and alkaline phosphatase activity in liver, kidney and muscles of Channa gachua. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 1990;44:443-8.
4. Gill TS, Pande J, Tewari H. Effect of endosulfan on the blood and organ chemistry of freshwater fish, Barbus conchonus Hamilton, Ekotoxicol. Environ. Safety. 1991;21:80-91.
5. Kutluhan S, Akhan G, Gültekin F, Kurdoğlu E. Three cases of recurrent epileptic seizures caused by endosulfan. Neurol India 2003;51:102-3.
6. Eyer F, Felgenhauer N, Jetzinger E, Pfab R, Zilker TR. Acute endosulfan poisoning with cerebral edema and cardiac failure. Journal of Toxicology Clinical Toxicology 2004;42:927-32.
7. Smith AG. Chlorinated hydrocarbon insecticides. In: Hayes WJ, Laws ER, editors. Handbook of pesticide toxicology. San Diego: Academic Press 1991;731-45.
8. Oktay C, Göksu E, Bozdemir N, Soyuncu S. Unintentional toxicity due to endosulfan: a case report of two patients and characteristics of endosulfan toxicity. Vet Human Toxicol 2004;45:318-20.
9. Aleksandrowicz DR. Endosulfan poisoning and chronic brain syndrome. Arch Toxicol 1979;43:65-8.
10. Dewan A, Bhatnagar VK, Mathur VL, et.al. Repeated episodes of endosulfan poisoning. Journal of Toxicology Clinical Toxicology 2004;42:363-9.
11. Karataş AD, Aygün D, Baydın A. Characteristics of endosulfan poisoning: a study of 23 cases. Singapore Med J 2006;47:1030-2.
12. Blanco-Coronado JL, Repetto M, Ginestal RJ, Vicente RJ, Yelamos F, Lardelli A. Toxicol Clin Toxicol 1992;30:575-3.
13. Brandt VA, Moon S, Ehlers J, Methner MM, Struttman T. Exposure to endosulfan in farmers: two case studies. American Journal of Industrial Medicine 2001;39:643-9.
14. Karataş AD, Aygün D, Genç S, Kama H, Baydın A. Konvulsif nöbetlerle başvuran iki olguda endosülfan zehirlenmesi. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2006;6:81-4.

15. Roberts DM, Dissanayake W, Sheriff MHR, Eddleston M. Refractory status epilepticus following self-poisoning with the organochlorine pesticide endosulfan. *Journal of Clinical Neuroscience* 2004;11:760-2.
16. Working Group on Status epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the epilepsy foundation of America's working Group on SE. *JA-MA* 1993;270:854-9.
17. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34: 592-96.
18. Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. *Arch Dis Child*: 1999;79:78-83.
19. Riviello JJ, Holmes GL. The treatment of Status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2004;11:129-38
20. Moon JM, Chun BJ. Acute endosulfan poisoning: A retrospective study *Human & Experimental Toxicology* 2009;28:309-16.
21. Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In: Casarert and Doulls *Toxicology, The Basic Science of Poisons*, McGraw-Hill International Editions Medical Science 1991, 4th edn, pp. 565-622.
22. Carbett JR. The biochemical mode of action of pesticides., Academic Press, London, 1974
23. Blanco-Coronado JL, Repetto M, Ginestal RJ, Vicente JR, Yelamos F, Lardelli A. Acute intoxication by endosulfan. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:575-83.