

*Prikazi bolesnika/
Case reports*

AKUTNO TROVANJE GLIFOSAT –
SURFAKTANTOM - *Prikaz slučaja*

ACUTE GLYPHOSATE – SURFACTANT
POISONING - *Case report*

Correspondence to:

dr **Marija Lilić,**

Ul. Momčila Popovića br. 24

18310 Bela Palanka,

tel : 062/8853532

Dom zdravlja Bela Palanka

e-mail: marija.lilic@yahoo.com

Marija Lilić¹, Dragana Dimitrov², Miloš Zlatković³

Dom zdravlja Bela Palanka¹, Dom zdravlja Bosilegrad²,

Dom zdravlja Niš³

Ključne reči

glifosat, akutno trovanje, herbicidi,
neurotoksičnost, sindromi

Key words

glyphosate, acute poisoning, herbicides,
neurotoxicity, syndromes

Sažetak

Glifosat je pesticid iz grupe herbicida koji se u svetu najčešće koristi i smatrao se minimalno toksičnim za čoveka. Trovanje glifosatom posledica je sinergističkog delovanja aktivne materije i surfaktanata koji mogu da dovedu do teških i fatalnih intoksikacija. Klinička slika teškog trovanja glifosat-surfaktantima najčešće uključuje gastroenteritis, respiratorne poremećaje, poremećaje svesti, hipotenziju refrakternu na terapiju, bubrežnu insuficijenciju, šok. U medicinskoj literaturi opisan je jedan slučaj sa neurološkim sekvelama i promenama u beloj masi koji se dovodi u vezu sa trovanjem glifosatom. Pacijent koga prikazujemo preživeo je akutnu fazu trovanja ali je došlo do akutnog ishemijskog infarkta levog temporalnog lobusa.

Cilj: ukazati na klinički i prognostički značaj razvoja pojedinih poremećaja u trovanjima glifosat-surfaktantom.

UVOD

Glifosat predstavlja neselektivni herbicid, jedan od najčešće upotrebljivanih herbicida širom sveta i smatralo se da je minimalno toksičan za ljude ⁽¹⁾. Glifosat je organofosfonat ili so fosfonične kiseline i ne inhibira aktivnost enzima acetilholinesteraze kao organofosforne pesticidi ⁽²⁾. Najverovatniji mehanizmi toksičnosti glifosata kod sisara su onemogućavanje oksidativne fosforilacije koja prouzrokuje direktnu kardiotoksičnost, a javljaju se i mnogobrojne kliničke manifestacije kod ljudi - od kožnih simptoma do hipotenzije i smrti ⁽³⁻⁶⁾.

PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazan je pacijent B.C., starosti 56 godina, po zanimanju pekar koji je u pokušaju samoubistva popio nepoznatu količinu herbicida Glifosata. Ubrzo nakon što je popio otrov javila se mučnina, bol u stomaku i povraćanje. Sin ga dovodi u službu Hitne medicinske pomoći neposredno posle prepoznavanja simptoma. Na prijemu pacijent je bio svestan, afebrilan, puls 95/m, krvni pritisak 110/70 mm Hg. Odmah je postavljena nazogastrična sonda i izvršena forsirana lavaza želuca sa sedam boca fiziološkog rastvora, otvorene su dve venske linije i data infuzija fiziološkog rastvora sa dve ampule Ranisana, te je pacijent stabilizovan. Pacijent je kolima Hitne medicinske pomoći prevežen u jedinicu

intenzivne nege u najbliži Klinički centar, na dalju kontrolu. U toku transporta, dolazi do pogoršanja zdravstvenog stanja pacijenta sa padom tenzije i bradikardijom, te su date dve ampule Atropina. Na prijemu u Klinički centar je konstatovano da je somnolentan, eupnoičan, sa retkim visoko i nisko tonskim zvižducima. TA = 90/60, fr 70. Srčana radnja bila je ritmična, tonovi tihi, bez šumova. Trbuh je bio lako distendiran i lako bolno osetljiv u epigastrijumu, jetra i slezina se nisu palpabile. Ostali nalaz bio je normalan.

Analizom gasova arterijske krvi dobijeni su sledeći rezultati: pH 7,35, pCO₂ 35,1 mmHg, pO₂ 54,7 mmHg, sO₂ 87,9%, laktati 6,3 mmol/L, bikarbonati 20,1 mmol/L, ABE - 5,2 mmol/L. U krvnoj slici registrovane su normalne vrednosti leukocita (5,66 × 10⁹ /L), eritrocita (4,71 × 10¹²/L) i trombocita (336 × 10⁹ /L), uz lako snižene vrednosti hemoglobina od 118 g/L i hematokrita 0,29. Biohemijom analizom krvi određeni su sledeći parametri: glikoza 5,7 mmol/L, urea 10,4 mmol/L, kreatinin 198 μmol/L, Na⁺ 139 mmol/L, K⁺ 4,6 mmol/L, aspartat aminotransferaza (AST) 57 IU/L, alanin aminotransferaza (ALT) 28 IU/L, kreatin kinaza (CK) 2690 IU/L.

Bolesnik je primljen u jedinicu intenzivne nege i otpočeta je simptomatska terapija. Uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti koja je uključivala primenu 3 L infuzionih rastvora u prvih nekoliko časova, došlo je do pada vrednosti arterij-

skog pritiska na 70/40 mmHg, te je konsultovan kardiolog. Zbog pada kiseonične saturacije, drugog dana hospitalizacije, urađena je intubacija od strane anesteziologa i započeta mehanička ventilacija. Istovremeno, plasirana je nazogastrična sonda i urađene ponovljene lavaže uz aplikaciju medicinskog uglja.

Trećeg dana lečenja došlo je do razvoja oligurične bubrežne insuficijencije sa smanjenjem dnevne diureze na oko 400 mL, porastom CVP na 23 mm H₂O i povećanjem vrednosti kalijuma (8,3 mmol/L), uree (25 mmol/L) i kreatinina (493 μmol/L) u krvi. Istovremeno, analizom arterijske krvi otkriveno je pogoršanje acidoze, pri čemu su zabeležene sledeće vrednosti praćenih parametara: pH 7,19, pCO₂ 47,6 mmHg, pO₂ 88 mmHg, sO₂ 92 - 94%, laktati 2,9 mmol/L, bikarbonati 16,6 mol/L i ABE-9,2 mmol/L. U terapiju su uvedeni bikarbonati radi korekcije acidize. Zbog razvoja akutne bubrežne insuficijencije, konsultovan je nefrolog te je plasiran u desni ingvinum centralni venski kateter (CVK) i započeta hemodijaliza.

Tokom arteficialne ventilacije, šestog dana hospitalizacije, dolazi do pogoršanja plućne funkcije pa pneumofiziolog postavlja dijagnozu ARDS. Na rengenografiji grudnog koša otkriveno je postojanje konsolidacije plućnog parenhima obostrano u donjim i srednjim plućnim poljima.

Bakteriološki nalaz aspirata pokazao je prisustvo *Pseudomonas aeruginosa*, kao i *Serratia sp.* što je uslovalo uključivanje kortikosteroidne terapije, dvojne antibiotske terapije, bronhodilatatora, diuretika i ostalu terapiju uz konsultacije anesteziologa, infektologa i pneumofiziologa.

Tokom lečenja pacijent je u nekoliko navrata uveden u stanje veštačke kome. Hemodijaliza je sprovedena na 24 – 48 h u zavisnosti od kliničkog nalaza i biohemijskih pokazatelja. Nakon 16 dana bolesnik je ušao u poliurijsku fazu bubrežne insuficijencije, uz postepen pad vrednosti uree i kreatinina u krvi.

Nakon 14 dana mehaničke ventilacije pacijent je ekstubiran. Kontrolna RTG pluća pokazala je regresiju radioloških promena. Iz brisa aspirata izolovani su *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia sp.* te je uključena terapija po antibiogramu (Imipenem i Ciprocinal). Od 15. do 17. dana dobio je Diflukan. Hipoalbuminemija korigovana aplikacijama SSP i albumina. Zbog otežanog verbalnog kontakta 23. dana urađen MSCT endokranijuma na kome je verifikovana promena koja odgovara ishemijskom infarktu levog temporalnog lobusa te je konsultovan neurolog. Sve vreme intenzivno monitorski praćen, observiran i nakon stabilizacije somatskog stanja konsultovan psihijatar koji indikuje dalje hospitalno lečenje na svom odeljenju u cilju prevencije novog pokušaja samoubistva. Pacijent je nakon 25 dana toksikološkog lečenja u internistički stabilnom stanju, urednih hematoloških i biohemijskih parametara, preveden na odeljenje psihijatrije radi daljeg lečenja.

DISKUSIJA

Glifosfat je neselktivni herbicid koji se danas masovno upotrebljava, a njegov poluzivot u zemljištu kreće se između 2 i 197 dana (7).

Akutna letalna doza (LD₅₀) kod pacova iznosi > 4320 mg/kg, dermalna LD₅₀ je > 2 g/kg i inhalaciona letalna koncentracija 50 je > 4.43 mg/l. Podaci sa Tajvana, Koreje i

Japana pokazali su da je kod kombinacije smrtnost 7.7% (8). Prvi put u medicinskoj literaturi akutno trovanje glifosatom opisali su japanski autori (9), koji su objavili seriju od 56 slučajeva samotrovanja, među kojima je bilo devet smrtnih ishoda. Po njihovim procenama, letalna doza peroralno unetog preparata bila je oko 200 mL. Na osnovu do sad prikazanih slučajeva (10-14), simptomi i znaci trovanja preparatima koji sadrže glifosfat i surfaktante uključivali su bol u trbuhu, povraćanje, zastoje promene na plućima, pneumoniju, akutno oštećenje pluća, poremećaj svesti od somnolencije do kome, hemolizu, hipotenziju, bubrežnu insuficijenciju, šok, erozije gastrointestinalnog trakta i oštećenje larinksa.

U slučaju prikazanog pacijenta, najznačajnije manifestacije trovanja uključivale su hipotenziju, acidozu, hiperkalijemiju, respiratornu i bubrežnu insuficijenciju, kao i kod slučaja prikazanog u domaćoj literaturi (15).

Hipotenzija refrakтерна na primenu intravenskih tečnosti i vazopresornih lekova jedna je od najznačajnijih karakteristika teških i letalnih trovanja herbicidima koji sadrže glifosfat i surfaktante. Etiologija ove pojave je kompleksna. Iako pojedini autori ističu oštećenje digestivnih sluzokoža uz masivan gubitak tečnosti iz gastrointestinalnog trakta, novija saznanja ukazuju da ovi poremećaji nisu od velikog kliničkog značaja u pogledu preživljavanja. Iako ingestija herbicida koji sadrže glifosfat može da dovede do gastroenteritisa sa pojavom erozija na sluznici jednjaka, želuca i duodenuma i gastrointestinalnog krvarenja, u našem slučaju nisu verifikovane promene te vrste na sluzokožama.

Respiratorni poremećaji u trovanju glifosatom posledica su akutnog oštećenja pluća, pneumonije i edema pluća. Kod prikazanog pacijenta registrovana je masivna bilateralna pneumonija, čije je napredovanje dovelo do respiratorne insuficijencije i neophodnosti mehaničke ventilacije. Bubrežna insuficijencija predstavlja karakterističan poremećaj u teškim trovanjima glifosatom. Ona je verovatno velikim delom posledica hipoperfuzije bubrega, ali treba imati u vidu i mogućnost doprinosa direktnog toksičnog dejstva preparata, s obzirom da se glifosfat prvenstveno izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. Kako se hemodijaliza preporučuje kao jedna od mera detoksikacije i pre nastanka bubrežne insuficijencije, ističemo da je zbog hemodinamske nestabilnosti potrebno adekvatno planiranje modaliteta dijalizne terapije, pri čemu prednost treba dati metodama kontinuirane dijalize (16).

ZAKLJUČAK

Trovanje herbicidima koji sadrže glifosfat posledica je sinergističkog delovanja aktivne materije i surfaktanata koje mogu da dovedu do teških i fatalnih intoksikacija. U slučaju prikazanog pacijenta, zapaženi su poremećaji karakteristični za ova trovanja, koji su uključivali hipotenziju, acidozu, hiperkalijemiju, respiratornu i bubrežnu insuficijenciju i neurološke smetnje. Uz primenjene mere intenzivne terapije, pacijent je preživio akutnu fazu trovanja, ali je došlo do trajnog oštećenja moždanog tkiva sa smetnjama u govoru. Osim mogućeg neurotoksičnog efekta glifosfat-surfaktanata, ovakvom ishodu bolesti je verovatno u značajnoj meri doprinela ishemija, pogotovo u periodima izražene hipotenzije tokom hemodijalize.

Abstract

Glyphosate is the pesticide in the group of herbicides that are used worldwide and considered minimally toxic to humans. Poisoning glyphosate result of the synergistic action of the active substance and surfactants that can lead to severe and fatal intoxication. Clinical picture of severe glyphosatesurfactant poisoning is manifested by gastroenteritis, respiratory disturbances, altered mental status, hypotension refractory to the treatment, renal failure, shock. Single case report indicated possible neurotoxic sequels of glyphosatesurfactant exposure with white matter. The patient we describe survived the acute phase of poisoning, but developed acute ischemic stroke left temporal lobe.

LITERATURA

1. U.S. EPA. (1993) EPA R.E.D Facts: Glyphosate. Available from: <http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/factsheets/0178fact.pdf>
2. Mahendrakar K, Venkategowda PM, Rao SM, Mutkule DP. Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18:328–30.
3. Talbot AR, Shiaw MH, Huang JS, Yang SF, Goo TS, Wang SH, et al. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Roundup'): a review of 93 cases. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10(1): 1–8.
4. Thakur DS, Khot R, Joshi PP, Pandharipande M, Nagpure K. Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema. *Toxicol Int.* 2014;21(3):328–30.
5. Heu C, Elie-Caille C, Mougey V, Launay S, Nicod L. A step further toward glyphosate-induced epidermal cell death: involvement of mitochondrial and oxidative mechanisms. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2012 ;34(2):144–53.
6. Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Glyphosate poisoning. *Toxicol Rev* 2004; 23(3): 159–67.
7. Giesey JP, Dobson S, Solomon KR. Ecotoxicological risk assessment for roundup herbicide. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2000;167:35–120.
8. Cheng JC, Cheng MC. Glyphosate intoxication in 28 patients. *Ann Emerg Med.* 1995;26:721.
9. Sawada Y, Nagai Y, Ueyama M, Yamamoto I. Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate. *Lancet* 1988; 1(8580): 299.
10. Menkes DB, Temple WA, Edwards IR. Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10(2): 103–7.
9. Tominack RL, Yang GY, Tsai WJ, Chung HM, Deng JF. Taiwan National Poison Center survey of glyphosate--surfactant herbicide ingestions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29(1): 91–109.
10. Temple WA, Smith NA. Glyphosate herbicide poisoning experience in New Zealand. *N Z Med J* 1992; 105(933): 173–4.
11. Lin CM, Lai CP, Fang TC, Lin CL. Cardiogenic shock in a patient with glyphosate-surfactant poisoning. *J Formos Med Assoc* 1999; 98(10): 698–700.
12. Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang JJ, Tsai LM. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Acad Emerg Med* 2000; 7(8): 906–10
13. Stella J, Ryan M. Glyphosate herbicide formulation: a potentially lethal ingestion. *Emerg Med Australas* 2004; 16(3): 235–39.
14. Thakur DS, Khot R, Joshi PP, Pandharipande M, Nagpure K. Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema. *Toxicol Int.* 2014;21(3):328–30.
15. Potrebić O, Jović-Stošić J, Vučinić S, Tadić J, Radulac M. Akutno trovanje glifosatsurfaktantom sa neurološkim sekvelama i letalnim ishodom. *Vojnosanit pregl* 2009;66 (9): 758–762.
16. Knežević V, Božić D, Budošan I, Čelić D, Milošević A, Mitić I. Rana primena kon-tinuirane dijalize kod akutnog trovanja glifosatsurfaktantom Srp arh za celok lek 2012; 140(9-10): 648–652.

■ Rad je primljen 12.05.2015. Revidiran 24.05.2015.
Prihvaćen 31.05.2015.