

OTROVANJE OLEANDEROM

Z. Duraković¹, F. Plavšić², S. Duraković³ i T. Beritić⁴

Klinika za unutarnje bolesti s poliklinikom Rebro Medicinskog fakulteta, Zagreb¹, Zavod za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra, Zagreb², Fakultet za biotehnologiju Sveučilišta, Zagreb³, Jugoslaven-ska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb⁴

(Primitljeno 29. VIII 1985)

Prikazan je tijek bolesti 17-godišnje bolesnice koja je u suicidalnoj namjeri uzela *per os* 5 listova oleandera. Imala je kliničku sliku intoksikacije digitalisom. Postupak je započet s hemodijalizom, a nakon jednog sata uključen je i postupak hemoperfuzije jantarnom smolom kroz iduća 3 sata. Postupno su aritmije srca nestale kao i gastrointestinalne tegobe. Izmjerena lažna koncentracija digoksina prije postupka iznosila je 1,7 nmol/L, što preračunato iznosi oko 170 nmol/L oleandrina. U daljem tijeku klinička se slika popravila, no lažna koncentracija digoksina i dalje je bila prisutna — povišena preračunata koncentracija oleandrina, najvjerojatnije zbog interferencije metabolita. Ukupna količina oleandrina uzeta *per os* iznosila je oko 60 mg. Volumen distribucije iznosio je oko 260 L. Bolesnica je otpuštena kući sedmog dana od početka bolesti.

Otrovanje oleanderom (*Nerium oleander*) prilično je rijetko, u nekim zemljama gdje je češće, iznosi 0.6 na 100.000 stanovnika (1), a čini 27 % od svih otrovanja biljkama. Klinički to se otrovanje očituje kardijalnim i gastrointestinalnim tegobama, što nastaje zbog djelovanja tvari sličnih digoksinu (2). Oleander sadržava više od deset glikozida (2). Njegovi preparati obično služe kao rodenticidi, insekticidi, pa uz ostalo čak i kao abortivi. Opisuju se letalni ishodi u osoba koje su uzele oleander *per os* (2), kao i u djece (3).

Nedavno smo se susreli s bolesnicom koja je pokušala samoubojstvo uzimanjem *per os* velike količine lišća oleandera, imala je kardijalne i gastrointestinalne simptome, koji su posve nestali primjenom hemoperfuzije. Stoga smatramo opravdanim iznijeti ovo opažanje.

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica M. S., 17 g., učenica (m. br. 587-01-85) primljena je u hitnoj službi s podacima o uzimanju lišća oleandera oralno, s aritmijom srca, mučninom i povraćanjem.

Iz anamneze se saznaje da je prije više mjeseci kod dužeg stajanja imala omaglice, da je učinjen elektrokardiogram koji je bio u granici normale (i uvidom u medicinsku dokumentaciju). Nekoliko dana prije prijema skuhalo je pet listova oleandera, no voda je ishlapila kuhanjem, a listove je spremila. Tegobe su započele ujutro na dan prijema, kada je nakon verbalnog konflikta stucala i pojela pet navedenih listova oleandera. To se dogodilo oko 9 sati ujutro, do podneva se dobro osjećala, kada je počela osjećati mučninu, laku omaglicu i u tri je navrata povraćala žuti sadržaj (3—6 sati nakon uzimanja lišća). Nakon toga imala je jednu proljevastu stolicu. Pred večer ponovo se javila opća slabost, uz povraćanje žutog sadržaja.

Iz statusa valja istaknuti da je bolesnica bila blijeda, eupnoična, anksiozna, hladnih okrajina. Glava i vrat bili su urednog nalaza, na plućima čuo se pooštreni šum disanja. Akcija srca bila je ritmična, jasnih tonova, nad prekordijem čuo se sistolički šum jačine 2/6. RR je iznosio 14,6/10,6 kPa, c/p 80/min. Stijenka trbuha bila je elastična, bezbolna na palpaciju, jetra je bila palpabilna rubom, slezena nije bila palpabilna, peristaltika je bila prisutna. Udovi su bili bez osobitosti.

Iz laboratorijskih nalaza ističemo: L $12,9 \times 10^9/L$ do $20,1—23,2—24,0—8,4$. Od toga u prvom navratu bilo je 6% nesegmentiranih leukocita, u ostalim navratima nalaz je bio uredan. Bilirubin je bio povišenih vrijednosti: $53,8 \mu\text{mol/L}$, u kontroli: $26 \mu\text{mol/L}$. CPK kod dolaska iznosio je 70, u kontroli 86 U/L, uz MBCPK 6 U/L, dok je i LDH bio normalnih vrijednosti. Trombociti su iznosili $168—151—184—220—122 \times 10^9/L$. EKG kod dolaska: intermedijarna električna os, sinusni ritam frekvencije 68/min, zatim se sinusni ritam mijenja s gornjim nodalnim ritmom frekvencije 78/min (nodalna tahikardija), uz atrioventrikularni blok I stupnja, depresiju S-T segmenta silaznog tipa do 1 mm uz bifazični T val. Korigirani Q-T interval = 0,40 s.

Bolesnica je imala mučninu i povraćala je žut vodenast sadržaj, bila je prostrirana, imala je aritmiju srca koja je bila promjenjiva (praćeno trajno osciloskopom): od atrioventikularnog bloka I stupnja, gornjeg nodalnog ritma, monomorfni nevezani ventrikularni ekstrasistola, javio se nepotpuni blok desne grane, pa intermitentni blok lijeve grane Hisovog snopa, zatim su se javile kratkotrajne periode fibrilacije atrija. Učinjen je postupak hemodijalize tijekom jednog sata, radi adaptacije organizma na postupak ekstrakorporalne cirkulacije, u čijem se slijedu učini i postupak hemoperfuzije jantarnom smolom (XAD-4) u trajanju iduća tri sata. Za vrijeme postupka akcija srca trajno je praćena osciloskopom, a navedene su se aritmije javljale trajno u

slijedu za vrijeme postupka. Na kraju postupka većina aritmija je nestala, dok su se javljale rijetke ventrikularne ekstrasistole iz lijeve klijetke, što je nestalo 2 sata nakon prestanka postupka. Postupak je bolesnica podnijela dobro, protok krvi u aparatu iznosio je 100 ml/min, krvni tlak trajno je bio u granici normale. Tijekom i nakon postupka broj trombocita nije se bitno mijenjao. Drugog dana nakon provedenog postupka hemoperfuzije u elektrokardiogramu se vidi intermedijarna električna os, sinusni ritam frekvencije 70/min, bez drugih promjena. Ginekološki nalaz: virgo, desnostrano kronični adneksitis. Psihijatrijski nalaz govori za adolescentnu krizu, depresivni sindrom, a preporučena je terapija: sulpirid 150 mg/dan. Proveden je razgovor s ocem i savjetovano da se kontrola učini za mjesec dana uz pranje obaju roditelja, radi provođenja obiteljske terapije, a zbog narušenih emocionalnih odnosa unutar obitelji.

Bolesnica je do petog dana bila subfebrilna, bez znakova bakterijskog infekta, zatim je postala afebrilna. Krvni tlak i frekvencija srca trajno su bili u granici normale, a diureza veoma dobra: 700—3800 ml/dan. Bolesnica nakon postupka hemoperfuzije više nije imala mučninu i nije povraćala. Opuštena je kući u dobrom općem stanju sedmog dana od prijema. Internistička kontrola učinjena je mjesec dana i tri mjeseca nakon otpusta, oba je puta stanje bilo posve zadovoljavajuće, a elektrokardiogram u granici normale.

TOKSIKOLOŠKA ANALIZA IZ KRVI, URINA I LISTA OLEANDERA

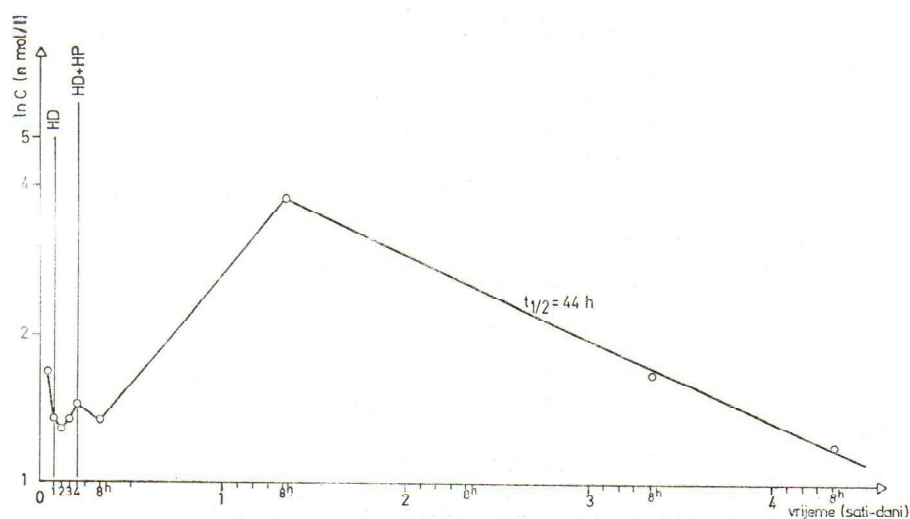
Koncentracija digoksina određena je setom reagencija Pharmacia Digoxin RIA (Pharmacia, Sweden) (4, 5). Križna reaktivnost digitoksina iznosi 4%. Tankoslojna kromatografija učinjena je setom reagencija Toxi-Lab (Analytical systems, Division of Marion Lab. Inc., Calif., SAD) (5). Izolacija iz lista oleandera (1,5 g) obavljena je ekstrakcijom smrvljenog lista etanolom 65 x 15 ml. Nakon filtracije sadržaj je stavljen u tikvicu od 100 ml i do 100 ml nadopunjen je etanolom. Za analizu je uzimano 10 μ l ekstrakta i razrijeđen s 1 ml 0,9% -tne otopine NaCl (kako bi se učinili uvjeti slični serumskim). Koncentracija digoksina u uzorcima seruma prikazana je na tablici 1.

Na slici 1. prikazan je logaritam lažno pozitivnih vrijednosti digoksina u serumu bolesnice u petodnevnom periodu vremena, kao i biološki poluživot.

U mokraći je tankoslojnom kromatografijom nađena komponenta Rf vrijednosti od 0,55 koja je prema reakciji s Dragendorfovom reagensom, Mandelinovim reagensom i pod ultraljubičastim svjetlom, bila karakteristike glikozida digitalisa. Također su nađene male količine kofeina. Drugi dan su analizom urina nađene još tri komponente sličnih svojstava s Rf vrijednostima 0,08, 0,1 i 0,4. Mjerenjem koncentracije

Tablica 1.
Koncentracija digoksina (lažna) u serumu bolesnice otrovane oleanderom

Uzorak/dne	Postupak	Izmjerena koncentracija digoksina nmol/L	Izmjerena koncentracija digoksina preračunata na oleandrin nmol/L
1 (7.2. u 0.30 h)	hemodijaliza	1,70	170
2 (7.2. u 1.30 h)	hemodijaliza i hemoperfuzija	1,35	135
3 (7.2. u 2.30 h)	hemodijaliza i hemoperfuzija	1,30	130
4 (7.2. u 3.30 h)	hemodijaliza i hemoperfuzija	1,35	135
5 (7.2. u 4.30 h)	kraj postupka	1,45	145
6 (7.2. u 08 h)	0	1,40	140
7 (10.2. u 08 h)	0	1,70	170
8 (11.2. u 08 h)	0	1,20	120



Sl. 1. Lažno pozitivne vrijednosti digoksina u petodnevnom periodu vremena u serumu bolesnice otrovane oleanderom. (HD-hemodijaliza; HD + HP — hemodijaliza + hemoperfuzija)

digoksina u ekstraktu lista oleandera dobiven je rezultat 15 nmol/ml. Na cijelu količinu od 100 ml ekstrakta to iznosi 150 μ g digoksina, odn. 100 μ g po 1 gramu lista. Uz pretpostavku da postoji križna reaktivnost digoksina i oleandrina od 1 % (2), koncentracija oleandrina na 1 g lista iznosi 10 mg. Ako je bolesnica uzela približno 5 listova oleandera, onda je ukupna količina oleandrina u listovima iznosila približno 60 mg! (što odgovara količini od 600 tableta oleandrina). U ekstraktu lista nađena je tankoslojnom kromatografijom jedna identična komponenta kao u urinu, Rf vrijednosti od 0,55.

RASPRAVA

Iz oleandera se dobiva oleandrin (Neriolin) m. t. 576.4, koji ima djelovanje slično digoksinu, pa se u tabletama od 100 μ g rabio kao kardiotonik (6). U literaturi se opisuje (7) da u otrovanju oleandrinom treba isprati želudac i primijeniti simptomatsku terapiju, uz mjere liječenja kao kod otrovanja digitalisom (2). Kako je u otrovanju digoksinom metoda primjene hemodijalize nedjelotvorna (veliki volumen distribucije), a hemoperfuzija prijeporna (8), to se u tom otrovanju oleandrinom hemoperfuzija uopće ne spominje (1—3). No ta je metoda u opisane bolesnice dovela do bitnog poboljšanja stanja. Bolesnica je uzela, prema anamnestičkim podacima, čak 5 listova oleandera i imala je lažno pozitivnu koncentraciju digoksina u serumu kod dolaska 1,7 nmol/L, što prema križnoj reaktivnosti od 1 % (2) čini visoku koncentraciju od 170 nmol/L oleandrina. Sukladno tome, bolesnica je imala aritmiju srca počevši od nodalne tahikardije, ventrikularnih ekstrasistola, intermitentne fibrilacije atrijske, atrioventrikularnog bloka I stupnja, depresije S-T segmenta silaznog tipa, uz nepotpuni blok desne grane i intermitentni blok lijeve grane, što je sve nestalo primjenom hemoperfuzije jantarnom smolom, kao što su nestale i gastrointestinalne tegobe. Iako neki autori toj metodi odriču vrijednost, drugi je kod otrovanja digoksinom preporučuju učiniti (9, 10).

Prema literaturnim podacima, u bolesnice dobi 96 godina koja nije preživjela otrovanje oleanderom, nađena je koncentracija (lažna) digoksina od 5,8 ng/ml seruma, provedena je simptomatska terapija, ali ne i aktivna navedenog tipa. Bolesnica je uzela oko 15 listova oleandera, tj. oko 4 g. Opisana je letalni ishod u bolesnice nakon uzimanja čaja od oleandera (11), a liječenje je bilo usmjereno prema hiperkalemiji i liječenju aritmije srca. Opisana je križna reaktivnost između digoksina i kardioaktivnih glikozida iz oleandera.

Sumnja na otrovanje oleandrinom u prikazane bolesnice u naš, potvrđena je i tankoslojnom kromatografijom (12). Nakon primitka u Klinik u urinu je nađena samo jedna komponenta po karakteristikama slična molekuli izoliranoj iz lista oleandera. Analizom su drugog dana nađene i tvari koje bi prema bojama komponenti s Mandelinovim

i Dragendorfovom reagensom te pod ultraljubičastim svjetlom mogle biti metaboliti oleandrina. Postupak kojim smo odredili prisutnost oleandrina u biološkom materijalu postavljen je za brzu kliničkotoksikološku analizu i nije predviđen za razdvajanje kemijski veoma sličnih tvari. Vjerojatno su zbog toga svi izolirani glikozidi određeni kao jedna komponenta (mrlja) tankoslojnom kromatografijom. Postaviti specifičniji postupak nismo pokušali, jer nismo raspolagali standardima pojedinih glikozida. Kako se biotransformacija glikozida zbiva hidrolizom veze između »šećernih ostataka«, produkti biotransformacije mogli su se značajnije razlikovati po Rf vrijednostima dobivenim tankoslojnom kromatografijom.

Antitijela na digoksin nisu sasvim specifična i uz malu konstantu afiniteta mogu se vezati na neke molekule slične strukture. Radova o tome ima dosta (13—15). U novije vrijeme pokazali smo da neke endogene tvari mogu kompetirati za aktivna mjesta na antitijelima za digoksin osobito u bolesnika koji imaju smanjenu renalnu funkciju (16). Zbog nemogućnosti nabave čistih standarda mogli smo pretpostaviti kolika je interferencija. Literaturni podaci govore o interferenciji od 1% (2), što je relativno niska vrijednost, no pri visokim koncentracijama može biti značajna. Kako se nije moglo ustanoviti kolika je križna reaktivnost tih metabolita, u prikazane bolesnice nismo mogli odrediti koliko su mogli utjecati na rezultat biokemijske analize digoksina u biološkom materijalu. Može se pretpostaviti da će se otcjepljenjem šećernih molekula s oleandrina povisiti križna reaktivnost, čime se može tumačiti veoma slaba promjena koncentracije digoksina tokom dana liječenja. Količina unijetog oleandrina mogla bi se računati iz mjerenja oleandrina u ekstraktu lista. Ako je križna reaktivnost 1%, kako se u literaturi navodi (2), u jednom malom listu (oko 1 g) nalazi se 10 mg oleandrina. S obzirom na podatak da je bolesnica uzela 5 listova oleandera, ukupna je količina iznosila približno 60 mg oleandrina. Koncentracije u serumu od oko 1,3 nmol/L, odnosno 1,5 ng/ml mjenog digoksina, iznosile bi uz 1% križnu reaktivnost preračunato 150 ng/ml oleandrina. S obzirom na činjenicu da se u dane nakon primitka, kada se pojavljuju velike količine produkata biotransformacije, nije mogao izračunati volumen distribucije, onda se samo prva koncentracija u biološkom materijalu može koristiti za grubo računanje volumena distribucije koji iznosi oko 260 L ($V_d = D/C$, pri čemu V_d = volumen distribucije, D = doza, C = koncentracija). Biološki poluživot nije se mogao odrediti za oleandrin već za ukupne tvari oleandrine strukture (što uključuje niz grešaka). Izračunati poluživot prikazuje stanje izlučivanja ukupnih interferirajućih tvari.

Literatura

1. Shaw, D., Pearn, J.: *Med. J. Aust.*, 2 (1979) 267.
2. Osterloch, J., Herold, S., Pond, S.: *J. Am. Med. Assoc.*, 247 (1982) 1596.
3. Ansford, A. J., Morris, H.: *Med. J. Aust.*, 1 (1981) 360.
4. Plavšić, F., Vrhovac, B., Bakran, I. ml., Gjurašin, M., Goldner, V.: *Liječ. vjesn.*, 100 (1978) 510.
5. Bonora, M. R., Ottoboni, R., Guaglio, R., Terzoni, A., Rondanelli, R.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 18 (1980) 73.
6. Oleandrin, u: Martindale, The extrapharmacopoea, 27. izdanje, ured. Reynolds, J. E. F., Prasad, A. B., Pharm. Press, London, 1982, str. 544.
7. Vojvodić, V., Kičić, Z.: *Arh. hig. rada toksikol.* 32 (1981) 191.
8. Duraković, Z., Gjurašin, M., Plavšić, F.: *Arh. hig. rada toksikol.* 35 (1984) 277.
9. Simley, J. W., March, N. M., Del Guercio, E. T.: *J. Am. Med. Assoc.*, 240 (1978) 2736.
10. Gleeson, G. H., Nicotero, J. R., Duffy, F. C., Kennedy, F. B., Ticzon, A. R.: *J. Am. Med. Assoc.*, 240 (1978) 2731.
11. Haynes, B. E., Bessen, H. A., Wightman, W. D.: *Ann. Emerg. Med.*, 14 (1985) 350.
12. Molnar, M. M., Popa, I.: *Farmacologia*, 29 (1981) 37.
13. Pudek, M. R., Seccombe, D. W., Whitfield, M. F., Ling, E.: *N. Engl. J. Med.*, 308 (1983) 904.
14. Klingmüller, D., Weiler, E., Kramer, H. J.: *Klin. Wschr.*, 60 (1982) 1249.
15. Craver, J. L., Valdes, R. jr.: *Ann. Intern. Med.*, 98 (1983) 483.
16. Ivanović, D., Duraković, Z., Gašparović, V., Gjurašin, M., Plavšić, F.: Lažna koncentracija digoksina u serumu bolesnika sa zatajivanjem bubrega prije i poslije hemodijalize, *Liječ. vjesn.*, u tisku.

Summary

OLEANDER INTOXICATION

A 17-year old girl attempted to commit suicide by eating five leaves of oleander. The symptoms and signs of poisoning were nausea, vomiting, diarrhoea and disturbances in the rhythm and conduction of the heart: nodal tachycardia, first degree atrioventricular block, ventricular premature beats, intermittent atrial fibrillation, incomplete right bundle branch block, intermittent left bundle branch block, and S-T segment depression. All the symptoms disappeared after the treatment with the resin hemoperfusion method for three hours. The apparent digoxin concentration at the beginning of treatment was 1.7 nmol/L, that is 170 nmol/L of oleandrin. The volume of distribution was 260 L. The patient was dismissed on the seventh day.

Department of Internal Medicine,
University Hospital Rebro, Zagreb¹
Clinical Hospital Centre, Zagreb²
Faculty of Biotechnology, University of Zagreb³,
Yugoslav Academy of Sciences and Arts, Zagreb⁴

Received for publication
August 29, 1985