

OBSERVATION

METHEMOGLOBINEMIJA UZROKOVANA AKCIDENTALNOM INTOKSIKACIJOM METOLAKLOROM I METOBROMURONOM

**BRANIMIR ANIĆ¹, STJEPKO PLEŠTINA²,
RADOVAN RADONIĆ¹, MARINA VIDOVIĆ³
I DUBRAVKA BOSNIĆ¹**

*Klinika za unutarnje bolesti, KBC
Zagreb, Zagreb¹, Klinika za
patofiziologiju, KBC Zagreb,
Zagreb², Odjel za unutarnje bolesti,
Opća bolnica Nova Gradiška, Nova
Gradiška³*

Primljeno veljača 1999.

U radu je prikazano otrovanje metolaklorom i metobromuronom, nastalo nakon slučajne ingestije nepoznate količine kombiniranog herbicida »Galex 500 EC«. Unatoč širokoj primjeni herbicida iz skupine anilida i derivata ureje, nema mnogo podataka o njihovom učinku na ljude. Otrovanja su rijetka zbog njihove relativno niske akutne toksičnosti. U našeg bolesnika kliničkom je slikom dominirala cijanoza, uz methemoglobinemiju koja je premašila 46% vrijednosti ukupnog hemoglobina, što je indiciralo intravensku primjenu 10 ml 1%-tne otopine metilenskog modrila (1,5 mg/kg). Učinak takve terapije bio je vrlo povoljan, cijanoza i znakovi hipoksije središnjega živčanog sustava ubrzo su nestali. Znakova lezije parenhimnih organa nije bilo, a laboratorijski se mogla uočiti blaža hemoliza. Bolesnik je nakon 12 dana otpušten bez trajnih posljedica otrovanja.

Ključne riječi:
akcidentalno otrovanje, herbicid, »Galex 500 EC«, metilensko modrilo

Methemoglobin je oblik hemoglobina u kojem je željezo oksidirano iz dvovaljanog u trovaljano, pa stoga nema sposobnost prenošenja kisika. U krvi zdravih osoba udio methemoglobina je ispod 1% ukupnog hemoglobina, zahvaljujući ponajviše djelovanju NADH-ovisne methemoglobin reduktaze (citokrom b₅ reduktaza) koja je odgovorna za oko 95% bazalnog kapaciteta redukcije. Povećanje koncentracije methemoglobina može biti uzrokovano nasljednim poremećajem aktivnosti tog enzima, ili je posljedica nasljedne hemoglobinopatije (M-hemoglobini), no mnogo češće methemoglobinemija nastaje uslijed djelovanja egzogenih oksidirajućih noksi, bilo da one djeluju izravno poput nitrata i nitrita, ili pak takav učinak pokazuju metaboliti nastali biotransformacijom izvorne nokske poput primjerice anilina (1–5). U uvjetima izloženosti oksidansima postaje vrlo važan porast aktivnosti NADPH-ovisne methemoglobin reduktaze. U osoba s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze manjka NADPH zbog poremećaja fosfo-

glukonatnog puta pa je taj enzim inaktivan, a imaju i značajno smanjenu mogućnost redukcije oksidiranog glutationa koji je važan za održavanje željeza u fero-obliku i sprečavanje oksidacije globinskih lanaca. Posljedica oksidativne denaturacije bjelančevina je njihovo taloženje u obliku Heinzovih tjelešaca i hemoliza (6).

Značajnije povišenje koncentracije methemoglobina rezultira funkcijskom anemijom. Uzrok je tomu ne samo činjenica da methemoglobin ne može prenositi kisik, već tkivnu hipoksiju pogoršava i to što methemoglobin povećava afinitet preostalog oksihemoglobina za kisik, što smanjuje njegovo otpuštanje na periferiji.

Klinička je slika methemoglobinemije odraz tkivne hipoksije i anaerobnog metabolizma, s posljedičnom staničnom hipoenergozom i razvojem acidoze (7, 8). U bolesnika s koncentracijom methemoglobina 10–15% od ukupnog hemoglobina cijanoza obično postaje očevidna i ne povlači se na primjenu kisika. Pri višim koncentracijama dominiraju simptomi hipoksije središnjega živčanog sustava, od glavobolje i promijenjenog mentalnog statusa u blažim slučajevima, pa sve do grčeva i kome. Uobičajene su i kompenzatorna tahipneja i dispneja te tahikardija i hipotenzija. Mučnina i povraćanje se također susreću. Smrt je rijetka, no valja je očekivati ako koncentracija methemoglobina nadmaši 70% ukupnog hemoglobina i u onih koji su inače zdravi.

Svrha je ovog rada prikazati slučaj methemoglobinemije izazvan akcidentalnim, inače rijetkim, otrovanjem herbicidom »Galax 500 EC«, pripravkom koji sadržava 25%-tni metolaklor i 25%-tni metobromuron u ksilenskom otapalu.

Sve su laboratorijske analize učinjene u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Rebro standardnim mjernim postupcima. Methemoglobin je određivan spektrofotometrijski te je izražen postotno u odnosu na ukupni hemoglobin (9).

PRIKAZ BOLESNIKA

Muškarac u dobi od 81 godine doveden je u večernjim satima u hitnu internističku ambulantu nakon što je najmanje 4 sata prije zabunom popio neutvrđenu količinu tekućine nepoznata sastava. Neposredno nakon ingestije postao je uznemiren i agitiran. Žalio se na mučninu, a u jednom je navratu povratio taman sadržaj. Heteroanamnestički se u trenutku dolaska moglo doznati jedino da je riječ o slabovidnom potatoru koji je prije liječen zbog tuberkuloze pluća.

Bolesnik je prilikom dolaska bio pri svijesti, no neprimjerena kontakta, dezorijentiran, psihomotorno nemiran i hiperreaktivan na zvučne i taktilne podražaje. Fizikalnim su pregledom utvrđene tahipneja (oko 20/min), dispneja, normotenzija (145/90 mmHg) s frekvencijom srca 90/min te eutermija. Koža je bila blijedosiva, usnice su bile izrazito cijanotične, a u ustima je bilo tragova crnog povraćenog sadržaja bez vidljivih kaustičkih lezija. Nad plućima se obostrano čulo oslabljeno disanje bez znakova zastoja ili opstrukcije. Trbuh je pri palpaciji bio difuzno bolno osjetljiv, znakova podražaja peritoneuma i organomegalije nije bilo. Ostali je fizikalni nalaz bio u granicama normale. Odmah nakon dolaska uzeti su uzorci krvi i urina za standardne i toksikološke analize (tablica 1). Elektrokardiogram, radiogram pluća te ultrazvuk trbuha pokazali su uredne nalaze.

S obzirom na to da nakon povraćanja nije bilo tragova djelovanja kaustičnih sredstava u ustima, da nije bilo uzorka tekućine koju je bolesnik popio te da je količina unijetog sredstva bila nepoznata, ispran je želudac velikom količinom obične vode. Lavažom je dobiven gust, gotovo pastozan, tamnosmeđ sadržaj koji je poslan na analizu. Nakon lavaže nastavljena je obilna parenteralna hidracija fiziološkom otopinom natrijeva klorida i 5%-tne glukoze te primjena kisika preko nosnog katetera u dozi od 5 L/min.

Rezultati odmah učinjenih pretraga (prikazani na tablici 1, vrijeme 0) upućivali su na blažu anemiju i metaboličku acidozu s hipoksemijom te sniženom saturacijom

Tablica 1. Laboratorijski nalazi bolesnika učinjeni pri dolasku te tijekom hospitalizacije

Nalaz (norm.)	0	1	2	3	4
Eritrociti (4,34–5,72 $10^{12}/L$)	3,61	3,50	3,40	3,15	2,56
Hemoglobin (138–175 g/L)	106	96	97	90	80
Hematokrit (0,415–0,530 L/L)	0,30	0,29	0,30	0,27	0,25
Retikulociti (5–15 $10^9/L$)				27	128
Trombociti (158–424 $10^9/L$)			162	136	245
Leukociti (3,5–10,0 $10^9/L$)	9,3	9,8	12,8	9,3	8,5
Kalij (3,8–5,5 mmol/L)	3,8	3,5	4,7	3,8	4,1
Natrij (135–151 mmol/L)			143	145	145
Kalcij (2,14–2,53 mmol/L)			2,07		
Kreatinin (80–125 $\mu\text{mol}/L$)	136	78	138	103	124
Urea (2,8–8,3 mmol/L)	10,8	7,8			
Aspartat aminotransferaza (6–26 U/L)	11	9	26	22	16
Alanin aminotransferaza (6–34 U/L)	12	11	17	19	20
Bilirubin (3–20 $\mu\text{mol}/L$)	12,4	15	26	76	58
Kreatin fosfokinaza (<108 U/L)		135			36
Laktat dehidrogenaza (<320 U/L)		246		549	538
Glukoza (4,2–6,4 mmol/L)	11,0	5,6			4,8
pH (7,35–7,45)	7,31	7,33	7,46	7,49	
Bazni eksces (–2.0 – +3.0)	–7,7	–7,7	3,4	10,1	
O ₂ (11,04–14,36 kPa)	6,63	6,42	8,47	7,28	
CO ₂ (4,66–6,58 kPa)	4,69	4,39	5,23	6,23	
SO ₂ (95–98%)	82,3	81,7	93,4	90,5	
Methemoglobin (0,41–1,15% uk. Hb)	38,4	46,2		9,4	5
Methemalbumin (<0,05 % uk. albumina)			0,199	0,05	0,02
Kolinesteraza – plazma (3714–11513 U/L)	2218	1521	1998		1628
Etanol (‰)	0,04				

Legenda:

Vrijeme 0 – vrijeme dolaska u bolnicu;

Vrijeme 1 – 6 sati nakon prijema;

Vrijeme 2 – 24 sata nakon prijema;

Vrijeme 3 – 96 sati nakon prijema;

Vrijeme 4 – dvanaesti dan boravka (dan prije otpusta).

kisikom u kapilarnom uzorku krvi. Alkohol je bio nazočan u zanemarivim koncentracijama. Najviše se isticao nalaz izrazito povišenih vrijednosti methemoglobina. Tako visoka koncentracija methemoglobina (gotovo 50% od ukupnog hemoglobina), bez obzira na uzrok, indicirala je primjenu metilenskog modrila koje, međutim, u trenutku prijma nije bilo dostupno. Bolesnik je stoga uz već započetu terapiju (infuzije, blokatori H₂-receptora, aktivni ugljen) dobivao vitamin C u dozi od 5x1 gram u infuziji.

Drugog dana boravka primio je 10 ml 1%-tne otopine metilenskog modrila u infuziji (otprilike 1,5 mg/kg tjelesne mase), nakon čega vrlo brzo dolazi do normalizacije boje kože. Nakon primjene metilenskog modrila te uza svu potpurnu terapiju koju je primao, bolesnik je trajno bio respiratorno suficijentan, hemodinamski stabilan, održanog tlaka i primjerene diureze. Psihičko se stanje postupno popravilo. Zbog blažeg bronhospazma primao je bronhodilatatore. Laboratorijski se mogla uočiti blaža hemolitička anemija (tablica 1). Nije bilo znakova hepatalne, odnosno renalne lezije. Bolesnik je za boravka prolazno bio supfebrilan (37,9 °C) pa je uvedena antibiotska terapija zbog sumnje na urinarni infekt (kateteriziran je prilikom dolaska). Mikrobiološki je dokazan *P. mirabilis* u uzorku urina i u iskašljaju. Dvanaestog je dana otpušten kući posve oporavljen, bez trajnih posljedica intoksikacije.

Drugog dana nakon prijma u bolnicu bolesnikova je rodbina pribavila originalno pakovanje herbicida »Galex 500 EC«, iz kojeg je otrov bio pretočen u neoznačenu bocu pa ga je bolesnik zabunom popio misleći da je alkoholno piće.

RASPRAVA

Metolaklor je herbicid iz skupine anilida (10). S obzirom na njihovu slabu topljivost u vodi (488 mg/L pri 25 °C), rijetka su i blaga trovanja putem kože i dišnog sustava. Ingestija je također vrlo rijetka, no može dovesti do teških i za život opasnih intoksikacija. Podaci o djelovanju metolaklora na ljude su sporadični (5, 8, 11). Znakovi su trovanja nespecifični – mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu. Djelovanje na živčani sustav očituje se promjenom ponašanja, generaliziranim konvulzijama te raznim stupnjevima poremećaja svijesti sve do kome. Smrt može nastupiti zbog hipotenzije i depresije disanja. U kasnijim fazama intoksikacije moguć je razvoj hepatalne i renalne lezije. S obzirom na činjenicu da su se komplikacije razvijale u onih koji su bili intoksicirani emulzijskim koncentratima, pretpostavlja se da i otapalo pridonosi težini kliničke slike. Nema specifičnih antidota za metolaklor, a u liječenju se primjenjuju lavaža želuca ako nema znakova korozivnih promjena, sprečavanje daljnje apsorpcije i enterohepatičke recirkulacije primjenom aktivnog ugljena te ostale potporne mjere liječenja. U dostupnoj literaturi nismo našli podatke o izvantjelesnom uklanjanju spoja iz krvi. Minimalna letalna doza metolaklora za čovjeka nije poznata, dok se kod peroralne primjene u štakora LD₅₀ kreće oko 2780 mg/kg (8). Poznato je da, kao i mnogi drugi derivati anilina, uzrokuje methemoglobinemiju.

Anilidi se često kombiniraju s drugim spojevima, posebno derivatima ureje, poput metobromurona u pripravku što ga je popio naš bolesnik. Derivati ureje su također slabo topljivi u vodi (330 mg/L pri 20 °C) (10). I za njih se smatra da su niske toksičnosti, no nema dovoljno podataka o djelovanju na ljude. U štakora je utvrđeno

da je LD₅₀ kod oralne primjene 2603 mg/kg (8). Analiza podataka iz pokusa na životinjama upozorava na moguća oštećenja kože, sluznica, jetre i krvotvornih organa. Sistemski učinak metobromurona i intenzitet intoksikacije moraju se pratiti i procjenjivati ponajprije prema težini kliničke slike koju, čini se, određuje mogući razvoj methemoglobinemije (12).

Koncentracije methemoglobina do 15% od ukupnog hemoglobina obično izazivaju samo cijanozu u inače asimptomatskog bolesnika, one između 20% i 30% opću slabost, glavobolju, otežano disanje i tahikardiju, a ako je koncentracija methemoglobina iznad 45%, zbog teške hipoksije javljaju se acidoza, teži oblici neuroloških poremećaja, bradikardija i aritmije (7, 13, 14). Pri vrijednostima koje nadmašuju 70% od ukupnog hemoglobina može se očekivati letalni ishod i u prethodno zdravih ljudi. Uz methemoglobinemiju dolazi i do oksidativnog oštećenja globinskih lanaca s posljedičnim njihovim taloženjem (Heinzova tjelešca) što uzrokuje skraćenje vijeka eritrocita. Kod značajnije hemolitičke anemije može se tada susresti i hiperkalemija te akutno bubrežno zatajenje.

Dijagnoza methemoglobinemije potvrđuje se mjerenjem njegove razine kooksimetrijom, mogućnošću koju pružaju neki aparati za analizu plinova arterijske krvi. Ako takva metoda nije dostupna, koncentracija methemoglobina može se izračunati temeljem razlike saturacije kisikom izračunane putem pO₂ i izmjerene izravno. Saturacija kisikom mjerena pulsnom oksimetrijom može biti lažno normalna. Krv s visokom koncentracijom methemoglobina je, za razliku od normalne, čokoladne boje, koja ne nestaje nakon oksigenacije. Boja se, međutim, normalizira nakon dodatka 10% kalijeva cijanida.

Liječenje methemoglobinemije indicirano je uvijek kad je koncentracija methemoglobina veća od 30% vrijednosti ukupnog hemoglobina te i kod nižih koncentracija u bolesnika sa simptomima. Uz potpurnu terapiju (kisik, rehidracija, antikonvulzivi i slično), sprečavanje daljnje resorpcije uzročnog agensa (ispiranje želuca, aktivni ugljen u ponavljanim dozama), primjenjuje se kao antidot metilensko modrilo (1%-tna otopina u dozi 1–2 mg/kg tjelesne mase polagano intravenski) (13). Mehanizam učinka metilenskog modrila je takav da, djelujući kao kofaktor, izrazito podiže aktivnost NADPH-ovisne methemoglobin reduktaze. Djelovanje mu se očituje na boji kože vrlo brzo – praktično unutar jednog sata koži se vraća normalna boja. Ako se pak odgovor na takvu terapiju ne uočava, davanje u istoj dozi može se ponoviti. Valja očekivati, ako je koncentracija primjerice 40% od ukupnog hemoglobina, polovično smanjenje unutar 1–2 sata. Tako dugo dok je uzročni oksidacijski čimbenik prisutan u organizmu, stvarat će se methemoglobin, pa mogu biti potrebne i dodatne doze metilenskog modrila. Nuspojave njegove primjene uključuju prekordijalnu bol, dispneju, nemir, tremor, prolaznu plavu obojenost kože i mokraće. Kontraindiciran je u bolesnika s manjkom glukoza-6-fosfat dehidrogenze jer može potaknuti hemolizu. Za razliku od prijašnjih stavova danas se smatra da vitamin C nije djelotvoran u liječenju methemoglobinemije.

Ksilensko otapalo u preparatu »Galex 500 EC« također može uzrokovati toksične učinke (1). Djeluje kao depresiv središnjega živčanog sustava, a može uzrokovati prolazno oštećenje jetre i bubrega. Iritativni učinci na koži i sluznicama te promjene na respiracijskom sustavu (hropci, bronhopneumonija) također mogu biti posljedica intoksikacije ksilenkim otapalom.

Niska toksičnost rezultira relativno rijetkim trovanjima anilinskim preparatima i derivatima ureje. Pregledom nama dostupne literature do sada su u Hrvatskoj liječene

svoga četiri osobe intoksicirane preparatom »Galex 500 EC« (11). U jednog se bolesnika razvila prolazna renalna insuficijencija najvjerojatnije uzrokovana ksilenskim otapalom. Kao i u ovdje prikazanom slučaju, kliničkom je slikom u početku dominirala cijanoza uzrokovana methemoglobinemijom, abnormalan auskultacijski nalaz na plućima te razni stupnjevi poremećaja svijesti. U našeg je bolesnika uz to bila prisutna i hemoliza. Dobar učinak metilenskog modrila klinički je bio neprijeporan, sukladno iskustvima drugih autora (11, 15).

Zahvala

Autori žele zahvaliti dr. Milku Matijancu, iz Ustanove za hitnu medicinsku pomoć Zagreb, na pribavljenom antidotu. Mr. sc. Rajki Turk, voditeljici Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu, zahvaljujemo na pruženim informacijama o navedenom herbicidu.

LITERATURA

1. *Caldwel J.* Biochemical basis of toxicity. U: Ballantyne B, Marrs T, Turner P, ur. *General and applied toxicology*. London: Macmillan, 1995:155–68.
2. *Bradberry SM, Gazzard B, Vale JA.* Methemoglobinemia caused by the accidental contamination of drinking water with sodium nitrate (abstract). *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:173–8.
3. *Ellis M, Hiss Y, Shenkman L.* Fatal methemoglobinemia caused by inadvertent contamination of a laxative solution with sodium nitrite. *Isr J Med Sci* 1992;28:289–91.
4. *Forsyth RJ, Moulden A.* Methemoglobinemia after ingestion of amylnitrite. *Arch Dis Child* 1991;66:152.
5. *Phillips D, Gradisek R, Heiselman DE.* Methemoglobinemia secondary to aniline exposure. *Ann Emerg Med* 1990;19:425–9.
6. *Fincher ME, Campbell HT.* Methemoglobinemia and hemolytic anemia after phenazopyridine hydrochloride (Pyridium) administration in end-stage renal disease. *South Med J* 1989;82:372–4.
7. *Hu H, Speizer FE.* Environmental and occupational hazards. U: *Fauci AS et al, ur. Harrison's principles of internal medicine*. New York, NY: McGraw-Hill, 1998:2538.
8. *POISINDEX® Toxicologic Management*. Micromedex Inc. 1998.
9. *Evelyn KA, Malloy HT.* Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood. *J Biol Chem* 1938;126:655–62.
10. *Tomlin C, ed.* The pesticide manual. Fernham: British Crop Protection Council, 1994:693.
11. *Turk R, Bošan-Kilibarda I.* Akutna otrovanja pesticidima – sve više preparata, sve manje pouzdanih informacija. U: *II stručni dani hitne medicinske pomoći. Zbornik radova*. Zagreb: Ustanova za hitnu medicinsku pomoć, 1994:85–100.
12. *Proudfoot AT.* Methaemoglobinemia due to monolinuron – not paraquat. *Brit Med J* 1982;285:812.
13. *Rodriguez LF, Smolik LM, Zbehlik AJ.* Benzocaine-induced methemoglobinemia: report of a severe reaction and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1994;28:643–9.
14. *White CD, Weiss LD.* Varying presentations of methemoglobinemia: two cases. *J Emerg Med* 1991;9:45–9.
15. *Yang CC, Hwang SF, Chou MM, Deng JF.* Metobromuron/metolachlor ingestion with late onset methemoglobinemia in pregnant woman successfully treated with methylene blue. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:713–6.

Summary

METOLACHLOR AND METOBROMURON-INDUCED METHAEMOGLOBINEMIA

An 81-year-old man was admitted in the emergency department approximately four hours after accidental ingestion of an unknown quantity of herbicide »Galex 500 EC«. This product contains 25% of metolachlor and 25% of metobromuron dissolved in xylene. In spite of the fact that the combination of aniline and urea-substituted derivatives is widely used in agriculture as herbicide, there are very few data available about their harmful effects on humans. These agents appear to be mildly toxic, and rarely has a major systemic effect been reported after the poisoning. On admittance, our patient showed remarkable cyanosis and his methaemoglobin level was 38.4% of the total haemoglobin, rising next day to 46.2%. Only mild transient signs of hypoxic effects on central nervous system were observed and the laboratory findings indicated mild haemolysis. Methylene blue was applied intravenously in a dose of 1.5 mg/kg (10 ml, 1% solution) on the second day of admission. Administration of methylene blue was very effective and the patient was discharged from the hospital fully recovered.

Key words:
poisoning, herbicide, »Galex 500 EC«, methylene blue

Requests for reprints:

Branimir Anić, dr. med.
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb