

PEDİATRİDE HEKZAKLOROFEN ZEHİRLENMELERİ

Dr. Selim Kurtođlu*

Dr. Mustafa Öztürk**
Dr. Ruhan Düşünsel***

Dr. Akif Özdemir*

ÖZET : Bu yazıda hegzaklorofen tabletlerinden içen 2 vaka takdim edilerek yeni literatür gözden geçirildi.

Hekzaklorofen zehirlenmesi pediatri de nadir görülür. Bununla birlikte ensefalopati durumlarında uygulanırsa, diğer dönemlerde ise içilirse toksik olabilir.

Hekzaklorofen kapsayan veteriner tabletlerden içen iki vakamız dalgınlık ve kusma şikayetleri ile getirildi. Vakaların EEG traseleri ensefalopatiyi destekliyordu.

SUMMARY : In this paper, two cases of hexachlorophene toxicity have been presented with a review of recent literature. Hexachlorophene toxicity is rare in pediatric practise, however, it should be thought in cases with encephalopathic state. Hexachlorophene solutions may be toxic in later childhood, when ingested. Our cases had ingested some veterinary drugs containing hexochlorophene. They had presented with unconsciousness and vomiting. Electroencephalograms of these patients compatible with encephalopathic changes.

Hekzaklorofen 1961 yılından beri bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Yenidođan bebeğin % 3 lük hegzaklorofen banyosu almasıyla koagülaz pozitif stafilokok kolonizasyonunun önemli ölçüde azalışı, bu antiseptiğe ilgiyi daha da artırmıştır (2, 10, 11). Fakat daha sonra ki çalışmalar, hegzaklorofenin oldukça önemli toksik etkilerinin görülebileceğini, ortaya koymuş, böylece kullanılma alanı daralmış ve daha özenle uygulanması tavsiye edilmiştir (1, 2, 3, 7).

Hekzaklorofenin ayrıca veteriner hekimlikte kullanılması, erişkin çocuklar açısından ikinci bir zehirlenme kaynağı teşkil etmektedir.

Hastanemize başvuran 2 vakamız, veteriner amaçlı hegzaklorofen tabletlerinin içilmesiyle ortaya çıkan zehirlenmelerdi.

(*) K.Ü.G.N. Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

(**) K.Ü.G.N. Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı Doçenti

(***) K.Ü.G.N. Tıp Fakültesi Pediatri Bilim Dalı Asistanı.

I. VAKA : Y.A. (116620 protokol nolu) 2 yaşında erkek hasta baş ağrısı, kusma, ikrarın ağrısı ve dalgınlık şikâyetleri ile başvurdu.

5 gün önce koyunlarda kelebek hastalığına karşı kullanılan heksaklorofen tabletlerinden (Hekzafen) bilinmeyen miktarda içtiği, başvurdukları doktor tarafından serum takılarak eve gönderildiği fakat iki gün sonra fıskırır tarzda kusmalarının olduğu ve ilerleyici dalgınlığının ortaya çıktığı öğrenildi.

FİZİK MUAYENESİNDE : Ateş : 38°C, Nabız : 80/dk ve artmış, solunum 24/dk, boy : 84 cm, BÇ : 47,5 cm, GÇ : 46,5 cm, ağırlık : 10 kg, TA : 110/70 mmHg idi.

Genel durumu kötü ve dalgındı. Pupiller izokorik ışık refleksi olumlu ve göz dipleri normaldi. Kulak, burun, boğaz muayeneleri normaldi. Akciğer sesleri tabii, kalp sesleri ritmik, karaciğer kosta kenarında 1 cm. ele geliyor, dalak nonpalpabl, genitoüriner sistem ve ekstremiteler normaldi. DTR hiperaktif, KCR her kadranda olumlu, ense sertliği ve babinsky minimal olumluydü.

LABORATUAR tetkikinde : İdrar incelemesinde renk sarı, protein +, glikoz aseton yok, mikroskopisinde 2-3 lökosit mevcuttu. Hb : % 12,75 gr, BK : 14000 mm³ kanda, PY da % 90 parçalı, % 4 monosit, % 6 lenfosit, trombositleri bol ve akyuvar yapısı normositer, normokromdu. BUN % 16 mgr, KŞ : % 165 mgr, Na: 138mEq/lit, K 4 mEq/lit, Cl: 102 mEq/lit, total bilirubin % 0,8 mgr, (Direkt 0,3), SGOT 57 İ.Ü, SGPT 40 İ.Ü., alkalin fosfataz 55 İ.Ü., total protein % 7,9 gr, albumin % 5,8 gr, Ca: ++ % 10,6 mgr, P: % 4,1 mgr idi.

Lomber ponksiyonda basınç yüksek, renk berrak, hücre yok, protein % 24 mgr glukoz % 180 mgr ve Cl: % 126 mEq/lit idi. Akciğer grafisi ve EKG normaldi. Boğaz kültüründe koliformlar üremişti, EEG sinde kortikol dokuları içine alan, orta derecede yaygın serebral bioelektrik aktivitenin bozuk olduğu ve bu bulgularla ensefalopotiye uyduğu görüldü. 6 gün sonra tekrarlanan EEG'de minimal düzelme vardı.

KLİNİK SEYİR : Heksaklorofen ensefalopatisi olarak servise yatırılan hastaya İ.V. mayi başlandı. Yatışının 2. günü gavajla beslenilmeye başlandı, fakat kusmalarının devam ettiği görüldü. Daha sonra hastamızın babası tarafından Almanya'ya götürmek üzere taburcu edildi.

II. VAKA : M.A. (66235 protokol nolu) 5 yaşında erkek hasta 26.12.1977 tarihinde dalgınlık şikayeti ile yatırıldı. Anamnezde 3 gün önce koyun kelebek hastalığına karşı kullanılan veteriner tabletlerden (Hekzafen) 12 adet içtiği, aynı günün akşamı, kusmaya başladığı, daha

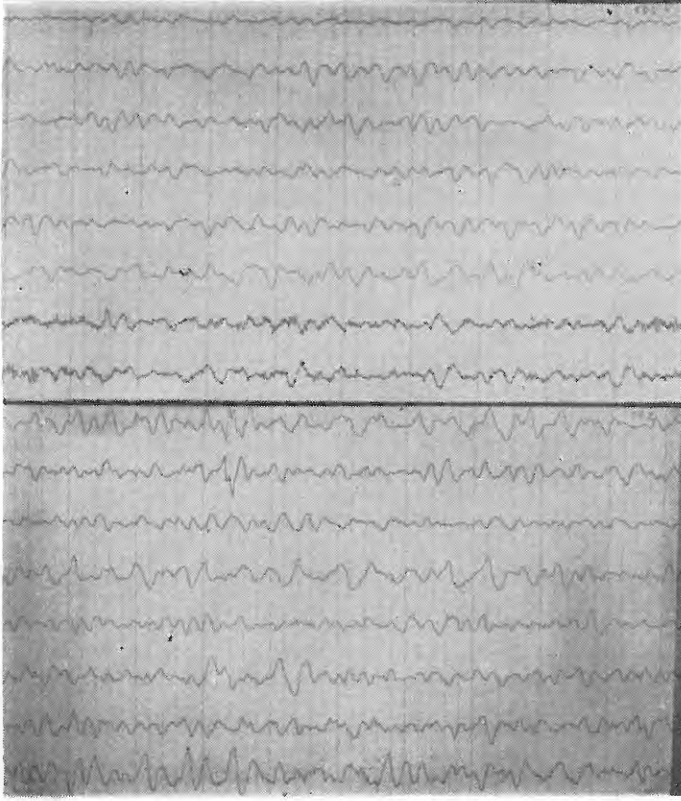
sonra şiddetli kramplarla birlikte gittikçe dalgınlaştığı 1 günde 3-4 kez sarı-sulu dışkı yaptığı öğrenildi.

FİZİK MUAYENESİNDE : Ateş : 36,7°C, nabız : 110/dk, solunum 24/dk, ağırlık 16 kg, TA: üst ekstremitede 90/60 mmHg idi.

Genel durumu orta, uykuya meyilli ve ağrılı uyarılara cevap veriyordu. Pupiller eşit ve midriyatik, ışık refleksi mevcut ve göz dipleri normal, kulak, burun, boğaz normal, akciğer sesleri doğal, kalp sesleri ritmik, karaciğer kosta kenarında 2 cm ele geliyor, dalak nonpalpabl, genitoüriner ve ekstremiteler normal bulgular içindeydi. Başını tutabilen hasta oturamıyor ve dengesini temin edemiyordu, DTR normoaktif, KCR olumlu ve patolojik refleksi yoktu.

LABORATUAR TETKİKİNDE : İdrar incelemesinde renk sarı, PH asit, dansite 1020, protid glukoz yok, mikroskobisinde 5 - 6 lökosit vardı. Hb : % 14,3 gr BK : 9200 mm³/kanda, PY da % 70 nötrofil, % 30 lenfosit, trombositleri bol, eritrosit yapısı normositer normokromdu. BUN % 16 mgr, KŞ : % 78 mgr No: 140 mEq/lit, K 4,3 mEq/lit, Cl : 101 mEq/lit, SGOT 92 İ.Ü, SGPT 44 İ.Ü, serum kreatinin % 1,6 mgr idi. Akciğer ve iki yönlü kafa grafisi normaldi. Lomber ponksiyonda BOS berrak, basınç yüksek, protein % 24 mgr, glukoz % 86 mgr, Cl 120 mEq/ve 1 lenfosit mevcuttu. Boğaz ve gaita kültürleri normal flora şeklindeydi. EEG sinde kortikal ve subkortikal dokuları içine alan yaygın serebral bioelektrik aktivitenin orta derecede bozukluğu görüldü. ve ensefolapatiye uygun düşmekteydi.

KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ : Hekzaklorofen ensefalopodisi tanısı ile servise yatırılan hasta İ.V. beslenmeğe başlandı. Yatışının 3. günü oral beslenmeye geçildi, şuuru açıldı, konuşulanlara cevap veriyor fakat oturamıyordu. Daha sonraki günlerde üst ekstremiteler spastik ve refleksleri hiperaktif, alt ekstremiteler gevşek ve tenden refleksleri hipoaktif idi. Yatışa bağlı dekubitus yaraları gelişti, yara kültüründen E. coli üredii. Globu oluşan hastada daha sonraki günlerde interkostal adalelerde paralizi oluştu. Göz diplerinde papil ödemi izlenince manitol ile beyin ödemi tedavisi uygulandı. Pnömoni ve sağ üst lob ataktazisi gelişen hasta tedavi altında iken babasının isteği üzerine taburcu olundu.



Resim 1 : İki vakamızda görülen ensefalopatik EEG değişimleri.

TARTIŞMA :

Hekzaklorofen antiseptik, dezenfektan, kostik, germisid, yüzey anastazik amaçlarla kullanılan klorlu fenol bileşimidir. (4, 5, 6, 7). Fenolü cerrahi kullanıma ilk kez LİSTER sokmuştur (6). Fenol grubu bileşikler hücre proteinlerini denatüre ve presipite ederek tüm hücrelere toksik etki gösterir (2, 4, 6,). Silvernale ve arkadaşları yüksek oranda hekzaklorofenin bakterisidal, düşük oranda ise bakteriostatik olduğunu göstermişlerdi. Gram pozitif bakterilere gram negatiflerden daha etkilidirler (5) Gluck, Gezon ve arkadaşları yenidoğanda stafilokok enfeksiyonlarını önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuşlardır (5, 7, 10). Daha sonraki yıllarda hekzaklorofen kullanımının yenidoğanda bazı tehlikeler doğurabileceği anlaşıldı. Santral sinir sistemine toksik etkiler yanında, gram negatif ve kandida kolonizasyonuna ortam hazırlayabile-

ceğinde gösterilmiştir (3, 7, 8). Nörotoksisite ilk kez hayvan deneylerinde ortaya konuldu.

Uzun süre el yıkama işlemlerinde kullanılırsa kontakt dermatit yapabilir (4, 12). Toksik etkiler cilt yoluyla emilerek veya oral yolla içilince ortaya çıkabilir. Oral alınca daha toksiktir (5). Çalışmalar heksaklorofenin intakt ciltte emildiğini göstermiştir (2, 3, 6). Liposolubl olduğu için cilt tabakalarından kolaylıkla geçer (7) Prematüre cildinden daha kolaylıkla geçer (1, 10). Ciltte hiperemi ve hidrasyon durumunda kolaylıkla emilir (7). Ayrıca ciltde yanık veya başka lezyonların varlığında ve tekrarlayıcı uygulamalarda iktiosis gibi cild hastalıklarında emilim daha çabuk ve yüksek oranda oluşur (7, 9).

Cild yoluyla veya oral alınan heksaklorofen emildikten sonra kan- da özellikle albumine bağlanır, albumine bağlanma yenidoğanda % 87, adultte % 92 orandadır. Sonra karaciğerde glukuronizasyon yoluyla metabolize olup dışkı ve idrarla atılır (3, 7). Serumda 7 saatte pik yapar (7) ve maksimol ekskresyon ilk 72 saatte oluşur (3). Ayrıca süte ulaşır ve transplasental geçişi mümkündür (7). Gandolfi ve Buhler farelerde heksaklorofenin enterohepatik sirkülasyona girdiğini gösterdiler (7).

1971 yılından sonra yapılan hayvan deneyleri heksaklorofenin nörotoksik olduğunu ortaya koymuştur (7). Farelere oral yolla verilirse yüksek oranda toksik olduğu, yine farelerde cild yanığı oluşturulur veya tekrarlayıcı banyo verilirse emilimin arttığı, ekstremitelerde zayıflığı ve SSS beyaz cevherde süngerimsi dejenerasyon ortaya çıktığı, çok yüksek dozlarda beyaz cevher ve spinal kordta vakuollerin olduğu izlenilmiştir (3, 7, 9). Vakuollerin elektron mikroskopik incelemesinde myelin kılıfı parçalanmalarından oluştuğu ortaya konulmuştur (7,9) Hayvan deneylerinde hayatın ilk günlerinde barsaklardan daha çok emildiği, karaciğerden daha az metabolize edildiği ve kan beyin bariyerini kolaylıkla aştığı dikkati çekmiştir (7). SHUMAN ve arkadaşları yaptıkları 250 otopside 21'inde beyin retiküler yapılarında vakuolizasyon tesbit ederek retrospektif olarak 18 vakanın 30 haftalıktan ve 1400 gr daha düşük premaküre bebekler olduğunu ve heksaklorofen banyosu aldıklarını ortaya koydular.

Ayrıca heksaklorofen verilmemiş prematürelere bu bulgu yoktur (7, 9). İnsanlarda heksaklorofen oral alınmışsa bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal belirtileri takiben periferik sirkülatuar yetmezlik, termoregülasyon bozukluğu, baş ağrısı, diptopia, nistagmus, tremor ve konvülsiyon gibi santral sinir sistemi bulguları izler (7). Ağır vakalarda esas bulgular kusma, kollaps ve komadır (4). Küçük miktar-

da salisilata benzer şekilde solunum merkezini uyararak respiratuar alkaloz yapabilir. Methemoglobinemi, hemoliz, akciğer ödemi, pnömoni, sarılık ve oligüri oluşur (4, 6).

CC₂ yoluyla emilmişse bulantı, kusma olabilmesine rağmen gastrointestinal bulgular baskın değildir. Çocuk davranış çocuk davranış problemleri gösterir kooperasyon gittikçe bozulur, letarji hali gelişir. Daha sonra çeşitli nörolojik defisitler görülür, konvülsyonlar başlar.

Hekzaklorofen ayrıca diğer foneller gibi oksidatif fosforilizasyonu çözer karaciğerde peri portal yağlanma yapar, vücut ısısını yükseltir, böbrek hasarına yol açar (4, 6, 7). HANİG ve arkadaşları kedi deneylerinde hekzaklorofen zehirlenmesinde intrakranial basıncın arttığı göstermişlerdir (7). Beyaz cevherde oluşan vakuolizasyona status spangiösus adı verilir. Bu görünüm trietilin, INAH salisilanilid ve letterer - Sive hst da görülebilmektedir (7). Kronik hekzaklorofen zehirlenmesinde cild hassasiyeti, anamei ve lenste opasiteler olabilir (4).

Laboratuar incelemesinde : İdrarda fenolik bileşimler FeCl₃ ile menekşe mavi renk verirler, idrar tetkikinde eritrosit, protein ve kast görülebilir. Kanda CO₂ kontenti 20 düşük olabilir. NPN yüksek ve karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olduğu görülür (4).

AKUT ZEHİRLENMEDE TEDAVİ

1 — Acil girişim olarak : Hava yolu açık tutulur, oral alınmışsa aktif kömürle mide yıkanır. Fenollerı çözen ve emilimini engelleyen hindyağından 60 cc verilir. Ciltten kullanılmışsa en az 15 dk cild suyla yıkanır ve hindyağı sürülür (4).

2 — Genel bakım olarak : CO₂ kontenti 20 altındaysa aspirin zehirlenmesi gibi tedavi edilir. Konvülsyonlar diazemle kontrol edilir. Anüri, karaciğer hasarı ve methemoglobinemiye karşı özel tedaviler uygulanır.

KORUNMA

Bu araştırma ve tecrübelerin sonucu olarak hekzaklorofen solüsyonları yeni doğanda dikkatle kullanılmalıdır (1, 2, 9, 10, 11).

1 — Sadece term bebeklere uygulanmalı ve geniş cild lezyonları varsa yapılmamalıdır. Ciltten çok kolay emileceği, glukuronil transferaz enzim aktivitesinin düşüklüğü nedeniyle daha az metabolize olunacağı ve gelişmemiş kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşacağı ve beynin birçok yöresinde myelin bulunmadığı için 35 hafta altında ve 1400 gr. dan düşük kilolu prematürelere kullanılmamalıdır. (1,7)

2 — İki den fazla banyo yaptırılmamalıdır.

3 — Hekzaklorofen banyosunu takiben tüm vücut baştanbaşa kulanmalıdır.

4 — Ayrıca erişkin çocuklar için, hegzaklorofen solusyonları ve veteriner hekimlikte kullanılan tabletleri ulaşabilecekleri yerlere konulmamalıdır.

İlaç kutularının üzerine bu hususlar yazılmış olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Behrman R.E.: Ordinary Care of the Newborn infant in; Nelson Textbook of Pediatrics, Vaughan V.C., Mc. Kay R.J. W.B., Saunders company Philadelphia
2. Bressler R. Walson P.D. and Pulginiti V.A.: Hexachlorophene in the Newborn Nursery. Clin. Pediatr 16 (4) : 342 - 351 1977.
3. Curley A, Kimbrough R.D.: Hawk R.E. etal: Dermal absorption of Hexachlorophene in, infants Lancet 2: 296 - 297 1971.
4. Dreisbach R.H.: Phenol Derivatives, Handbook of Poisoning Ninty Edition, Longe Medical Publication California 1977 page 353 - 356.
5. Esplin, D.W: Antiseptics and Disinfectants in; the Pharmacological Basis of Therapeutics Goodman L.S. and Gilman A, The Macmillan Company London 1970 page 1038.
6. Kaymakçalan Ş., Kayaalp S.O. and Kıran B.K.: Antiseptik ve dezenfektanlar Tıbbi Farmakoloji Ankara Üniversitesi Basımevi Ankara 1971 1971 say. 679-681.
7. Kimbrough R.D.: Hexachlorophene : Toxicity and use as Antibacterial Agent in Essays in Toxicology, Hayen W.S., Academic Press Newyork 1976 vol. 7 page 99 - 120.
8. Light I.J., Sutherland J.M., Cochran M.L. and Sutorius J: Ecologic reaction between staphylococcus aureus and pseudomonas in a nursery population. New Eng. J. Med. 278 : 1243 1968.
9. Menkes J.H.: Toxic disorders and neurologic Manifestations in Textbook of Child Neurology, Henry Kimpton Publishers London 1974 page 344 - 345.
10. Shinefields H.R.: Staphylococcal Diseases in Remington J.S. and Klein J.O., Infectious Diseases of the fetus and Newborn infants W.B. Saunders Company Philadelphia 1976 page 989 - 991.
11. Smith D.H.: Epidemic of infectious Diseases in Newborn Nurseries Clin. Obst. Gynecal. 22 (2): 49 - 423 1979.
12. Swinyard E.A.: Locally Acting Drugs in; The Pharmacological Basis of therapeutics, Goodman L.S. and Gilman A. The Macmillan Company London 1970 page 991.