

OTROVANJE ORGANOFOSFATNIM INSEKTICIDOM PUTEM VLASIŠTA: PRIKAZ DVIJU BOLESNICA

Branka POLIĆ, Julije MEŠTROVIĆ, Joško MARKIĆ, Eugenija MARUŠIĆ

Jedinica intenzivnog
liječenja djece,
Klinika za dječje bolesti,
KBC Split,
Republika Hrvatska

Branka Polić
Klinika za dječje bolesti
Spinčićeve 1,
21000 Split,
Hrvatska
E-pošta: branka.polic1@st.t-com.hr

Primljeno: 5. 3. 2009.
Prihvaćeno: 21. 4. 2009.

Pedijatrija danas 2009;5(2):178-183

Čest uzrok akutnog otrovanja, osobito kod mlađe djece, je slučajno izlaganje pesticidima. Organofosfati inhibiraju acetilkolinesterazu na kolinergičkim živčanim završecima i na membrani eritrocita, te dolazi do nakupljanja acetilkolina. Djeca s ozbiljnim otrovanjem imaju uske zjenice, prekomjerno se znoje, poremećenog su stanja svijesti i otežano dišu uz moguće zatajenje. Dijagnoza se postavlja na temelju opravdane sumnje, kliničkih znakova, karakterističnog mirisa i razine acetilkolinesteraze u eritrocitima ili u krvi. Liječenje otrovanja organofosfatima sastoji se u potpori disanja i cirkulacije, primjeni atropina i oksima, dekontaminaciji kože i sluznica i simptomatskom liječenju. Naše dvije bolesnice imale su znakove akutne kolinergičke krize. Starija sestra, usprkos terapiji atropinom i obidoksimom, razvila je malignu tahikardiju. Iako je liječena antiaritmikima uz primjenu elektrokonverzije nije došlo do poboljšanja i nastupila je smrt. Mlađa je sestra dobro odgovorila na primjenu atropina, što je bio preduvjet za dobar ishod.

Ključne riječi: Otrovanje ▪ Organofosfati ▪ Acetilkolinesteraza ▪ Atropin ▪ Oksimi ▪ Liječenje

Uvod

Otrovanje organofosfatima je čest uzrok morbiditeta i mortaliteta kako u zemljama u razvoju tako i u razvijenim zemljama. Otrovanje je moguće upotrebom proizvoda koji se koriste u poljoprivredi, slučajnim izlaganjem, prilikom pokušaja samoubojstva i rjeđe ubojstva. Izloženost otrovu moguća je preko kože (1), probavnog i dišnog sustava ili intravenskim putem. Smrtnost je visoka, a najčešće je posljedica kasno postavljene dijagnoze i odgođenog, kao i nedostatnog liječenja (2).

Čest uzrok akutnog otrovanja, osobito kod mlađe djece, je slučajno izlaganje pesticidima. U SAD-u više od polovice (57%) otrovanja pesticidima događa se kod djece mlađe od 6 godina, a što je oko 50 000 djece godišnje (3).

Organofosfati inhibiraju esterazne enzime, osobito acetilkolinesterazu na kolinergičkim živčanim završecima i na membrani eritrocita, te butirilkolinesterazu u plazmi. Inhibicija butirilkolinesteraze ne izaziva kliničke simptome dok inhibicija acetilkolinesteraze dovodi do nakupljanja acetilkolina uz prekomjernu stimulaciju receptora u sinapsama autonomnog, središnjeg živčanog sustava i na neuromuskularnom spoju (4).

Akutni znakovi otrovanja javljaju se unutar 1-12 sati nakon inhalacije, ili apsorpcije preko kože, a nakon ingestije čak i brže. Posljedica prekomjernog podražaja muskarinskih receptora u parasimpatičkom sustavu izaziva bronhospazam, bronhoreju, lakrimaciju, hipersalivaciju, proljev, povraćanje, mokrenje, miozu, hipotenziju i bradikardiju. Stimulacija nikotinskih receptora u simpatičkom sustavu izaziva tahikardiju, midrijazu, hipertenziju i znojenje. U središnjem živčanom sustavu prekomjeran podražaj izaziva dezorijentiranost, uznemirenost, komu i poremećaj disanja. Na neuromuskularnom spoju stimulacija izaziva fascikulacije, slabost mišića i paralizu. Značajno je da i nakon prividnog oporavka kolinergičke krize bolesnik može naglo razviti periferno zatajenje disanja što se naziva respiracijsko zatajenje tip II ili intermedijarni sindrom (5).

Dijagnoza se postavlja na temelju opravdane sumnje i kliničkih znakova i karakterističnog mirisa. Najbolji dijagnostički dokaz otrovanja organofosfatima je snižena razina acetilkolinesteraze u eritrocitima ili u krvi. Može se odrediti i razina butirilkolinesteraze u plazmi. Kod djece s ozbiljnim otrovanjem zjenice su uske poput vrha pribadače, prekomjerno se znoje, poremećenog su stanja

svijesti do kome i otežano dišu uz moguće zatajenje (6).

Liječenje se sastoji u potpori disanja i cirkulacije, primjeni atropina i oksima dekontaminaciji kože i sluznica te simptomatskom liječenju (7).

Prikaz slučaja

Naše bolesnice, sestre u dobi 10 i 6 godina, otrovane su insekticidom Gamacidom D (dimpilat, diazinon), preko vlasišta. Vrlo brzo su razvile kliničku sliku otrovanja organofosfatima. Roditelji su ih odveli u ambulanu gdje su obje bile bez svijesti. Starija sestra imala je pjenu na ustima i otežano je disala. Iz ambulante kolima Hitne medicinske pomoći (HMP) djevojčice su prevezene u područnu bolnicu.

Prva bolesnica

Starija sestra prestala je disati 10-ak minuta prije dolaska u bolnicu. U kolima HMP je oživljavana. Pri primitku u bolnicu nije disala i bila je bez srčane akcije, zjenice su bile punktiformne. Provođena je kardiopulmonalna reanimacija, dat je adrenalin, atropin, bikarbonati, intubirana je, a primila je adrenalin i intrakardijalno. Nakon 15 minuta kardiopulmonalne reanimacije uspostavi se srčani ritam. Strojno je prodisavana dalje. Višekratno je dobivala atropin. Učinjena je i dekontaminacija kože. Primala je kristaloide u bolusima, kao i u trajnoj intravenskoj infuziji uz bikarbonate. Zjenice su bile izrazito uske i uz terapiju atropinom. Helikopterom u pratnji anesteziologa i anesteziološkog tehničara, zajedno sa sestrom, prevezena je u Split. Tijekom prijevoza prodisavana je balonom i kisikom preko endotrahejskog tubusa. Kod prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja djece (JILD) djevojčica je bila blijede boje kože, bez ikakvih reakcija na bolni podražaj, Glasgow Coma Score (GCS) 3. Zjenice su bile izrazi-

to uske i bez reakcija na svjetlost. Vlasite je neugodno mirisalo. Saturacija kisika je bila 90%, frekvencija pulsa 120 u minuti, aksilarna temperatura 34,5°C, krvni tlak 78/41 mmHg uz slabe pulzacije centralnih i perifernih arterija. Na gastričnu sondu dobije se taman sadržaj. Iz endotrahejskog tubusa aspirira se obilje pjenušavog sadržaja. Nad plućima je bio oslabljen šum disanja obostrano uz masu vlažnih hropaca, a nad srcem uredan nalaz. Trbuh je bio izrazito distendiran, tvrd. Od zatraženih laboratorijskih nalaza za izdvojiti je leukocitoza (33,8/ μ l), hiperglikemija (14,6 mmol/l), hipernatrijemija (152 mmol/l), hipokalijemija (2,6 mmol/l), povišene jetrene transaminaze (AST 258 U/l, ALT 174 U/l), povišen CK (1864 U/l) i CK-MB (310,9 U/l) te u ABS-u arterijske krvi metabolička acidoza (pH 7,08; aHCO₃ 12,5 mmol/l; BE -16,8 mmol/l). Vrijednost kolinesteraze je bila 49,5 U/l (normalne vrijednosti od 5300 do 12900 U/l). RTG snimka pluća je pokazala plućni edem. Djevojčica je dalje strojno prodisavana. Primala je trajnu intravensku infuziju 0,45% NaCl s kalijem i bikarbonatima. Tlak se održavao noradrenalinom i dobutaminom. Vrijednost kalija postupno je rasla, a natrija se snižavala. Sprovedena je atropinizacija svakih 5 minuta bolusnim dozama od 3,5 mg. Ordiniran je antidot obidoksim (Toxogonin®) 250 mg intravenski kroz 30 minuta. Nakon četiri sata od prijema u EKG-u dolazi do promjene srčanog ritma, isprva ventrikulska tahikardija prelazi u supraventrikulsku tahikardiju sa srčanom frekvencijom do 260 u minuti. Ordiniran je adenozin, a potom amiodaron uz intravensku infuziju kristaloidnih otopina. Sinus ritam se nije uspostavljao, a supraventrikulske i ventrikulske dizritmije su se mijenjale i pogoršavale. Temeljem promjena u nalazima EKG-a dat je magnezij, a zatim je provedena elektrokardioverzija i defibrilacija. Usprkos svoj primijenjenoj terapiji stanje se ne popravlja, zapada u bradikardiju te se provodi kardipulmonalno oživljavanje.

Iz bradikardije zapada u asistoliju i smrt nastupi 7 sati nakon primitka u JILD.

Druga bolesnica

Pri primitku u podružnu bolnicu mlađa sestra je bila održane srčane akcije, usporenog i plitkog disanja, uskih zjenica, Glasgow Coma Score 4. Intubirana je i strojno prodisavana. Primala je terapiju atropinom uz kristaloide intravenski. Imala je konvulzije koje su prekinute midazolamom. Učinjena je i dekontaminacija kože. Povremeno je otvarala oči, ali potom je ponovno gubila svijest. Kao i starija sestra prevezena je helikopterom u Split u pratnji anesteziologa i anesteziološkog tehničara. Tijekom prijevoza prodisavana je balonom i kisikom preko endotrahejskog tubusa. Kod primitka u JILD djevojčica je povremeno reagirala na bolni podražaj, obilno je povratila tamni sadržaj, kosa je neugodnog mirisa, zjenice su bile izrazito uske, bez reakcija na svjetlo. Saturacija kisika iznosila je 100%, frekvencija pulsa 143 u minuti, krvni tlak 114/59 mmHg uz dobre pulzacije centralnih i perifernih arterija. Na gastričnu sondu dobije se taman sadržaj. Auskultacijski nalaz nad plućima i srcem je bio uredan. Svi zatraženi laboratorijski nalazi bili su u granicama normale osim CK (3398 U/l) i vrijednosti kolinesteraze (89,6 U/l). RTG snimka pluća je bila uredna, kao i EKG. Nastavljeno je strojno prodisavanje, trajna intravenska infuzija otopine glukoze i elektrolita, a bolusi atropina od 2 mg intravenski ponavljani su u razmacima od 5 do 15 minuta, do vidljivih znakova atropinizacije. Primala je i obidoksim (Toxogonin®) 150 mg intravenski kroz 30 minuta. Zbog generaliziranih konvulzija primila je diazepam, a potom i midazolam. Djevojčica je postupno bivala bolje, reagirala je na podražaj i budila se, zjenice su bile šire, a konvulzije se nisu ponavljale. Sljedećeg dana je odvojena od respiratora i ekstubirana. Pri svijesti je, samostalno diše, eupnoična je. Prati se značajan porast vrijednosti kolinesteraze.

Atropin je ukinut treći, a Toxogonin® četvrti dan terapije. Djevojčica je dobrog općeg stanja i urednog kontakta u 7. danu liječenja premještena iz JILD-a u Klinički odjel za gastroenterologiju. Kako je nalaz urina upućivao na infekciju mokraćnog sustava dat je ceftriakson. Dobrog općeg stanja i zadovoljavajućih vrijednosti laboratorijskih nalaza 16. dana nakon prijema otpušta se na kućnu njegu.

Rasprava

Posljednjih godina smrtnost od otrovanja organofosfatima kod odraslih je u značajnom padu, sa 86% na 12-16% (8). Istraživanja u djece pokazala su manji postotak smrtnosti nego u odraslih (0-3%) što je rezultat manjeg postotka suicidalnog otrovanja organofosfatima u djece. U djece dominiraju simptomi središnjeg živčanog sustava. U 8-38% djece nastupi zatajenje disanja koje zahtijeva strojno prodisavanje (9).

U naših bolesnica dijagnoza otrovanja organofosfatima postavljena je na temelju anamnestičkih podataka i kliničke slike. Obje su imale znakove akutne kolinergičke krize i odmah je započeto liječenje. Dijagnoza je potvrđena nalazom snižene razine kolinesteraze u serumu. Kod starije sestre, koja je imala srčani zastoj izvan bolnice i dugotrajno je oživljavana, do smrtnog ishoda je došlo radi supraventrikulskih i ventrikulskih aritmija koje se nisu popravljale na date antiaritmike (adenozin, amiodaron, magnezij), kao ni na elektrokonverziju. Tahiaritmije se javljaju daleko češće u odraslih otrovanih organofosfatima nego u djece, ali ipak su opisane u rijetkim slučajevima i u dječjoj dobi (10). Opisan je slučaj dječaka od 9 godina s tahiaritmijama tipa atrioventrikulske disocijacije, nodalnog bijega i produljenog QT intervala. Moguće je da su aritmije posljedica neravnoteže preopdražljivih nikotinskih i muskarinskih receptora (11). Druga sestra je primljena u bolnicu s održanim disanjem i srčanom akcijom, te

nešto višim vrijednostima kolinesteraze. Uz strojno prodisavanje bila je stabilnih vitalnih funkcija, a na atropin je dobro reagirala kao i na terapiju obidoksimom, što je bio preduvjet dobrom ishodu.

Najvažnije u liječenju je primjena atropina. Atropin se natječe s acetilkolinom na muskarinskim receptorima, djeluje odmah, a poluvrijeme djelovanja mu je od dva do pet sati (12). Uz atropin lijekovi izbora su oksimi. Oni oporavljaju acetilkolinesterazu tako što odstranjuju fosfatni dio s inaktiviranog enzima (13, 14). Iako nema pravih dokaza da njihova primjena smanjuje smrtnost kod ljudi (15), jedno istraživanje je pokazalo značajno manji postotak smrtnosti kod primjene visokih doza pralidoksima u trajnoj intravenskoj infuziji u odnosu na primjenu pojedinačnih doza (16).

Liječenje otrovanja organofosfatima započinje provjerom dišnog puta, disanja i cirkulacije, te procjenom potrebe za potporom kisikom ili za intubacijom sa strojnim prodisavanjem. Potpora cirkulacije sastoji se u davanju infuzija fiziološke otopine i inotropa. Atropin treba dati odmah intravenski u dozi 0,05 do 0,1 mg/kg djeci i 1-3 mg adolescentima i odraslima. Provjerava se puls, krvni tlak, znojenje i auskultacijski nalaz na plućima. Klinički znakovi atropinizacije su: tahikardija, smanjenje bronhalne sekrecije, proširenje zjenica, suha koža i crvenilo lica. Na drugi venski put daje se pralidoksim 25-50 mg/kg djeci i 2 g odraslima ili obidoksim 4-8 mg/kg djeci i 250 mg odraslima, kroz 20-30 minuta. Nakon toga, oksimi se daju u kontinuiranoj infuziji i to pralidoksim 10-20 mg/kg/h djeci i 0,5-1 g/h odraslima ili obidoksim 0,45 mg/kg/h djeci i 30 mg/h odraslima, u fiziološkoj otopini. Ukoliko nema odgovora nakon početne doze atropin se ponavlja svakih 5 minuta i to dvostruka doza, sve do postignute atropinizacije. Kada je bolesnik stabilan atropin se nastavlja u kontinuiranoj infuziji tako da se svakog sata daje 10-20% ukupne doze koja je bila potrebna da se postigne stabili-

zacija bolesnika. Infuzija oksima nastavlja se još 12-24 sata nakon prestanka davanja atropina i ekstubacije bolesnika. Benzodiazepini su terapija izbora kod konvulzija (17, 18). Dekontaminacija kože vodom i sapunom je iznimno važna kako bi se smanjila dalja apsorpcija otrova. Također, je važna zaštita medicinskog osoblja na način da se smanji broj osoba koje se bave otrovanim kao i vrijeme izloženosti uz primjenu zaštitne odjeće i obuće, te da se prostorija u kojoj se zbrinjava bolesnik prozračiti (19).

U novije vrijeme traga se za drugim mogućim terapijskim postupcima, kao što je primjena magnezija, klonidina, diazepam, N-acetil cisteina i agonista adenozijskih receptora i hemofiltracije (20). Uloga hemodijalize i hemofiltracije nije još potpuno jasna iako u nekim radovima navode korist od hemofiltracije

(21). Istraživanje s magnezijevim sulfatom je pokazalo značajan pad postotka smrtnosti, ali s obzirom na to da se radi o malom uzorku rezultati se moraju uzeti sa zadržkom (22). Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se otkrile nove mogućnosti u liječenju i smanjila smrtnost kod otrovanja organofosfatima.

Zaključak

Otrovanje organofosfatima je rjeđe u djece nego u odraslih. Povezano je s visokom stopom smrtnosti, pa je rano prepoznavanje i liječenje od izuzetne važnosti. Vodeći simptomi u djece su simptomi od strane središnjeg živčanog sustava. Tahiaritmije su iznimno rijetke u djece, ali su opisane. U liječenju je najvažnije primijeniti uobičajene postupke oživljavanja uz atropin i oksime.

Literatura

1. Tahirović H, Mladina N, Pašalić E. Zadesno subakutno trovanje teškog stepena pesticidom Ekalux 25 kroz oštećenu kožu u dječijem dobu. Medicinski arhiv. 1983;37(4):189-91.
2. Sungur M., Güven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. Crit Care. 2001;5:211-15.
3. Weiss B, Amler S, Amler RW. Pesticides. Pediatrics. 2004;113:1030-36.
4. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. Am J Med. 1971;50:475-92.
5. Senanayake N, Karaliedde I. Neurotoxic effects of organophosphate insecticides: an intermediate syndrome. N Engl J Med. 1987;316:761-63.
6. Thiermann H, Szinicz L, Eyer P, Zilker T, Worek F. Correlation between red blood cell acetylcholinesterase activity and neuromuscular transmission in organophosphate poisoning. Chem Biol Interact. 2005;157-58:345-47.
7. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. BMJ. 2007;334:629-34.
8. Tsao TC, Juang Y, Lan R et al. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. Chest. 1990;98:631-36.
9. Lifshitz M, Shahak E, Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning in young children. Pediatr Emerg Care. 1999;15:102-3.
10. Sofer S, Tal A, Shahak E. Carbamate and organophosphate poisoning in early childhood. Pediatr Emerg Care. 1989;5:222-25.
11. Nel L, Hatherill M, Davies J, Andronikou S, Stirling J, Reynolds L, Argent A. Organophosphate poisoning complicated by a tachyarrhythmia and acute respiratory distress syndrome in child. J Pediatr Child Health. 2002;38:530-32.
12. Eddleston M, Singh S, Buckley N. Organophosphorus poisoning (acute). Clin Evid. 2005;13:1744-55.
13. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. QJM. 2002;95:275-83.
14. Mustafić N, Tahirović H, Mišić K. Akcidentalno otrovanje teškog stepena organotiofosfatnim insekticidom „Šugovan“. Medarh. 2006; 60 (6):391-93.

15. Buckley NA, Roberts D, Eddleston M. Overcoming apathy in research on organophosphate poisoning. *BMJ*.2004;329:1231-33.
16. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Mals-hikare DS, Garad CG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:2136-41.
17. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson A H. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008;371:597-607.
18. Antonijevic B, Stojiljkovic MP. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. *Clin Med Res*. 2007;5:71-82.
19. Aardema H, Meertens JHJM, Ligtenberg JJM, Peters-Polman OM, Tulleken JE, Zijlstra JG. Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *The Netherlands J Med*. 2008;66:149-53.
20. Peter JV, Moran JL, Pichamuthu K, Chacko B. Adjuncts and alternatives to oxime therapy in organophosphate poisoning- is there evidence of benefit in human poisoning? A review. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(3):339-50.
21. Peng A, Meng FQ, Sun LF, Ji Z-S, Li YH. Therapeutic efficacy of charcoal hemoperfusion in patients with acute severe dichlorvos poisoning. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25:15-21.
22. Pajoumand A, Shadnia A, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol*. 2004;23:565-69.

Summary

ORGANOPHOSPHORUS INSECTICIDE POISONING BY ABSORPTION THROUGH THE SKIN OF THE HEAD: REPORT OF TWO PATIENTS

Branka POLIĆ, Julije MEŠTROVIĆ, Joško MARKIĆ, Eugenija MARUŠIĆ

Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Split University Hospital, Croatia

A common cause of acute poisoning, particularly among young children, is unintentional exposure to pesticides. Organophosphates inhibit acetylcholinesterase in cholinergic synapses and on the red-cell membrane, which results in accumulation of acetylcholine. Children with severe organophosphorus poisoning have pinpoint pupils, excessive sweating, reduced consciousness and poor respiration, with possible respiratory insufficiency. Diagnosis is made on the basis of a high dose of suspicion, clinical signs, a characteristic smell and cholinesterase level in red-cell or in blood. Treatment of organophosphorus poisoning includes breathing and circulation support, use of atropine and oximes, decontamination of skin and mucous membranes, and supportive care. Our two patients had signs of acute cholinergic crisis. The older sister, in spite of therapy with atropine and obidoxime, developed malignant tachyarrhythmia. Although she was treated with antiarrhythmics and electroconversion, there was no improvement and death occurred. The younger sister responded to atropine therapy which was prerequisite for a good outcome.

Key words: Poisoning ■ Organophosphorus ■ Acetylcholinesterase ■ Atropine ■ Oximes ■ Treatment

Received: March 5, 2009

Accepted: April 21, 2009