



Olgu Sunumu

Akut Metil Bromid İntoksikasyonu (İki Olgu Sunumu)

Mehmet GÜL*, Alper YOSUNKAYA**, Ertan BAKOĞLU*

* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı,

** Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

Metil bromid; nematodların, mantar türündeki bitkilerin ve yabancı otların kontrolü için tarla ve bahçelerde bir toprak dezenfektanı veya kuru gıda maddeleri için bir insektisit olarak yaygın kullanımı olan, yüksek oranda toksik ve güçlü penetrasyon özelliğine sahip bir bileşiktir^[1]. Geçmişte soğutucu ve uçaklarda yangın söndürücü ajan olarak da kullanılmıştır.

Metil bromid, oda ısısında ve normal basınç altında renksiz ve kokusuz bir gazdır. Bu nedenle koku, pür metil bromid mevcudiyetinde uyarıcı değildir. Havadan 3 kat daha ağır olduğu için havalanması az olan kapalı mekanlarda insektisit olarak kullanıldığında günlerce kalabilir^[2].

Metil bromide bağlı gelişen toksisite genellikle inhalasyon veya deriden absorpsiyon sonucunda görülür. Akut zehirlenme gelişen olgularda, cilt ve göz irritasyonundan ölüme kadar değişen klinik tablolar bildirilirken, en fazla yaralanma ve ölüm, metil bromid dezenfektan buhar olarak kullanıldığında görülmüştür^[3-6].

Biz bu sunumuzda, kapalı bir mekanda metil bromid ile fumigasyon yöntemi kullanılarak ilaçlama yapan 2 olguda, özel elbise ve maskelerle standart koruma önlemi almalarına rağmen farklı klinik tablolarla gelişen akut intoksikasyonu, literatür bilgilerini gözden geçirerek tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Bir fabrikada özel giysi ve maskeler eşliğinde, metil bromid ile fumigasyon yöntemi kullanılarak ilaçlama yaparken, baş ağrısı, baş dönmesi ve bulantı gelişen 2 olgumuz derhal ilaçlamayı keserek açık havaya çıkmışlardı. İkinci olgumuz, 1. olgumuza oranla ilaçla daha yakın çalışmış ve yaklaşık yarım saat daha fazla süre bu ortamda kalmıştı. İlaçlama yapılan ortamdaki uzaklaşmalarına rağmen şikayetleri geçmeyen olgular, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Kliniği'ne getirildi.

Birinci Olgu

Otuzdört yaşındaki erkek olgu, acil servise getirildiğinde bilinç açık olup, baş ağrısı, baş

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet GÜL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı, KONYA

dönmesi, halsizlik, bulantı ve kusma şikayetleri vardı. Yapılan fizik muayene sonucunda patolojik bulguya rastlanmadı. Hastanın elbisele-ri çıkartılarak vücudu yıkandı. Nazal kanül ile 3-4 L/dakika'dan oksijen verildi. Damar yolu açılarak laboratuvar tetkikleri için venöz kan örneği alındı. Tam kan sayımında lökosit $26.600/mm^3$, hemoglobin 16.6 g/dL, hematokrit %46, trombosit $239.000/mm^3$ idi. Kan biyokimyası kan şekeri 240 mg/dL, SGOT 44 IU/L, SGPT 36 IU/L olması dışında normal sınırlar içerisindeydi. Arter kan gazı (AKG) analizinde pH: 7.42, PaO₂: 105 mmHg, PaCO₂: 32.1 mmHg, HCO₃: 24.4 mmol/L, baz fazlalığı (BE): 1 mmol/L ve SpO₂: %98.5 idi. Acil servis yoğun bakıma alınarak monitörize edilen olguya intravenöz (IV) 300 mg N-asetilsistein verildi ve 100 mL/saatten "ringer" laktat solüsyonu başlandı. Hastanın şikayetleri 1 saat sonra azaldı. Acil servise kabulden 6 saat sonra sol el 2. parmak dorsal yüzde, proksimalden distale kadar uzanan bül ortaya çıktı. Bikarbonatla pansuman yapılarak 2. derece yanık gibi tedavi edildi. Oniki saat sonra hastanın şikayetleri tamamen geçti. Yirmidört saat sonra tekrarlanan tam kan ve biyokimya sonuçları normaldi. Yetmişiki saat acil serviste gözlemlenilen olguda herhangi bir komplikasyon görülmemesi üzerine taburcu edildi. Onbeş gün sonra tekrar yapılan muayenesinde parmaktaki 2. derece kimyasal yanık hiperemik bir skarla tamamen iyileşmişti. Herhangi bir nöropsikiyatrik bozukluğa da rastlanmadı.

İkinci Olgu

Otuz yaşındaki erkek olgu, acil servise getirildiğinde bilinç açık olup, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, göğsünde ağrı, bulantı ve kusma şikayetleri vardı. Yapılan fizik muayenesinde takipnesi dışında patolojik bir bulguya rastlanmadı. Arteriyel kan basıncı 110/65 mmHg ve kalp atım hızı (KAH) 102 vuru/dakika olarak ölçüldü. Laboratuvar incelemesi yapıldığında; tam kan sayımında lökosit $14.000/mm^3$, biyokimyasında kan şekeri 300 mg/dL olması haricinde normal sınırlardaydı. AKG analizinde pH: 7.35, PaO₂: 101.5 mmHg, PaCO₂: 23.1 mmHg, HCO₃: 15.9 mmol/L, BE: -11.2 mmol/L ve SpO₂: %97.5 idi. Olgunun üzerindeki elbiseler çıkarılarak ilaçla temas eden cilt yüzeyleri yıkandı. Nazal kanül ile 3-4 L/dakika oksijen ve IV 300 mg N-asetilsistein uygulanan olgu,

acil servis yoğun bakıma alınarak monitörize edildi. Yaklaşık 45 dakika sonra tüm vücudunda yaygın, kısa süreli tonik-klonik kasılmalar başladı. Olgunun bu sırada bilinci açıldı. IV diazepam ile kontrol edilmeye çalışıldı. Fakat konvüzyonların kontrol altına alınamaması, hatta artarak devam etmesi ve bilincin progresif olarak bozulması üzerine tiyopental infüzyonuna başlandı. Olgunun solunum sayısının artması, dinlemekle ekspiryumda uzama, "wheezing" ve rallerin tespit edilmesi ve AKG'de (4 L/dakika nazal O₂ uygularken) pH: 7.29, PaO₂: 58.7 mmHg, PaCO₂: 24 mmHg, HCO₃: 14.3 mmol/L, BE: -13.9 mmol/L ve SpO₂: %88.4 olması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Metabolik asidozun tedavisi için bikarbonat infüzyonuna başlandı. Çekilen PA akciğer grafisi, pulmoner ödem tablosu ile uyumlu bilateral yaygın konsolidasyon alanları içeriyordu (Resim 1).

Kısa bir süre sonra olgu reanimasyon ünitesine transfer edildi. Pulmoner kapiller kama basıncının (PCWP) 12 cmH₂O ölçülmesi üzerine akciğerlerdeki patoloji nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak kabul edildi. Diüretik tedavisi ve mekanik ventilatörle ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP 12 cmH₂O'ya kadar yükseltilerek) uygulandı. Yaklaşık 8 saat sonra çekilen akciğer grafisinde pulmoner ödemde azalma ve %35'lik O₂ konsantrasyonunda AKG'de pH: 7.32, PaO₂: 119.3 mmHg, PaCO₂: 35 mmHg, HCO₃: 18.3 mmol/L, BE: -7.7 mmol/L ve SpO₂: %98.1 olarak tespit edildi (Resim 2). Bir gün sonra olgunun her iki ayak sırtını tamamen kaplayan büller ortaya çıktı. İkinci dereceden termal yanıklı gibi değer-



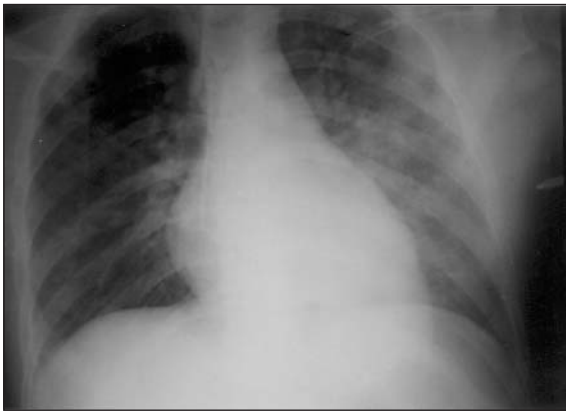
Resim 1. PA akciğer grafisi.

lendirilerek tedaviye başlandı. Konvülsiyonların kontrol altına alınması sonucunda 3. gün tiyopental infüzyonu kesildi. Enteral nütrisyonun tolere edilememesi sonucu parenteral nütrisyon uygulandı. Bilinci geri dönmeyen olguda 5. gün kan üre, kreatinin değerlerinin yükselmesi ve oligüri gelişmesi üzerine devamlı venovenöz hemodiyafiltrasyona (CVVHDF) başlandı. Yedinci günde akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen olgu, hastaneye kabulden 10 gün sonra çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Metil bromid (CH_3Br , bromometan) buharlaşan dezenfektan olarak zirai mallarda, hububat asansörlerinde, değirmenlerde, gemilerde, kumaşlarda, mobilyalarda ve seralarda kullanılabilir[7,8]. Kaza ile olan zehirlenmelerin çoğu teknik donanım yetersizliğinden, koruyucu elbise ve maskenin uygunsuzluğundan ve bilgisizlikten meydana gelmektedir[9]. Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulayıcılara olan yüksek toksisite riski yüzünden kullanımı sınırlandırılmış olup, sadece sertifikalı uygulayıcılar tarafından kullanımına izin verilmektedir. Olgularımız, un fabrikasında tahıl depolarını metil bromid ile fumigasyon yöntemi kullanılarak ilaçlama yaparken, koruyucu maskenin gaz sızdırması nedeniyle zehirlenmeye maruz kalmışlardır.

Metil bromid gazı, kumaş ve koruyucu elbiselere (örneğin; kumaş, kauçuk, deri) kolaylıkla nüfuz edebilir. Elbiselerde ve kauçuk botlarda biriken gaz, kimyasal dermatit ve şiddetli yanıklara neden olabilmektedir. Deriden absorpsiyon ise sistemik toksisiteye katkıda bu-



Resim 2. Sekiz saat sonra çekilen PA akciğer grafisi.

lunabilir. Zwaveling ve arkadaşları, deri yoluyla yüksek konsantrasyonda metil bromide maruz kalan 6 olguyu incelemişler, 40 dakika kadar yaklaşık 40 g/m^3 metil bromide maruz kaldıktan sonra ciltte kızarıklık ve bül oluşumunun meydana geldiğini ve bunun standart koruyucu elbiselerle önlenemeyeceğini bildirmişlerdir[4]. Olgularda plazma bromid seviyesinin gazla temastan hemen sonra en yüksek değerde saptanması ve ilerleyen saatlerde tedrici olarak düşmesi nedeniyle metil bromidin deriden absorbe edildiğini savunmuşlardır. Fakat olguların hiçbirisinde sistemik bir etkiye rastlamamışlardır.

Metil bromide bağlı problemlerin çoğu inhalasyonun sonucu olarak görülür. Metil bromid gazı akciğerlerden kolaylıkla absorbe edilir. Absorbe edilen gazın büyük bir kısmı değişmeden akciğerlerden geri atılırken, geriye kalan kısım vücutta 5-metilsistein ve inorganik bromide metabolize olur. Bu ürünler ise idrarla vücuttan atılır[10]. Metil bromidin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sık olarak rastlanan klinik bulgulardan ne inorganik bromid ne de metil alkol primer olarak sorumlu değildir. İntraselüler alandaki etkinin kompleks enzim sistemlerinin sülfidril gruplarının metilasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir[10-12]. Bunun sonucunda hücresel bozulma ve glutatyon seviyesinde azalma görülür. Bu hücresel bozulmanın esas olarak santral sinir sisteminde (SSS) ilerleyici tarzda fonksiyon kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Otopsilerde beyin ödemi, meninkslerde hiperemi, subaraknoid ve intraserebral kanamalar, demiyelinizasyon ve nöron kayıpları belirlenmiştir[13].

Yüksek doz inhalasyonun hemen sonrasında görülen semptomlar sıklıkla SSS hasarına bağlıdır. Bunlar bulantı-kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, yürüyüş bozuklukları, diplopi, deliryum, mani, konvüzyonlar ve "Reye" benzeri sendromdur[2,7,8,14]. Etki süresi ve konsantrasyona bağlı olarak ilk nörolojik etkilerin ortaya çıkması gecikebilir. Periferik nöropati, konuşma zorluğu ve nöropsikiyatrik sekel (ataksi, nistagmus, tremor, miyoklonus, demans, psikoz) metil bromide maruz kalmadan haftalar sonra da gelişebilir[10,14].

Respiratuar semptomlar akut metil bromid inhalasyonunun en sık görülen nonnörolojik etkisidir. Boğazda irritasyon, göğüs ağrısı ve

solunum sıkıntısı sık rastlanan semptomlardandır^[1,2]. Yüksek dozda gaz inhalasyonu bronşitis, pnömonitis, hemorajik alveolitis ve nonkardiyojenik pulmoner ödeme neden olabilir^[1,6]. Pulmoner ödem tablosu metil bromid gazına maruz kaldıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilse de literatürde 24 saat sonra da görülebildiği rapor edilmiştir^[1,15]. Biz 1. olgumuzda herhangi bir solunum problemi yaşamamıza rağmen toksik gaza maruz kalmasından yaklaşık 4-5 saat sonra, 2. olgumuzda arteriyel hipoksemi ile birlikte mekanik ventilasyona gereksinim gösteren nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişti. Bu tablo PEEP ve diüretik uygulamasına iyi yanıt verdi.

Akut metil bromid intoksikasyonuna bağlı sık olarak görülen SSS ve akciğer hasarı yanında, karaciğerde hepatit benzeri tablo ve böbreklerde kortikal nekroz sonucu akut böbrek yetmezliği de gelişebilmektedir^[14,15]. Nitekim 2. olgumuzda yoğun bakıma kabulünün 5. günü oligüri ve üremi ile kendini belli eden akut böbrek yetmezliği gelişti.

Metil bromidin sistemik etkileri yanında lokal karakterli etkileri de vardır. Gözde yanma veya batma hissi ve bulanık görmeden geçici körlüğe kadar giden şikayetlere neden olabilirken, ciltte nadiren tüm deri tabakalarını harap edecek kadar derin olabilen, iri su dolu kabarcıklara yol açabilir^[4,15,16]. İlaçlama esnasında koruyucu gözlük kullanımı sonucu olgularımızın gözlerinde herhangi bir patolojiye rastlamamıza rağmen 1. olgumuzun ellerinde 2. olgumuzun ise ayaklarında 2. dereceden termal yanığa eşdeğer büllöz lezyon gelişti.

Metil bromid intoksikasyonuna bağlı sistemik belirtilerin ortaya çıkması için plazma bromid düzeyinin 3 mg/dL'nin üzerinde olması gerektiği ve 8-9 mg/dL'lik bromid düzeyinin ise öldürücü olduğu rapor edilmiştir^[2,17]. Metil bromid plazma konsantrasyonları mevcut laboratuvar olanaklarımızla ölçülememi için hastalarımızın takibinde ve tedavisinde klinik bulgular ve diğer laboratuvar değerleri yön gösterici oldu.

Metil bromid intoksikasyonunda dekontaminasyon ilk yapılacak işlemdir. Hasta derhal gaza maruz kaldığı ortamdaki uzaklaştırılmalı, elbiseleri çıkarılıp metil bromidle temas eden cilt suyla yıkanmalı ve gözler basınçlı suyla te-

mizlenmelidir. Oftalmik anestezi olan %0.5'lik tetrakain blefarospazmı azaltmak için kullanılabilir. Hastane personeli de sekonder kontaminasyon riskinden dolayı hastalara dikkatli bir biçimde yaklaşmalıdır. Deri, buhar ya da sıvı metil bromidle temas etmişse kimyasal yanık meydana gelebilir. Bu durumda lezyon sodyum bikarbonatla yıkanmalı ve termal yanık gibi tedavi edilmelidir^[15].

Metil bromid gazının inhalasyonu sonucu gelişen akut zehirlenme olgularında hava yolu açıklığının korunması ve ilave oksijen tedavisi büyük önem taşır. Gelişen nonkardiyojenik pulmoner ödemin diüretik ve bronkodilatatör tedaviye iyi yanıt verdiği ve mekanik ventilasyona da gereksinim duyulabileceği bildirilmektedir^[2]. Şiddetli reaktif miyoklonus ve yaygın tonik-klonik konvüzyonlar diazepam ve/veya fenitoin ile kontrol altına alınamazsa tiyopental infüzyonu etkili olabilmektedir^[3]. İkinci olgumuzda gelişen yaygın tonik-klonik konvüzyonlar IV bolus diazepam ile kontrol altına alınmadı, ancak tiyopental infüzyonu ile kontrol altına alınabildi.

Metil bromid intoksikasyonu için bir antidot yoktur. Tedavide önemli olan intoksikasyon sonucu ortaya çıkan semptomlara yönelik işlemlerdir^[15]. Bromid eliminasyonunu arttırmak için şelasyon oluşturan bir ajan olan dimerkaprolün (BAL) uygulaması tavsiye edilmekle birlikte sonuçlar tartışmalıdır^[2,10]. Metil bromid intoksikasyonu oluşturulan hayvan çalışma modellerinde, glutatyon düzeylerinde düşme saptanması nedeniyle, glutatyon düzeyini yükseltmenin intoksikasyonda koruyucu olduğu düşünülmektedir^[10,12,18]. Bu nedenle glutatyon analogu olan N-asetilsisteinin tedaviye eklenmesi önerilmektedir.

Akut metil bromid intoksikasyonunun tedavisinde hemodiyalizin yeri konusunda elimizde sınırlı sayıda bilgi vardır. Moosa ve arkadaşları, akut metil bromid intoksikasyonunun tedavisinde hemodiyaliz uyguladıkları bir olguda, inorganik bromidin plazmadan çıkarılmasında başarılı olmalarına rağmen hastada ağır nörolojik sekel gelişimini önleyememişlerdir^[19]. Yamano ve arkadaşları, kaza sonucu metil bromid gaz sızıntısından zehirlenen bir ailenin tedavisinde hemodiyaliz (çocukta periton lavajı) uygulamışlar ve olguların (n= 3) plazma bromid

iyon konsantrasyonlarında normale dönüş ve genel durumlarında yavaş da olsa düzelme olduğunu bildirmişlerdir^[20].

Sonuç olarak; metil bromid çok yüksek toksik potansiyele ve güçlü penetrasyon özelliğine sahip nörotoksik bir gazdır. İnsektisitlerle mücadele için kullanılırken, uygulayıcının bu konuda gerekli eğitimi almış olması ve uygun koruyucu elbise, maske, gözlük gibi yeterli teknik donanımına sahip olması gerekir. Akut zehirlenme bulguları görüldüğünde ise derhal kontaminasyonun önlenmesi ve yeterli hava yolu, solunum ve dolaşımı sürdürmeye yönelik destekleyici tedavi, tedavinin esasını oluşturur.

KAYNAKLAR

1. Herzstein J, Cullen MR. Methyl bromide intoxication in four field-workers during removal of soil fumigation sheets. *Am J Ind Med* 1990;17:321-6.
2. Ratus EM, Landy PJ. Methyl bromide poisoning. *Br J Med* 1961;18:53-7.
3. Hustinx WN, van de Laar RT, van Huffelen AC, Verwey JC, Meulenbelt J, Savelkoul TJ. Systemic effects of inhalational methyl bromide: A study of nine cases occupationally exposed due to inadvertent spread during fumigation. *Br J Ind Med* 1993;50:155-9.
4. Zwaveling JH, de Kort WL, Meulenbelt J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA, Sangster B. Exposure of the skin to methyl bromide: A study of six cases occupationally exposed to high concentrations during fumigation. *Hum Toxicol* 1987;6:491-5.
5. Horowitz BZ, Albertson TE, O'Malley M, Swenson EJ. An unusual exposure to methyl bromide leading to fatality. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:353-7.
6. Marraccini JV, Thomas GE, Ongley JP, Pfaffenberger CD, Davis JH, Bednarczyk LR. Death and injury caused by methyl bromide, an insecticide fumigant. *J Forensic Sci* 1983;28:601-7.
7. Deschamps FJ, Turpin JC. Methyl bromide intoxication during grain store fumigation. *Occup Med (Lond)* 1996;46:89-90.
8. Ishizu S, Kato N, Morinobu S, Nagao N, Yamano Y, Ito I. Cases of severe methyl bromide poisoning residing above a warehouse. *Sangyo Igaku* 1988;30:54-60.
9. Meulenbelt J, de Vries I. Acute work-related poisoning by pesticides in the Netherlands; a one year follow-up study. *Przegl Lek* 1997;54:665-70.
10. Zatuchni J, Hong K. Methyl bromide poisoning seen initially as psychosis. *Arch Neurol* 1981;38:529-30.
11. Lewis SE. Inhibition of SH proteins by methyl bromide. *Nature* 1948;161:692-3.
12. Nishimura M, Umeda M, Ishizu S, Sato M. Effects of methyl bromide on cultured mammalian cells. *J Toxicol Sci* 1980;5:321-30.
13. Hauw JJ, Escourolle R, Baulac M, Morel-Maroger A, Goulon M, Castaigne P. Postmortem studies on posthypoxic and postmethyl bromide intoxication: Case reports. *Adv Neurol* 1986;43:201-14.
14. Shield LK, Coleman TL, Markesberg WR. Methyl bromide intoxication: Neurologic features, including simulation of Reye syndrome. *Neurology* 1977;27:959-62.
15. Yang RS, Witt KL, Alden CJ, Cockerham LG. Toxicology of methyl bromide. *Rev Environ Contam Toxicol* 1995;142:65-85.
16. Hezemans-Boer M, Toonstra J, Meulenbelt J, Zwaveling JH, Sangster B, van Vloten WA. Skin lesions due to exposure to methyl bromide. *Arch Dermatol* 1988;124:917-21.
17. Collins RR. Methyl bromide poisoning: A bizarre neurological disorder. *Calif Med* 1965;103:112-6.
18. Alexeef GV, Munoz P, Watt D. Determination of acute toxic effects in mice following exposure to methyl bromide. *J Toxicol Environ Health* 1985;15:109-23.
19. Moosa MR, Jansen J, Edelstein CL. Treatment of methyl bromide poisoning with haemodialysis. *Postgrad Med J* 1994;70:733-5.
20. Yamano Y, Kagawa J, Ishizu S, Harayama O. Three cases of acute methyl bromide poisoning in a seedling farm family. *Ind Health* 2001;39:353-8.