



Amonyum Biflorür Zehirlenmesi: Sekiz Yıllık Deneyimlerimiz

Ammonium Bifluoride Poisoning: Our Eight-year Experiences

© Serkan Özsoylu, © Başak Akyıldız, © Adem Dursun

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Kayseri, Türkiye

Öz

Giriş: Amonyum biflorür (ABF) zehirlenmesinin klinik etkilerini, tedavi seçeneklerini ve prognozunu tartışılması amaçlandı.

Yöntemler: 2009 Ocak-2017 Ekim ayları arasında ABF zehirlenmesi nedeniyle hastanemize kabul edilen hastaların tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak incelendi. Demografik veriler (yaş, cinsiyet, hastaneye gelene kadar geçen süre), klinik takip, tedavi yöntemleri ve tedaviye cevapları her hasta için değerlendirildi.

Bulgular: Hastaneye varış anındaki medyan kalsiyum değeri 9,26 mg/dL (en düşük-en yüksek: 4,6-10,9 mg/dL) olup çocuk yoğun bakım ünitesinde bakılan kalsiyum değerlerinin medyanı 6,44 mg/dL (en düşük-en yüksek: 2-9,2 mg/dL) idi. Hastalardan ikisi (%25) kalsiyum glukonat infüzyonunu uygun tedavi dozunda almamaktaydı. Bu iki hasta da farklı yoğun bakımlarda yatmaktaydı (anestezi yoğun bakım ve çocuk cerrahi yoğun bakım). Ventriküler disritmileri bulunan ve konfüze halde olan 4 hastaya oral kalsiyum laktat (500 mg/kg/24 h) verildi. ABF'nin letal toksik etkileri görülmesine rağmen, oral kalsiyum laktat tedavisinden sonra 4 hastadan 3'ü yaşadı. ABF zehirlenmesi nedeniyle hastanemize kabul edilen 8 hastadan 3'ü (%37,5) öldü.

Sonuç: Her ne kadar nadir olarak gözükse de bu çalışma literatürdeki en geniş olgu sayısına sahip çalışmadır. Çalışmada damar içi kalsiyum glukonat infüzyonuna ek olarak yüksek doz oral kalsiyum laktat verdiğimiz hastalarda hayatı tehdit eden ventriküler disritmiler gelişmesine rağmen, bu hastaların %75'i hayatta kaldı. Biz bu durumun ABF zehirlenmelerinde artmış yaşamda kalım ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Yüksek doz oral kalsiyum laktat tedavisiyle ilgili daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Amonyum florür, zehirlenme, kalsiyum laktat, disritmi

Abstract

Introduction: The aim of the study was to discuss clinical effects, treatment options and outcomes of pediatric ammonium bifluoride (ABF) poisoning.

Methods: This study was designed as retrospective case series. We analyzed the medical records of children who were hospitalized for ABF poisoning between January 2009 and October 2017.

Results: The median calcium level on arrival to the hospital was 9.26 mg/dL (minimum-maximum: 4.6-10.9). The median calcium level 2 hours after arrival was 6.44 mg/dL (minimum-maximum: 2-9.2). One patient arrived at the hospital within 3 hours after poisoning and the calcium level on arrival was 4.8 mg/dL. It means that the time elapsed between ABF ingestion and hospital arrival is one of the most important prognostic factors for survival. In our practice, we start 25-75 mg/kg calcium gluconate infusion for hypocalcemia. In our two cases inappropriate dose of calcium gluconate infusion was given to the patients (5 mg/kg in one and 20 mg/kg in the other patient) and both of them died.

Conclusion: Although it is a rare condition, this study probably represents the largest sample of patients with pediatric ABF poisoning. Patients, who received oral calcium lactate therapy in addition to intravenous calcium therapy, survived despite the presence of life-threatening ventricular dysrhythmias. We assume that oral calcium lactate therapy was associated with improved survival in ABF toxicity. Future studies on oral calcium lactate therapy and its effects on the survival are needed.

Keywords: Ammonium bifluoride, poisoning, calcium lactate, dysrhythmias

Giriş

Amonyum biflorür (ABF), metallerin daha fazla işlenmesinden önce temizlenmesi ve aşındırılması için kullanılan bir materyaldir. ABF zehirlenmesi nadir bir durum olmakla birlikte tanı ve tedavisinde gecikildiği takdirde ölüme neden olabilir. Toksik dozlarda ABF kusma, hipersalivasyon, konfüzyon, hipokalsemi ve buna bağlı

elektrokardiyografik değişiklikler ile ventriküler disritmilere neden olur.¹ Ne yazık ki bu disritimler genellikle kalsiyum infüzyonlarına ve defibrilasyona dirençlidir.^{2,4} Kalsiyum laktat çözeltileri ile gastrik yıkama, gastrointestinal sistemdeki ABF'yi bağlar.³

Florür absorbe edildiğinde, kalsiyum metabolizması ve enzim mekanizmalarına müdahale eden doğrudan bir hücresel zehir

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serkan Özsoylu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Kayseri, Türkiye
Tel.: +90 555 766 63 88 **E-posta:** sozsoylu@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2315-5027

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.02.2018

©Telif Hakkı 2018 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

haline gelir. Kalsiyum, florür ile kalsiyum florür oluşturmak üzere bağlanır ve hipokalsemiye neden olur. Anlamli hipokalsemi, özellikle hipomagnezemi ile birleştiginde, disritmilere (özellikle de ventriküler fibrilasyon) neden olabilir. Florür iyonları, Na +, K + - ATPaz gibi çeşitli enzim sistemlerini inhibe eder; bu da, eritrosit içinde bulunan potasyumun hücre dışına bırakılması yoluyla hiperkalemiye yol açabilir.⁵ Oluşan hiperkalemi de disritmi gelişimine katkıda bulunur.^{3,4}

Florür iyonları aynı zamanda adenil siklaz ve asetilkolinesterazi inhibe eder. Asetilkolinesterazın inhibisyonu, ortaya çıkan fazla asetilkolin nedeniyle gastrointestinal irritasyon bulguları olan kusma ve ishali açıklar.⁶ Literatürde, hidroflorik aside maruziyetin elektrolit değişiklikleri ile ilişkili ritim bozukluklarına, kardiyovasküler kollapsa ve ani ölüme yol açabileceği gösterilmiştir.⁷ Çoğu olguda, ciddi kardiyak komplikasyonlar maruziyetten sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıkar.

Bu çalışmada ABF zehirlenmesinin klinik etkilerini, tedavi seçeneklerini ve prognozu değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

2009 Ocak-2017 Ekim ayları arasında ABF zehirlenmesi nedeniyle hastanemize kabul edilen hastaların tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak incelendi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (tarih: 16/06/2017, karar no: 2017/320). Demografik veriler (yaş, cinsiyet, hastaneye gelene kadar geçen süre), klinik takip, tedavi yöntemleri ve tedaviye cevapları değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 paket programında yapıldı. Tüm değişkenlere öncelikle Shapiro-Wilk testi uygulanarak normal ya da anormal dağılım olup olmadığı belirlendi. Normal dağılımı olmayan değişkenler medyan ve en düşük-en yüksek, kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

Bulgular

2009 Ocak-2017 Ekim ayları arasında ABF zehirlenmesi nedeniyle hastanemize kabul edilen 8 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Sekiz hastanın 3'ü kız (%37,5), 5'i (%62,5) erkekti. Yaşlarının medyan değeri 32 (en düşük-en yüksek: 20-96) ay idi. Tüm ebeveynler ABF'yi yüzey temizleyicisi olarak kullanmaktaydı. Hastaların hepsi yüzey temizleyicisi olarak kullanılan, kokusuz olması ve rengi nedeniyle suya benzeyen bu sıvıyı istemsiz olarak almışlardı. Bütün aileler yüzey temizleyici şişesini (zehirlenmeye neden olan, ABF içeren) yanlarında getirmişlerdi. Hastaların hiçbirinde alınan ABF miktarı belirlenemedi. Hastaların ABF alımından hastaneye gelmelerine kadar geçen sürenin medyan değeri 60 (en düşük-en yüksek: 15-360) dakika idi. Başlangıçta en sık görülen semptom kusma olarak saptandı. Hastaların 5'inde (%62,5) konfüzyon hali mevcuttu.

Hastaneye varış anındaki medyan kalsiyum değeri 9,26 mg/dL (en düşük-en yüksek: 4,6-10,9 mg/dL) olup çocuk yoğun bakım ünitesinde bakılan kalsiyum değerlerinin medyanı 6,44 mg/dL (en düşük-en yüksek: 2-9,2 mg/dL) olarak saptandı (Tablo 1). Hastalardan ikisi (%25) farklı yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olup, uygun kalsiyum glukonat tedavisi almadıkları tespit edildi (anestezi yoğun bakım ve çocuk cerrahi yoğun bakım).

Ventriküler disritmileri bulunan ve konfüze halde olan 4 hastaya damar içi kalsiyum glukonat tedavisinin yanında oral kalsiyum laktat (500 mg/kg/24 saat) verildi. ABF'nin letal toksik etkileri (ventriküler aritmiler) gözükmesine rağmen, oral kalsiyum laktat tedavisinden sonra bu 4 hastadan 3'ü yaşadı. ABF zehirlenmesi nedeniyle hastanemize kabul edilen 8 hastadan 3'ü (%37,5) öldü (Tablo 2).

Tartışma

Korozif bir kimyasal olan ABF'ye maruziyet deride tahrişe ve olası kalıcı göz hasarına neden olabilir.⁵ Hastanın oral yoldan aldığı ABF'nin miktarını öngörmek olanaksız olup,

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Cinsiyet	Yaş (ay)	Hastaneye ulaşma zamanı (dakika)	Acile başvurudaki serum kalsiyum değeri (mg/dL)	ÇYBÜ'deki serum kalsiyum değeri (mg/dL)
Olgu 1	E	24	15	10,8	5,8
Olgu 2	E	38	60	10,9	8,1
Olgu 3	K	96	15	8,0	4,7
Olgu 4	E	20	30	10,2	8,6
Olgu 5	K	30	360	9,4	9,2
Olgu 6	E	28	120	9,1	7,1
Olgu 7	K	64	180	4,8	2,6
Olgu 8	E	34	60	4,6	2,0

E: Erkek, K: Kadın, ÇYBÜ: Çocuk yoğun bakım ünitesi

bu nedenle hastayı semptomlara göre tedavi etmek yoluna gidilmelidir. Toksik ve letal dozlarda ne yazık ki hayatı tehdit eden ve standart tedavilere cevap vermeyen ventriküler disritmiler ortaya çıkabilir.⁴ Bu çalışmada hastaların 6'sında (%75) ventriküler disritmi (ventriküler fibrilasyon) saptandı ve bunlardan 3'ü (%50) öldü. Altı hastaya da defibrilasyon uygulandı. Ventriküler disritmileri bulunan ve konfüze halde olan 4 hastaya damar içi kalsiyum glukonat tedavisinin yanında oral kalsiyum laktat (500 mg/kg/24 saat) verildi. ABF'nin letal toksik etkileri gözükmesine rağmen, oral kalsiyum laktat tedavisinden sonra bu 4 hastadan 3'ü yaşadı.

Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmada florür infüzyonundan 60 dakika sonra serum kalsiyum seviyelerinin düştüğü saptanmıştır.⁸ Bizim sonuçlarımız da literatürdeki bu çalışmayla benzerlik göstermekteydi. Yapılan çalışmalarda 4 ila 8,4 mg/kg dozunda alındığında gastrointestinal semptomlara, 10 mg/kg ve üzeri dozlarda ventriküler aritmilere ve ölüme neden olduğu gösterilmiştir.⁸ Hastaneye varış anındaki medyan kalsiyum değeri 9,26 mg/dL (en düşük-en yüksek: 4,6-10,9) olarak saptanmış iken çocuk yoğun bakım ünitesinde bakılan kalsiyum değerlerinin medyanı 6,44 mg/dL (en düşük-en yüksek: 2-9,2) olarak belirlendi. ABF alımından 3 saat sonra hastaneye başvuran hastanın geliş kalsiyum değeri 4,8 mg/dL olarak saptandı ve damar içi kalsiyum glukonat ve oral kalsiyum laktat tedavisi verilmesine rağmen hasta öldü. Bu da ABF alımından hastaneye ulaşana kadar geçen sürenin de prognozda çok önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Ventriküler disritmileri bulunan ve konfüze halde olan 4 hastaya damar içi kalsiyum glukonat tedavisinin yanında oral kalsiyum laktat (500 mg/kg/24 saat) verildi. Sekiz hastanın 5'inde hipokalsemi olup diğer 3'ünde hipokalsemi olmamasının nedenini de hastaneye varış süresinden daha çok alınan dozla ilişkilendirdik. Çünkü 6 saat sonra hastaneye başvuran hastada hipokalsemi gözlenmezken 15. dakikada hastaneye başvuran hastada hipokalsemi saptanmıştır.

Günlük pratiğimizde hipokalsemik hastalarda kalsiyum glukonat infüzyonunu 25-75 mg/kg (hipokalseminin şiddetine göre) dozunda başlamaktaız. Uygunsuz dozda kalsiyum glukonat infüzyonu (20 mg/kg/gün) verilen 2 olgunun da

ölmesi kalsiyum tedavisinin süreçte ne kadar önemli olduğunu gözler önüne sermektedir. Olson'ın⁹ yaptığı bir çalışmada hastaneye gelmeden önce kalsiyum içeren antiasitlerin (kalsiyum karbonat) verilmesinin gastrik pH'yı yükselterek serbest florürün bağlanmasına, böylece de florürün absorpsiyonunun azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Hatta antiasitlerin bulunmadığı durumlarda kalsiyumdan zengin (süt vb.) ürünlerin verilerek florürün bağlanabileceğini belirtmiştir.

Oral kalsiyum laktat verdiğimiz hastaların hastaneye varış süreleri sırasıyla 15, 60, 120 ve 180 dakikaydı. 180. dakikada hastaneye varan hasta ölürken, diğer hastalarımız yaşamışlardı. Olgu 7'nin (180. dakikada hastaneye varan hasta) hastaneye başvuru anındaki kalsiyum değeri 4,7 mg/dL olup bu hastamızda ABF'nin sistemik etkileri önceden gözlenmeye başladığından verilen oral kalsiyum laktatın florür iyonlarını gastrointestinal sistemde bağlayamadığını ve tedaviye bir katkısı olmadığını düşünmekteyiz. Diğer 3 hastada etkili olmasının nedeni de gastrointestinal sistemden absorbe olmadan müdahale edebilme şansımızın olmasıydı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmada bazı sınırlılıklarımız olmuştur. Hastaların ne kadar ABF içtiklerini veya ne kadar ABF'ye maruz kaldıklarını bilmiyoruz.

Sonuç

Her ne kadar nadir olarak gözükse de bu çalışma literatürdeki en geniş olgu sayısına sahip çalışmadır. Çalışmada damar içi kalsiyum glukonat infüzyonuna ek olarak yüksek doz oral kalsiyum laktat verdiğimiz hastalarda hayatı tehdit eden ventriküler disritmiler gelişmesine rağmen, bu hastaların %75'i hayatta kaldı. Biz bu durumun ABF zehirlenmelerinde artmış yaşamda kalım ile ilişkili olduğunu düşünsek de yüksek doz oral kalsiyum laktat tedavisiyle ilgili daha ileri araştırmalar gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 16/06/2017, Karar no: 2017/320).

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ö., Dizayn: S.Ö., Veri Toplama veya İşleme: S.Ö., A.D., Analiz veya Yorumlama: S.Ö., B.A., Literatür Arama: S.Ö., A.D., Yazan: S.Ö.

Tablo 2. Hastalara verilen tedaviler ve prognozları

	Kalsiyum glukonat infüzyonu (mg/kg/gün)	Kalsiyum laktat (mg/kg/gün)	Prognoz
Olgu 1	100	500 mg/kg	Yaşadı
Olgu 2	65	500 mg/kg	Yaşadı
Olgu 3	50	Ø	Eksitus
Olgu 4	50	Ø	Yaşadı
Olgu 5	25	Ø	Yaşadı
Olgu 6	75	500 mg/ kg	Yaşadı
Olgu 7	20	500 mg/ kg	Eksitus
Olgu 8	20	Ø	Eksitus

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mclvor ME. Acute Fluoride Toxicity: Pathophysiology and Management. *Drug Saf.* 1990;5:79-85.
2. Greco RJ, Hartford CE, Haith LR Jr, Patton ML. Hydrofluoric Acid-Induced Hypocalcemia. *J Trauma.* 1988;28:1593-6.
3. Augenstein WL, Spoerke DG, Kulig KW, Hall AH, Hall PK, et al. Fluoride ingestion in Children: A Review of 87 Cases. *Pediatrics.* 1991;88:907-12.
4. Yolken R, Konecny P, McCarthy P. Acute Fluoride Poisoning. *Pediatrics.* 1976;58:90-3.
5. Stremski ES, Grande GA, Ling LJ. Survival Following Hydrofluoric Acid Ingestion. *Ann Emerg Med.* 1992;21:1396-9.
6. Cummings CC, Mclvor ME. Fluoride-induced hyperkalemia: The role of Ca²⁺-dependent K⁺ channels. *Am J Emerg Med.* 1988;6:1-3.
7. Coussement W. Gastrointestinal toxicological pathology and sources of intestinal toxicity. In: Niesink RJM, de Vries J, Hollinger MA (eds). *Toxicology: Principles and Applications.* Boca Raton, Florida; CRC press; 1995.
8. Mclvor ME, Cummings CE, Mower MM, Wenk RE, Lustgarten JA, et al. Sudden Cardiac Death from Acute Fluoride Intoxication: The Role of Potassium. *Ann Emerg Med.* 1987;16:777-81.
9. Olson KR. *Poisoning & Drug Overdose.* 4th ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill. New York; N.Y. 2004:201.