

## Organofosfat intoksikasyonunda acil tedavi yaklaşımı

### *Emergency therapy management in organophosphate intoxication*

Ayda BAŞGÜL (\*), Sevtap HEKİMOĞLU (\*), Ayşe HANCI (\*), Sibel OBA (\*\*),  
Birsen EKŞİOĞLU (\*)

(\*) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

(\*\*) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

#### ÖZET

**Giriş:** Organofosfat intoksikasyonu ilk kez Du Bois tarafından 1948 de tanımlanmıştır. Organofosfatlar irreversibl, karbamatlar reversibl olarak asetilkolinesteraza bağlanarak hem otonom hem santral sinir sistemi için hayati bir nörotransmitter olan asetilkolinin kolinerjik sinapslarda birikimine neden olarak klinik tabloyu oluşturur.

**Olgu sunumu:** 23 Yaşında kadın hasta, acile getirildiğinde 1/2 çay bardağı, Dichlorvos (2,2- dichlorovinilyl dimethyl phosphate) içeren insektisidi suisid amacıyla bir saat önce oral olarak almıştı. Karın ağrısı, bulantı dışında şikayeti yoktu. Erken gastrointestinal dekontaminasyon yapılmıştı. Şuur bulanıklığı, terleme, flushing olması nedeniyle tarafımızdan değerlendirildi. Atropin + pralidoksim tedavisi başlandı. Elimizde yeterli doz pralidoksim olmadığından literatürde önerilerden çok daha düşük dozdan verildi.

**Sonuç:** Organofosfat zehirlenmeleri hayatı tehdit eden vakalardır. Erken gastrointestinal dekontaminasyona ilaveten tek doz 200mg pralidoksim + 1mg atropin IV tedavisinin dahi faydalı olabileceği kanaatine vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Pralidoksim, DDVP

#### SUMMARY

**Introduction:** Organophosphate insecticide was first described by Du Bois in 1948. Organophosphates irreversibly, carbamates reversibly binding to acetylcholinesterase, they form the clinical presentation by causing the cumulation of acetylcholin which is vital neurotransmitter in both Centrale Nerve System and Otonomic Nerve System in cholinergic sinapses.

**Case Report:** 23 years old female patient, when brought to the emergency room, has taken a half tea bottle Dicklorvos insecticide containing one hour before with oral route. She had no complaint, exit of stomach ache and nausea. She had undergone early gastrointestinal decontamination. She was evaluated by us because of she has been confusion, sweating and flushing. Atropin and pralidoxime management was started ourself. We have not sufficient dose of pralidoxime there fore it was started in a very low dose than offered in the literature.

**Conclusion:** Organophosphate intoxications are life treating events. We came to a conclusion that even early gastrointestinal decontamination and single dose 200mg pralidoxime + 1mg atropine IV management could be useful.

Organophosphates in toxication are events treating of life.

**Key words:** Pralidoxime, DDVP.

#### GİRİŞ

Antikolinesteraz ajanlar iki sınıfta toplanabilirler. Fosforik veya fosfortiyoik asit esterleri (200 çeşit; klorprifos, fosfortiyoik asit, diklorvos, fentiyon, malation, paration, sarin, v.s) ve karbonik asit (25 çeşit; karboril, aldikarb, propoksür, bendikarb ve terapötik amaçlı neostigmine, ambenonium, fizostigmin, pridostigmin) (1).

Birinci gruptaki organofosfor ester insektisitleri ilk kez 1937 de Alman kimyacı Gerhard Schrader (Bayer) tarafından üretilmiştir. Orgo-

nofosfor esterleri İkinci Dünya Savaşında Almanlar, 1988 de Irak'da Amerikalılar tarafından kimyasal silah olarak kullanıldığında insanlık tarihine geçmiştir (2).

Karbamik asit "physostigma verenosum" adlı yosundan ekstrakte edilen fizostigmine analogu olup pür sentetik bir ajandır.

İnsektisit intoksikasyonunun ilk tanımı 1948 de Du Bois tarafından yapılmıştır (2). 1984 yılında yapılan 236 vakalık bir seride insektisitle maruziyetin %58 inde mesleki maruz kalış, %31 kazara ve %11 de suisid amaçlı alım mevcuttur (3). Gelişmekte olan ülkelerde suisidal amaçla en çok tercih edilen toksin organofosfatlar olup diğer zehirlere göre çok daha toksiktirler (4). Tarımsal savaşım alanlarında kullanılan insektisitler, insektisit etkisi yanında memeliler ve tabii insanlar içinde doza bağlı toksik et-

#### Yazışma Adresi:

Dr. Ayda Başgül  
2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği  
abasgul@hotmail.com

kiler ve zehirlenme belirtileri ortaya çıkarırlar. Vücuda; temas ettikleri cilt bölgesinden, gastrointestinal kanaldan, buharına maruz kalmış ise solunum yolundan kolayca girerler.

Organofosfatlar irreversibl, karbamatlar reversibl olarak asetilkolinesteraza bağlanarak hem otonom hem santral sinir sistemi için hayati bir nörotransmitter olan asetilkolinin kolinerjik sinapslarda birikimine neden olarak klinik tabloyu oluşturur (4).

Eritrosit kolinesteraz aktivitesinde %50 nin üzerinde azalma olması tanı koydurucudur (1). Kesin teşhis atropin + pralidoksim tedavisine uygun cevabın alınmasıyla da konabilir (5).

Biz bu sunumuzda suisid amaçlı oral DDVP Dichlorvos (2,2 dichlorovinyl dimethyl phosphate) alan hastada gelişen klinik tabloyu ve yapılan acil tedavi yaklaşımını tartışmayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

23 yaşında kadın hasta, acile geldiğinde 1/2 çay bardağı, Dichlorvos (2,2- dichlorovinily dimethyl phosphate) içeren insektisit suisid amacıyla bir saat önce oral olarak almıştı. İlk baş vurduğunda karın ağrısı, bulantı ile laboratuvar tetkiklerinde CK-MB sinde hafif yükseklik dışında patolojik bulgusu yoktu. (Glukoz:113, üre:22, kreatinin:0,81, SGOT:16, SGPT:11, LDH:311, CK:38, CK-MB:32, Na:140, K:3,9, protrombin zamanı:12,3, protrombin aktivitesi:95,8, INR:1,0, aPTT:25,0, Fibrinojen:371,2) EKG' de normal sinuzal ritm mevcuttu. Mide lavajı ve 50 mg aktif kömür uygulaması, %9 NaCl 100ml/saat ile hastanın hidrasyonu ve H2 reseptör bloker tedavisi yapılmıştı. Şuurun konfü olması üzerine hasta tarafımızdan görüldüğünde, insektisit alımından itibaren on saat geçmişti. Hasta hafif konfü fakat koopereydi. Pupiller middilate, yüzde flushing, hafif güçsüzlük, ağız burun sekresyonlarında artış ve terleme mevcuttu.

TA:130/80 mmHg, KTA:96/dk/ritmikti. Eritrosit kolinesteraz seviyesi bakılamadı. Hastanın kliniğine bakarak 1 mg Atropin intravenöz (IV) + 200 mg Pralidoksim IV yavaş infüzyon başlandı. Elimizde yeterli doz olmadığı-

dan pralidoksim tek doz verildi. Atropin 1/2 saat aralarla 0,5 mg IV dozunda tekrarlandı. Toplam atropin dozu 2,5 mg IV idi. Dört saat sonra flushing azalmış, terleme devam etmekteydi. Tedavinin dokuzuncu saatinde TA: 130/80mmHg, KTA: 64/dk/ritmik, pupiller 2/2, terleme ve salivasyon artışı kaybolmuş, flushing yoktu, şuur açıldı. Dördüncü ve dokuzuncu saat sonraki biyokimyaslarında LDH düşüklüğü dışında özellik yoktu. Plano test önerildi, sonuç negatifti. Takip amaçlı iki gün dahiliye kliniğinde kaldıktan sonra, ayaktan takip edilmek üzere psikiyatri servisine sevk edilmiştir.

## TARTIŞMA

İnsektisitler asetilkolinesteraz inhibisyonu yaparak asetilkolinin asetil ve koline parçalanmasını önlediğinden, kolinerjik sinapslarda biriken asetilkolin devamlı bir elektiriksel aktivite stimülasyonuna yol açar. Bu etki organofosfatlarda irreversibl olup kan beyin bariyerini geçerek kalıcı beyin hasarı oluşturabilirken, karbamatlar bir-iki gün süren reversibl etkiye sahiptir ve kan beyin bariyerini geçemezler (2,4).

Klinik tabloyu oluşturan kolinerjik sendromun 2 tane bulgusu vardır:

1) Muskarinik stimülasyon: Bronkospazm, SLUD sendromu (Salivasyon, Lakrimasyon, Urinasyon, Defekasyon), bulanık görme, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare.

2) Nikotinik stimülasyon: Kas güçsüzlüğü, fasikülasyonlar, paralizi, ataksi.

Kan basıncı ve kalp tepe atımı muskarinik veya nikotinik etkinin dominant olmasına göre değişebilir. Santral sinir sistemindeki artmış asetilkolin konsantrasyonu geveleyici konuşma, konfüzyon, konvülsiyonlar, koma, solunum depresyonuna neden olabilir (2,4,5). Ayırıcı tanıda Myestenia Gravisin kolinerjik kriz tablosu düşünülmelidir.

Tanı, anamnezdeki insektisit maruziyeti ve klinik bulguların varlığı yanında mümkünse eritrosit kolinesteraz aktivitesinde %50 den fazla azalma ve atropin, pralidoksim tedavisine uygun klinik cevabın alınmasıyla kesinleşir.

Hastamızda anamnezde dichlorvos oral alım öyküsü mevcuttu. Eritrosit kolinesteraz aktivite tayini yapılamadı. Klinikteki muskarinik aktivite artışına atropin + pralidoksim tedavisine verilen cevap ile tanıyı destekledi.

Klasik tedavide dekontaminasyon, atropin, pralidoksim önceliklidir. Dekontaminasyon ilk oniki saat içinde yapılmalıdır. Hastaneye gelmeden bu işlemin başlatılması önemlidir (6). Dekontaminasyonu sağlanırken tıbbi personel koruyucu elbise ve eldiven giymeli. Hastanın tüm mücevher ve giysileri çıkarılmalı ve vücut abrazyondan kaçınılarak %5 hipokloritli solüsyonla bolca yıkanmalıdır. Konjunktival maruziyette konjunktivanın bol suyla irrigasyonu unutulmamalıdır. Alımdan itibaren bir saatten az zaman olmuşsa ve hasta kusmamışsa gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanmalıdır.

Atropin; organofosfatların santral sinir sistemi etkilerinin bazılarını ve periferik muskarinik etkileri antoganize eder. Reseptör düzeyinde asetilkolin ile yarışarak inhibisyon sağlar ve muskarinik etkileri düzeltir. Nikotinik bulgular üzerine etkisi yoktur bu nedenle kas güçsüzlüğünü gidermez (4). Diagnostik ve tedavi amacıyla kullanılabilir (0,015mg/kg). 1mg IV dozunda yapıldığında pupil dilatasyonu ve 10 dk içinde KTA da yükselme olması diagnostiktir. Bu doza cevabı yok ise kolinerjik toksisiteden şüphelenilir. 2-4 mg atropin her 10-15 dk da bir IV verilmeli ve bu tedavi bronşiyal sekresyonlar kuruyana dek devam etmelidir. Pupil dilatasyonu ve taşikardi son nokta olmamalı zira bu bulgular bronşiyal sekresyonlar kurumadan öncede görülebilir. Masif atropin dozu tam etkiye ulaşmak için gerekebilir. Ancak atropinin kendisinde santral sinir sistemi toksisitesine neden olabileceği (deliryum, koma, konvülsiyon ve güçsüzlük) unutulmamalıdır. Ciddi hipoksemilerde atropin ventriküler fibrilasyonu presipite eder (4,5). Bu nedenle atropinden kaçınılması akut ciddi organofosfat zehirlenmesi olan bir olgu sunumu literatürde mevcuttur (7).

236 vakalık bir seride atropin dozu hafif vakalarda  $6,0 \pm 0,7$  mg iken ciddi vakalarda  $49,8 \pm 4,5$  mg /24 saatte uygulanmış. Beş vakada po-

limorföz ventriküler aritmi gelişmiştir (3). Akut organofosfat insektisit zehirlenmelerinde halen yüksek doz atropin tedavisine eğilim mevcuttur. Farelerde gerekli atropin doz ile ilgili yapılan bir deneysel çalışmada; yüksek doz atropin tedavisinin, vücutta bazı fizyolojik değişikliklere yol açtığı zehirlenmede rebound gelişmesi ve atropin bağımlılığına neden olduğu görülmüştür (8). Bizim vakamızda atropin dozu, muskarinik etkiler geçene kadar 1/2 saatte bir 0,5 mg bolus dozlarda toplam 2,5 mg'ı buldu ancak EKG de bir ritim değişikliğine rastlanmadı.

Pralidoksim asetilkolinesterazın fosforilasyonunu geriye çevirir ve böylece aktivitesini restore eder. Nikotinik etkileri (kas güçsüzlüğü) reverse etmekte muskarinik etkilere göre daha efektif davranır. Atropinle bir arada kullanılmaktadır. Nikotinik etkiler (fasikülasyonlar, güçsüzlük, mental status değişiklikleri gibi) varsa pralidoksim endikasyonu konur (5). İntoksikasyondan yirmidört - kırksekiz saat sonra bile uygulanması faydalı olabilir ve değerlidir ancak ilk altı saat içinde alınırsa daha iyi elde edilir (4). Tedaviye başlamadan kolinesteraz aktivitesi düzeyine bakılmalıdır. Aktivite %20-50 ise hafif, %10-20 ise orta, %10 dan küçük ise ciddi bir intoksikasyon söz konusudur ve tedavi planında bu duruma göre 1 gr IV bolus her 20-30 dk da bir tekrarlanacağı gibi ciddi vakalarda 0,5 gr/saatten infüzyonda uygulanabilir (2). Literatürde vakaların %66 sının hafif, %19 orta, ve %15 in ciddi vakalar olduğuna dair bir çalışma mevcuttur (3). End organ etkileri görüldüğü ve kas gücü arttıktan sonra tedavi kesilir. Güçsüzlük ve fasikülasyonlar persiste eder ise 1-2 saatte bir doz tekrarlanabilir. Bulantı, baş ağrısı, taşikardi gibi yan etkileri mevcuttur. Yan etki çok nadir olur ve çok hızlı enjeksiyona bağlıdır. Zehirlenme orta ve/veya ciddi ise atropin + pralidoksim tedavisi en az yirmidört saat uygulanmalıdır. Ciddi zehirlenmelerde tedavi haftalar alabilir (5,7). Karbamat intoksikasyonlarında pralidoksim tedavisi tartışmalıdır (1). Elimizde yeterli doz pralidoksim bulunmadığından ancak 200 mg IV uygulanmış, buna rağmen nikotinik etkiler kaybolmuştur. Literatürde bu kadar düşük doz kullanımına rastlanmamıştır.

Entübasyon ve ventilasyon desteği erkenden göz önünde bulundurulmalıdır (5). Volatil hidrokarbon inhalasyonuna bağlı zehirlenmelerde kimyasal pnömoni gelişebilir. Ciddi zehirlenmelerde nonkardiyojenik pulmoner ödem görülebilir. Bronkospazmı çözmeye atropin yardımcı olabilir. Aminofilin tedavide kullanılmamalıdır. İnhalasyon B agonistler (Ipratropium) kabul edilebilir.

Konvülsiyonlar var ise hipertermi ve rabdomyolizden kaçınılmalı ve ciddi beyin hasarını önlemek için fenitoin ve fenobarbital kullanılabilir. Sedasyon diazepam ilk tercih olmalıdır (4).

Hipotansiyon varsa öncelikle volüm desteğiyle tedaviye başlanmalı ancak vazopressinle ilgili ihtiyacı karşılayamayacağı unutulmamalıdır.

Hayatı tehdit eden aritmiler olabileceğinden kardiak monitörizasyon baştan itibaren sağlanmalıdır. Bu vakalarda uzun QT sendromu sıklıkla görülür ve hatta QT de uzama ve ventriküler prematür vuruların olması respiratuvar yetmezlik ve mortalite hakkında yol gösterici olabilir (4,9). Zehirlenmeden sonraki beş gün boyunca bazen dahada uzun süre ventriküler taşikardi ve torsades de pointes riski mevcuttur. Opiatlar ve süksinilkolinden bu dönemde kaçınılmalıdır. Olgumuzda bu risklere yönelik izlem üç gün boyunca yapılmış ve elektrokardiyografide değişiklikler gözlenmemiştir.

Bu vakalarda hipo veya hiperglisemi eğilimi olabileceğinden kan şekeri takibi uygundur.

Akut kolinerjik sendrom görüldükten sonra abdominal hassasiyetin devamı pankreatiti düşündürmelidir.

Bu hastalarda Adult Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ve pulmoner problemlerin sık olduğu göz ardı edilmemelidir. Hepatotoksisite görülebileceği hatırlanmalıdır.

Nöropsikiyatrik problemlerin çözülmesi haftalar alabilir. Geç periferik polinöropatiler görülmüştür ve bunlar sıklıkla kalıcıdır (4).

Organofosfatların teratojenik olduğu hatırlanmalı ve fertil çağıdaki kadınlarda plano testi uygulanmalıdır.

## SONUÇ

Organofosfat zehirlenmeleri hayati tehlike arzeden bir tablodur.

Kolinesteraz aktivite tayini yapılamıyorsa klinik tablonun ciddiyeti göz önüne alınarak mecbur kalındığında ve mümkünse hasta ilk bulunduğu andan itibaren tedaviye başlanmalıdır.

Hastamızın solunum desteğine ihtiyaç göstermemesi, verilen pralidoksim ve atropin dozunun literatürde belirtilenden çok az olmasına rağmen hastanın kliniğinin kısa sürede düzelmesi, alınan insektisit dozunun az olması ve tedavinin erken başlatılmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak; erken gastrointestinal dekontaminasyon ve tek doz 200 mg pralidoksim + 2.5 mg atropin IV tedavisinin dahi faydalı olabileceği kanaatine vardık.

## KAYNAKLAR

1. Harrison's İç Hastalıkları Prensipleri El Kitabı Mc Gram-Hill/ Nobel tıp kitap evi Sy:169 2001.
2. Casarett and Doull's. Toxicology The basic science of poisons. 6 th edition Curtis D. Klaassen. Mc Graw-Hill Medical Publishing Division. Sy:774-775
3. Fundam Appl Toxicol 1984 Apr;4 (2 Pt 2) : S209-14 Clinical problems in organophosphate insecticide poisoning; the use of a computerized information system.
4. J. Civetta, R. Taylor, R. Krby. Critical care Third Editor P 1955- (Sectren XII inhalation injury) 1997 Lipincot. Ro-ren.
5. Dongard F. S Darryl. Current care Diagnosis Treatment Lange Medical Books second edition. Poisonings ingestion 863-864 2002
6. J Fla Med Assoc 1994 Nov;81 (11) :750-2 Emergency care of insecticide poisonings Hillman JV.
7. Anaesthesia 1993 Feb;48 (2) :141-3 Acase of acute poisoning due to organophosphate insecticide.
8. Zhong Nei Ke Za Zhi 1994 Sep;33 (9) :583-6 Experimental reseach on treatment of acute organophosphorus insecticides poisoning with high-dose atropine :up-regulation of muscarinic receptor.
9. Changeng Yi Xue Za Zhi 1995 Jun;18 (2) :120-5 Electrocardiographic findings of organophosphate intoxication in emergency department as predictors of prognosis a retrospective analysis.