



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
ORGANOFOSFAT ZEHİRLENME OLGULARININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

Dr. ALİ İHSAN SERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2013



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
ORGANOFOSFAT ZEHİRLENME OLGULARININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

Dr. ALİ İHSAN SERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. GÖNÜL ÖLMEZ KAVAK

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2013

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Teşekkür.....	ii
Özet.....	iii
Abstract.....	v
Tablo ve Şekiller Listesi.....	vii
Kısaltmalar Listesi.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Organofosfat Bileşikleri.....	2
2.1.1. Farmakoloji.....	3
2.1.2. Etki Mekanizmaları.....	6
2.1.3. Vücutta Dağılımı.....	7
2.2. Klinik Bulgular.....	7
2.3. Organofosfat Zehirlenmesinde Tanı Koydurucu Testler ve Laboratuvar Bulguları.....	15
2.4. Organofosfat Zehirlenmesinde Tedavi.....	17
2.4.1. Organofosfat Zehirlenmesinde Oksim Tedavisi.....	20
2.4.2. Pralidoksim Tedavisinin Uygulama Şekilleri.....	21
2.5. Yoğun Bakım Skorlama Sistemleri.....	24
2.5.1. Glasgow Koma Skalası.....	24
2.5.2. Apache Skorlama Sistemleri.....	25
3. MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. Çalışmaya Dahil edilme Kriterleri.....	28
3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	41
7. KAYNAKLAR.....	43

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan tez hocam Prof. Dr. Gönül ÖLMEZ KAVAK'a ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM'a, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım; Doç. Dr. Haktan KARAMAN, Yrd. Doç. Dr. Adnan TÜFEK, Yrd. Doç. Dr. Orhan TOKGÖZ, Yrd. Doç. Dr. Feyzi ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. İlker Öngüç AYCAN, Yrd. Doç. Dr. Abdülmenap GÜZEL, Yrd. Doç. Dr. Taner ÇİFTÇİ'ye,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve özellikle bana desteklerinden dolayı değerli meslektaşım Dr. M. Beşir YILDIRIM'a, kardeşim İ. Felat'a, otomasyon görevlisi arkadaşım İhsan TAŞKIR'a, anestezi teknikerleri, yoğun bakım hemşireleri ve personeline,

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan sevgili anne ve babama, bana her zaman destek olan kardeşlerime ve eşimin ailesine,

Asistanlık eğitimim sürecinde her zaman yanımda olan ve bana her türlü desteği veren sabırlı, anlayışlı ve fedakâr eşim Yasemin'e ve bana yaşama sevinci veren biricik kızım Elif Liluz'a ve sevgili oğlum Mehmet Ali'ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ali İhsan SERT

ÖZET

Amaç: Organofosfatlar (OF) ucuz ve kolay elde edilebilir olması nedeniyle tarım alanında sık ve kontrolsüz şekilde kullanılmaktadır. Tüm dünyada böcek ilaçlarına bağlı en sık görülen zehirlenme nedenlerinin başında gelir. Mortalitesi oldukça yüksektir ve mortalite genellikle gecikmiş veya uygunsuz tedavinin sonucudur. Bu çalışmada Ocak 2006-Aralık 2011 yılları arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavileri yapılan vakaların demografik, biyokimyasal, klinik bulguları, Glasgow koma ve APACHE II skorlarının incelenmesi yapılarak mortalite üzerine etkileri retrospektif olarak araştırıldı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Ocak 2006 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesine OF intoksikasyonu nedeniyle takip edilmiş olan 18 yaşından büyük 47 hasta dahil edildi. Hasta dosyalarından; yaş, cinsiyet, maruziyet şekli, alım yolu, mekanik ventilatörde kalış süresi, yoğun bakımda yatış süresi, labaratuvar tetkikleri (tam kan, biyokimya, arter kan gazı), GKS ve APACHE II skorlaması verileri incelendi. Mortalite üzerine etkileri analiz edildi. Veriler Pearson korelasyon testi, Mann-Whitney U ve ki-kare testi ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 47 hastanın 33'ü (%70,2) kadın, 14'ü (%29,8) erkekti. Hastalarımızın ortalama yaşı $25,8 \pm 11,8$ idi. Hastalardan 38'i (%80,9) intihar amaçlı, 9'u (%19,1) kazara OF'a maruz kalmışlardır. 45 (%95,7) hasta oral yoldan, 2 (%4,3) hasta inhaler yolla OF'a maruz kalmıştır. Yoğun bakımda takip edilen 47 hastadan 41'i (%87,2) taburcu edilmişken, 6 (%12,8) hasta eksitus olmuştur. Hastalarımızda geliş GKS ortalaması $10,9 \pm 4,2$ idi. Hastaların ortalama APACHE II skoru $18,3 \pm 9,1$ idi. Hastaların yoğun bakımda ortalama kalış süreleri ortalama $5,9 \pm 5,4$ (min-maks:1-25) gündü. Ortalama MV süresi $2,02 \pm 3,26$ idi.

Mortalite, MV, GKS, APACHE II ve yoğun bakımda kalış süresi arasındaki korelasyonu Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Mortalite ile GKS arasında negatif korelasyon tespit edilirken ($p < 0,0001$), mortalite ile APACHE II arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p < 0,0001$). GKS değeri ile mortalite, APACHE II ve MV süresi arasında negatif bir korelasyon tespit edildi ($p < 0,0001$). MV süresi ile yoğun bakımda kalış süresi arasında da negatif korelasyon tespit edildi ($p < 0,0001$). GKS azalışı ile mortalite artışı arasındaki ilişki çok anlamlı bulundu ($p < 0,0001$). APACHE II yoğun bakım skorlaması ile hesaplanan beklenen ölüm oranı ile gerçek mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p = 0,0001$). BUN ve kreatinin yüksekliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p = 0,050$) ($p = 0,0001$). Amilaz düzeyinin yüksekliği ile mortalite

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p=0,0001$). Klinik bulgulara fasikülasyon varlığı ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur($p=0,02$).

Sonuç: Çalışmamızda OF zehirlenmesinde APACHE II ve GKS değerlerinin prognostik öneme sahip olduğu kanaatine varılmıştır. Her ikisinin de zehirlenmenin şiddeti ve prognozunun tahmininde iyi bir gösterge olabilecekleri sonucuna varılmıştır.

ABSTRACT

Aim: Because of their low price and easy accessibility, organophosphate insecticides are used in farming often and in an uncontrolled way. They are one of the most common reasons of poisoning by insecticides in the world. The rate of mortality caused by organophosphates is considerably high and the general reason of mortality is late or inappropriate treatment. In this study, demographic, biochemical, clinical findings of the patients, who were treated between January 2006-December 2011 in Anesthesia Intensive Care Unit, were retrospectively explored to see effects on mortality by examining the scores of GKS and APACHE II.

Method: 47 patients who were older than 18 years old and who drank pesticides including organophosphate or exposed to organophosphate were included in this study in Intensive Care Unit (ICU) of The Department of Anesthesiology and Reanimation, The Faculty of Medicine, Dicle University between January 2006-December 2011. Gathered from the patient files, all the data which affect morbidity and mortality and provide information about prognosis such as age, gender, the type of exposure and intake, the time of ventilation use, duration of the stay in ICU, the laboratory surveys (hemogram, biochemical tests, arterial blood gas), GKS and APACHE II scores were analyzed. Their effects on mortality were analyzed. Data were analyzed with Pearson correlation test, Mann-Whitney U and Chi-Square Test.

Findings: 33 (70,2%) patients out of 47 were female, 14 (29,8%) were male. The mean age of the patients was $25,8 \pm 11,8$. 38 (80,9%) of patients were exposed to organophosphate with the intent of suicide, 9 (19,1%) of them were exposed accidentally. 45(95,7%) patients were exposed orally, 2(4,3%) patients were exposed by inhaling organophosphate. 41 (87,2%) patients out of 47, who were under the supervision of ICU, were discharged and 6 (12,8%) of them died. The average of GKS of the patients was $10,9 \pm 4,1$. The average score of APACHE II was $18,3 \pm 9,1$. The average duration of the stay in ICU was $5,9 \pm 5,4$ (min-max:1-25) days. The average duration of MV was $2,02 \pm 3,26$.

Correlation between mortality, MV, GKS, APACHE II and the duration of stay in intensive care unit was evaluated with Pearson correlation test. When negative correlation between mortality and GKS was determined ($p < 0,0001$), positive correlation was determined between mortality and APACHE II ($p < 0,0001$). A negative correlation among GKS and mortality, APACHE II and MV duration was determined ($p < 0,0001$). A negative correlation between MV and the duration of the stay in ICU was also determined ($p < 0,0001$). The

decrease of GKS and the increase of the mortality were found out to be very significant ($p < 0,0001$). Statistically significant correlation was found between the predicted death rate and real mortality with APACHE II intensive care score ($p = 0,0001$). There was a statistically significant correlation between the level of BUN and Creatinine and the rate of mortality ($p = 0,050$)($p = 0,0001$). The relation between the height of the level of Amylase and the rate of mortality was found out to be significant ($p = 0,0001$). In clinical findings, the relation between the existence of fasciculation and the mortality was found out to be significant as well ($p = 0,02$).

Results: In our study, it has been understood that the amounts of APACHE II and GKS have prognostic significance in poisoning of organophosphate. It has also been decided that both GKS and APACHE II can be good indicators in heaviness of poisoning and prediction of prognosis.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 OB'nin Etkilerine ve Kimyasal Özelliklerine Göre Sınıflaması.....	5
Tablo 2 OF'lu Bileşiklerin Değişik Organlarda Oluşturdukları Başlıca Belirtiler.....	8
Tablo 3 OF'lu Böcek Öldürücülerle Zehirlenmelerde Görülen Belirti ve Bulgular.....	9
Tablo 4 Erişkinler İçin Kullanılan GKS Değerlendirme Kriterleri.....	25
Tablo 5 Organofosfat İle Zehirlenen 47 Hastanın Demografik Özellikleri.....	30
Tablo 6 Organofosfat İle Zehirlenen 47 Hastanın Yoğun Bakım Takipleri.....	31
Tablo 7 Organofosfat İle Zehirlenen 47 Hastanın Klinik Özellikleri.....	31
Tablo 8 Organofosfat İle Zehirlenen Vakaların Laboratuvar Bulguları.....	32
Tablo 9 Pearson Korelasyon Testi.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 OB'nin Kimyasal Yapıları.....	2
Şekil:2 Oksim Uygulaması İle Enzim Reaktivasyonu.....	21

FİĞÜR LİSTESİ

FİĞÜR 1 APACHE II skarlama sistemi değerlendirme kriterleri.....	27
---	-----------

KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AİDS	: Edinsel immün yetmezlik sendromu
ALT	: Alanin aminotransferaz
APACHE II	: Acute Phsysiology Age and Chronic Health Evaluation II
AS	: Ara Sendrom
AST	: Aspartat aminotransferaz
BChE	: Bütirilkolinesteraz
BK	: Beyaz küre
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
Cr	: Kreatinin
ChE	: Kolinesteraz
CK	: Kreatin kinaz
DI	: Desilitre
Eq	: Equvalan
FSH	: Folikül stimülan hormon
GİS	: Gastro intestinal sistem
GKS	: Glasgow Koma Skalası
Gr	: Gram
Hb	: Hemoglobin
HCO₃	: Bikarbonat
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
ICU	: İntevsive Care Unit (Yoğun Bakım Ünitesi)
İv	: İntra venöz
K	: Potasyum
Kg	: Kilogram
KVS	: Kardiyo vasküler sistem
L	: Litre
LH	: Luteinizan hormon
maks	: Maksimum
mcg	: Mikrogram

mEq	: Miliequalan
min	: Minimum
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre Cıva
MgSO₄	: Magnezyum sülfat
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MV	: Mekanik ventilasyon
Na	: Sodyum
NO	: Nitrik oksit
NTE	: Neuropathy target esterase
O₂	: Oksijen
OB	: Organofosfat bileşikleri
OF	: Organofosfat
Ort	: Ortalama
OSS	: Otonom sinir sistemi
PAM	: Pralidoksim
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PChE	: Pseudokolinesteraz
PLT	: Platelet
PON	: Paraoksonaz
SaO₂	: Arteriyel Oksijen Satürasyonu
SD	: Standart Deviasyon
TDP	: Taze donmuş plazma
TSH	: Tyroid stimulan hormon
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tiroksin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organofosforlu insektisitler meyve, sebze ve diğer tarım ürünlerinin korunması amacıyla tüm dünyada 1970'lerden beri kullanılmaktadır. Ülkemiz dünyada tarımın yoğun olarak yapıldığı bir ülkedir ve bölgemizde ülke bazında tarım açısından yoğun bir yerdir. Dolayısıyla bu bölgede tarım ilaçları daha yoğun ancak bilinçsiz olarak kullanılmaktadır. Bu bilinçsiz kullanımdan dolayı birçok zehirlenme vakası meydana gelmektedir. Maruziyet veya inhalasyon yoluyla kazara zehirlenmeler olsa da genellikle ciddi zehirlenmeler intihar amaçlı alımdan sonra meydana gelmektedir (1,2).

Organofosfat zehirlenmesi şüphesinde tanı; anamneze, anlamlı klinik toksisite bulgularının varlığı ve laboratuvar kolinesteraz düzeylerine dayanır. Tedavi dekontaminasyon, absorpsiyonun engellenmesi, genel destek ve yoğun bakım solunum destek tedavilerinden oluşur. Atropin ve pralidoksim gibi oksimler organofosfat ile oluşan zehirlenmelerin tedavisinde kullanılır. Oksimler, defosforilasyon ve aktif bölgenin yeniden oluşumu ile AChE'yi tekrar etkin duruma getirirler (3,4).

Bu çalışmada 2006-2011 yılları arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavileri yapılan vakaların demografik, klinik, biyokimyasal, Glasgow koma ve APACHE II skorlarının retrospektif olarak incelenmesi ve mortalite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

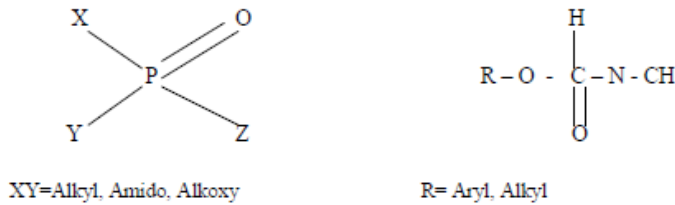
2.1. ORGANOFOSFAT BİLEŞİKLERİ

Böcek öldürücü kimyasal maddeler tarımsal faaliyetlerin fazla olduğu ülkelerde yaygın olarak kullanılır. Günümüzde kullanılan böcek öldürücü kimyasal maddeler organofosfatlı bileşikler, karbamatlar, organoklorinler ve pretrinler olmak üzere dört grupta toplanır. Organofosfat (OF) içeren böcek öldürücülerin en önemlileri Diazinon, Orthene, Malathion, Parathion ve Chlorpyrifos'tur. Bu maddeler ayrıca kimyasal savaş ajanı olarak da 2. Dünya Savaşı'ndan bu yana kullanılmaktadırlar.

Parathion gibi güçlü bileşikler öncelikle tarımda kullanılır. Coumaphos ve Trichlorfon gibi orta güçteki ürünler hayvan bakımında kullanılır. Diazinon ve Chlorpyrifos insanlarda nörotoksisiteye neden olduğu için kullanımı ev içinde yasaklanmıştır (5,6).

Taşıdıkları yan gruplara göre sınıflandırılan OB'nin bu yan grupları, toksisitelerinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir (6,7). Organofosfat bileşikleri genellikle fosforik asit ve fosfotiotik asid esterleri olup, genel kimyasal yapıları Şekil 1'de görülmektedir.

Tarım sektöründe sıklıkla kullanılan bileşiklerdir. Bu nedenle akut organofosfat zehirlenmeleri özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıktır. Zehirlenme bu kimyasalların üretim, taşınma ve kullanım alanlarında, evde kaza sonucu ve intihar amaçlı oluşabilir. Yaygın olarak kullanılan bu kimyasal maddelerin yiyeceklere bulaşması ile kitlesel zehirlenme olasılığı da vardır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde intihar amaçlı OB kullanımı önemli bir sorundur. OB'lerinin emilimi solunum yolundan, sindirim sisteminden, konjonktivadan, deriden ve mukozalardan olur (5).



2.1.1. Farmakoloji:

Nörotransmitter olan asetilkolin (ACh), sempatik ve parasempatik ganglionlar, iskelet kası nöromusküler bileşkeleri, parasempatik sinirlerin postganglionik uçları, ter bezlerine giden postganglionik sempatik lifler ve MSS'deki birçok sinir ucunda bulunur. Asetilkolinesteraz (AChE) ise ACh'i inaktif metabolitleri olan asetik asit ile koline yıkan ve

aktif enzimi rejenere ederek tekrar kullanımını sağlayan bir enzim olup, sinir sistemi, iskelet kası ve eritrosit membranında bulunur (7). Söz konusu enzimin substratı için bağlayıcı iki bölgesi vardır. AChE enziminin inhibitörü olan OB, AChE enzimi dışında kimotripsin, plazma psödokolinesteraz (PChE), plazma ve hepatik karboksiesteraz ve diğer nonspesifik proteazlar gibi karboksilik ester hidrolazlarının tümünü güçlü şekilde inhibe eder (8). OB zehirlenmesinde, AChE'nin aktif ucundaki serin aminoasidine fosfat radikallerinin kovalent bağ ile bağlanması sonucu inhibisyon gerçekleşir. Bu bileşikler enzimin aktif merkezi ile sadece esteratik noktada etkileşirler ve enzimin esteratik noktasına, doğal olan ACh yerine dialkilfosfat grubunu transfer ederler. Fosfor ile hidroksil arasında oluşan kovalent bağ, su ile çok yavaş bir şekilde koparılır. Diğer bir ifade ile hidrolizi yavaştır. Bu nedenle göreceli olarak AChE'nin geri dönüşsüz inhibitörü olarak ifade edilmektedir.

Aynı bağ hidroksilaminlerle (pralidoksim (PAM) gibi) çok daha çabuk kırılır ve enzim aktif hale geçer. Müdahale edilmeyen durumlarda sinaps ve kavşaklarda OB ile baskılanmış enzimin etkinliğinin yeniden başlaması, yeni sentez yolu ile olup, haftalar hatta aylarca süren zaman gerektirir. Transfer edilen dialkilfosfat grubundan bir alkil grubu ayrılarak geride monoalkilfosfat grubu bırakır ki yaşlanma olarak adlandırılan bu durumda, kovalent bağ güçlenir, hidroksilamin bileşikleri ile dahi kopması zor hale gelir ve "aging" olarak da adlandırılır (7).

Bir kısmı uçucu olan OB'nin, fazla uçucu olmayan ve çabuk parçalanmayanları tarımda kullanılmaktadır. Malation ilginç olarak insan ve diğer memelilerde, böceklerde olduğundan çok daha hızlı biyotransformasyona uğrayarak inaktif metabolitlerine dönüşür. Ciltten absorpsiyonu düşük olan malationun ölümcül dozu 1 g/kg gibi oldukça yüksek bir değerdir. Enzim inhibitör etkinliği düşük olan paration, molekülündeki kükürt yerine oksijen atomu getirilerek paraokson'a dönüştürülebilir ve belirgin etkinlik kazanır. En toksik olanları sinir gazları olarak da adlandırılan, uçuculuğu ve gravimetrik etki gücü en yüksek olan sıvı OB'dir. Ekotiofat suda çözünmesi ve sulu ortamda hidrolize dayanıklı olmasından dolayı diğerlerinden farklı olup, ilaç olarak kullanılmaktadır. Malation'un %1'lik preparatı da vücut bitine karşı kullanılabilen organofosfat türü bir ilaçtır. OB'nin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (6).

Tablo 1 OB'nin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflaması

Sınıf Ia Aşırı tehlikeli	Kimyasal özellik	Sınıf Ib. Çok tehlikeli
Chlorfenvinphos	Fosfat	azinphos-ethyl fosfonotiat
Coumaphos	Fosfotioat	azinphos-methyl fosfotioat
Demeton	Fosfotioat	bromophos-ethyl fosfotioat
Disulfoton	Fosfotioat	demeton-s-methyl fosfotioat
Ethoprophos	Fosfotioat	dichlorvos fosfat
Fenamiphos	Fosforamid	dicrotophos fosfat
Fensulphothion	Fosfotioat	fenthion fosfotioat
Fonophos	Fosfonotiat	isofenphos fosforamid
Leptophos	Fosfonotiat	methamidophos fosforamid
Mephosfolan	Fosforamid	methidathion fosfotioat
Mevinphos	Fosfat	monocrotophos fosfat
Parathion	Fosfotioat	omethoate fosfonotiat
Parathion-methyl	Fosfotioat	pirimphos-ethyl fosfotioat
Phorate	Fosfotioat	propetamphos fosforamid
Fosfolan	Fosfonoamidotiat	thiometon fosfotioat
Phosfamidon	Fosfat	triazophos fosfonat
Prothate	Fosfotioat	vamidothion fosfotioat
Sulfotep	Fosfotioat	
TEPP	Fosfat	
Terbufos	Fosfotioat	
Tricloronat	Fosfonotiat	
Sınıf II. Orta derecede tehlikeli		Sınıf III. Hafif tehlikeli
Chlorpyrifos	Fosfotioat	Acephate Fosforamidotiat
Diazinon	Fosfotioat	Bromophos Fosfotioat
Dichlofenthion	Fosfotioat	Malathion
Fosfotioat Dimethoate	Fosfotioat	Pirimiphos-methyl Fosfotioat
Ethion	Fosfotioat	Trichlorfon Fosfonat
Fenitrothion	Fosfotioat	
Phosmet	Fosfotioat	
Phoxim	Fosfonoamidotiat	
Profenofos	Fosfotioat	
Prothiofos	Fosfotioat	
Sulprofos	Fosfotioat	
Sınıf IV. Akut tehlike olasılığı yok		
Chlorphoxim	Fosfotioat	
Chlorpyrifos methyl	Fosfotioat	
Temephos	Fosfotioat	
Tetrachlorvinphos	Fosfat	

Vücuda giriş; alım yoluna bağlı olarak, ağızdan, inhalasyon, cilt, göz, saçlı deri, mukoza ve enjeksiyon yolu ile olabilmektedir. inhalasyon yolu ile sistemik dolaşıma geçiş bilinen en hızlı yoldur (9).

Cilt Emilimi yavaştır, ancak maruziyet uzadığında, ciddi zehirlenme belirtileri görülebilir. Ağızdan alımlarda yağda çözünme özelliği, sistemik etki süresinin belirlenmesinde önemlidir ve yağda çözünmeyen OB’nde genellikle ilk 12 saat içerisinde etkiler görülmeye başlarken, fention gibi yağda çözünen OB’nde ise bu süre içerisinde etkiler ortaya çıkmayabilir. Etkinin daha geç ortaya çıkmasının nedeni, yağda çözünen OB’nin etkisinin başlaması için, yağ dokusunda birikmesi ve daha sonra tekrar sistemik dolaşıma geçmesinin gerekmesidir (10).

OB alındıktan sonra vücutta hızla dağılıp yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte birikir. İnsanlarda ağız yolu ile alımdan 6 saat sonra, serumda zirve değere ulaşabildikleri gösterilmiştir (9). Yarı ömürleri dakikalar ile saatler arasında değişmekle birlikte, dokulardaki yeniden dağılıma bağlı olarak 48 güne kadar uzayabilir (11).

Başlıca plazma ve karaciğer endoplazmik retikulumunda bulunan A-esterazlar veya paraoksonazlar (PON) tarafından hidroliz yolu ile etkisizleştirilen OB, bazı sitokrom p-450 enzimlerince de hidrolize uğrarlar. Ayrıca bu enzimler bileşikteki P-F ve P-CN bağlarını da kırabilirler (9). PON enzimi, insan serumunda ilk kez 1961’de Uriel tarafından yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) immün presipitatlarının elektroferezini takiben saptanmıştır. insanda antioksidan sistemde rol oynayan ve HDL partikülü içinde bulunan enzim, aynı zamanda OB, aromatik karboksilik asit esterleri ve insektisitleri hidroliz etme yeteneğine de sahiptir. OB, etki alanına ulaşmadan önce PON enzimi ile hidrolize edilebilir. Bu etki dikkate alınırken PON genotipi polimorfizmi de göz önünde bulundurulmalıdır (12).

2.1.2. Etki Mekanizmaları:

OB ve karbamatlı ürünler sinir sisteminde AChE baskılarlar. AChE’in baskılanması MSS, otonom sinir sisteminde (OSS) ve kas-sinir kavşağında asetilkolinin birikimine yol açar. Başlangıçtaki aşırı uyarıyı MSS’de, otonomik ganglionlarda, parasempatik ve bazı sempatik sinir sonlarında ve somatik sinirlerde kolinerjik sinaptik iletim felci takip eder. Kolinerjik kriz denilen bu durum merkezi ve periferik klinik bulgularla sonuçlanır (13).

OB AChE’a kovalent bağ ile bağlanır. Geçici bir süre için OB’inin fosfat molekülü ile AChE arasında durgun fakat geri dönüşümlü bir bağ oluşur.

OB'inin fosfor molekülünden bir grup ayrıldığında OF-enzim arasındaki bağ geri dönüşümsüz hale gelir. Bu durum “yaşlanma” olarak adlandırılır.

Yaşlanma oluştuğunda kolinesteraz enzim aktivitesi kalıcı olarak bozulur. Yaşlanma zamanı organofosfatın özelliğine göre dakikalardan günlere kadar değişir. OB ile zehirlenme sonrasında en kısa süre içinde pralidoksimin verilmesi yaşlanmayı geri çevirebilir. Klinik bulguların gerilemesi ve doğal enzimatik işlevlerin geri dönmesi için yeni enzim yapılmalıdır (5,6).

2.1.3. Vücutta Dağılımı:

Çoğu OB yağda çözünürlüğü yüksek bileşiklerdir. Hızla vücut dokularına dağılırlar. Karaciğer ve böbrekte yüksek yoğunlukta birikirler. Yağda çözünürlüğü yüksek olanlar kan-beyin engelini kolaylıkla geçerler ve bu sebeple MSS'ne etkilidirler. Başlıca karaciğerde esteraz hidrolizi ve konjugasyon ile yıkılırlar. Malation ve Paration'un oksidatif ürünleri (malokson ve parakson) etkili şekilleridir. Hidroliz ile etkisiz ürünlere dönüşürler. OF'ların ve ürünlerinin vücuttan atılımı idrar, safra ve dışkı yolu ile olur (5,14).

2.2. KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular alınan ürüne, alınış yoluna ve alınan miktara bağlı olarak değişir (13) OF'lu bileşiklere maruziyeti takiben genellikle 30 dakika ile 3 saat içinde zehirlenme bulguları görülür (14). Ağız yolu ile ciddi miktarlardaki alımları takiben 5.dakikada belirtiler başlayabilir ve 15.dakikada ölüm gerçekleşebilirken, az miktardaki cilt maruziyeti hafif şikayetlere yol açabilir. Genelde görülen ise çoğu ilk 8 saatte olmak üzere, ilk 24 saatte hemen hemen vakaların tamamının semptomatik hale gelmesidir. Bununla birlikte yağda çözünürlüğü yüksek bileşikler yağ dokusundan tekrar salınarak tekrarlayan ya da geciken bulgulara sebep olurlar (15).

Malathion gibi OF'lar deri ve solunum yollarında bölgesel tahrişe sebep olur. Sistemik emilim bulguları olmadan hırıltılı solunum ve deride hasar meydana gelebilir. Kolinesteraz baskılanmasından bağımsız olarak nadiren dirençli hava yolu hastalığı yaptığı da bildirilmiştir (5).

Akut sistemik OF zehirlenmelerinde değişik derecelerde MSS, muskarinik, nikotinik ve somatik motor nöron bulguları oluşur. Solunum yolu ile alınmaları halinde başlangıç çok hızlıdır. Deriden emilim ise daha yavaştır. Fakat hasarlı deriden emilim daha çabuk olur. Ağız yolu ile fazla miktarda alınmalarında da bulgular dakikalar içinde başlar (16).

Tablo 2. OF'lu Bileşiklerin Değişik Organlarda Oluşturdukları Başlıca Belirtiler (17)

Etki yeri:	Belirtileri:
Bronşlar	Bronkokonstriksiyon, dispne, öksürük, bronşiyal sekresyonlarda artış
GİS	İştahsızlık, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, ishal, tenesmus, istem dışı defekasyon
Salgı bezleri	Terleme, aşırı tükürük salınımı
Pupilla	Miyozis
Siliyer organlar	Görme bozukluğu
Mesane	Sık idrar yapma
İskelet kası	Yorgunluk, bitkinlik, fasikülasyon, kramp, istem dışı hareket, paralizi, dispne ve apne
Sempatik gangliyon	Kan basıncında artma
MSS	Baş dönmesi, tinnitus, anksiyete, emosyonel labilite, halüsinasyon, uykusuzluk, sersemlik, ataksi, dizatri, Cheyne-Stokes solunumu, dispne, siyanoz, hipotansiyon, koma
Kardiyovasküler sistem	Bradikardi, kalp debisinde düşme, vazomotor paralizi, ani kalp durması

OF zehirlenmelerinde klinik belirtiler üç dönemde tariflenir; akut kolinerjik sendrom, ara sendrom ve gecikmiş polinöropati (6,16).

Akut kolinerjik sendrom; OF zehirlenmelerinde sinir reseptör alanında asetilkolinin birikimi sonucu oluşur. Klinik semptom ve bulgular muskarinik, nikotinik ve MSS bulgularıdır (Tablo 3) (5).

Tablo 3. OF'lu Böcek Öldürücülerle Zehirlenmelerde Görülen Belirti ve Bulgular (5)

Muskarinik Etkiler	Nikotinik Etkiler	Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Etkileri
Miyozis	Midriyazis	MSS baskılaması
Bradikardi	Taşikardi	Ajitasyon
Bronkospazm	Hipertansiyon	Dalgınlık
Bronş salgısında artış	Seyirmeler	Deliryum
Tükürükte artma	Kas krampları	Konvülsiyon
Göz yaşarması	Kas zayıflığı	Koma
Burun akıntısı	Solunum felci	
Terleme		
Kusma		
İshal		
İdrar kaçırma		

Asetilkolinin muskarinik alanda birikimi ile salgı artışı (bronkore, tükürük salgısında artış, terleme, gözyaşında artış), hava yollarında daralma (göğüste sıkışma, hırıltılı solunum), bradikardi, kusma, barsak hareketlerinde artış (batında gerginlik ve ağrı), miyozis ve bulanık görme oluşur. Muskarinik (parasempatomimetik) kolinoseptörler aracılığı ile görülen etkiler özellikle; kardiyovasküler sistem, gastrointestinal düz kaslar, göz kasları, dış salgı bezleri ve mesane üzerindedir. Farklı bileşiklerin, etki dereceleri ve etkiledikleri yerler değişebilir. KVS'ye etkilerine baktığımızda, simpatik ganglionların ve adrenal medullanın uyarılmasından dolayı doza bağlı olarak kan basıncını yükseltirler. Ciddi alımlardaki terminal dönem hariç kan basıncını belirgin olarak düşünmezler. İndirekt muskarinik etki ve parasempatik ganglionları uyarma sonucu bradikardi oluştururlar (18). Gastrointestinal sistem (GİS) üzerinde, mide ve barsakların düz kaslarını kasarak

etki gösterirler. Barsakta pasaj süresini kısaltırlar, yüksek dozlarda; barsak seslerinde artma, kusma, yellenme, defekasyon gibi motorik etkilere neden olurlar. Düşük dozlardaki sistemik alımlarda, göz üzerinde bariz etkileri görülmeyebilirken, yüksek doz ve göze lokal uygulamalarda göz etkileri ortaya çıkar. İrisin sirküler kasını kasarak miyozise neden olurlar (akomodasyon spazmı).

Lokal uygulamalar konjonktiva kanallarında vazodilatasyon ile göz kızarmasına neden olur (12). Tükürük bezleri ve diğer gastrointestinal bezler üzerinde salgı artışına yol açarlar (hipersalivasyon). Burun ve solunum yolları mukozası üzerindeki etkileri sonucu rinore, bronkospazm ve hatta akciğer ödemine neden olabilirler. Burun mukozası bezleri OB'ne oldukça duyarlı olup, ayrıca ter bezleri ve gözyaşı bezleri salgılarını da artırır (lakrimasyon). Mesanenin çeper kasını kasarken, trigon kası ve sfinkter tonusunu düşürürler. İstek dışı miksiyona neden olabilirler (19). Cilt damarlarında vazodilatasyon yapmaları nedeniyle cilt ısını artırarak sıcaklık hissine yol açarlar. Parasempatometik ajanların vazodilatatör etkileri; direkt damar düz kasına etkiden ziyade, damar endotel hücrelerinin membranındaki muskarinik reseptörlerin uyarılması sonucu olup, bu etkide nitrik oksit (NO) rol almaktadır. Endotel-kaynaklı gevşetici faktör olarak da adlandırılan NO, düz kaslarda guanilat siklazı aktive ederek düz kasta gevşemeye neden olur (18) ve SLUDGE (salivation, lacrimation, urinary incontinance, diarrhea, gastrointestinal distress, emesis) veya DUMBELS (defecation, urination, miosis, bradycardia, bronchospasm, emesis, lacrimation, salivation) bu belirtileri hatırlatıcı kısaltmalardır.

Nikotinik alandaki asetilkolin artışının etkileri (örneğin kas sinir kavşağında) depolarizasyon bloğuna bağlı kaslarda seyirme ve felçlik oluşur. Nikotinik reseptörler ile görülen etkilerin başlıcaları; fasikülasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve paralizi olup, bazen solunum kasları ve diyaframa paralizisi de gelişebilir. Sempatik ganglion etkilenmesi sonucu görülen solgunluk, taşikardi ve kan basıncı artışı da nikotinik etki sonucudur. Taşikardi ve bradikardi etkilerinin ayrı ayrı görülebilir olması, genellikle gözden kaçabilmektedir. OB ile oluşan zehirlenmelerde sadece bradikardik etki ön plana çıkarılarak, taşikardik etki gözardı edilebilmektedir (19,20).

OB'nin santral etkilerinin çoğu beyindeki muskarinik sinapsların uyarılması sonucudur. Kan beyin bariyerini aşabilen bu bileşikler, beyin sapını aktive ederek solunumu uyarırlar. Vazomotor merkezi uyarmaları sonucu da kan basıncının artmasına katkı sağlarlar (18).

Deney hayvanlarında korteksin elektrik etkinliğini artırırken, insanda, baş dönmesi, gerginlik, anksiyete, huzursuzluk, emosyonel labilite, hayal kurma, uykusuzluk, kabus, baş ağrısı, tremor, psikoz, dizartri, apati, depresyon, yoğunlaşma güçlüğü, konfüzyon, ataksi, genel güçsüzlük, reflekslerin kaybolduğu koma, Cheyne-Stokes solunumu ve konvülziyon gibi birçok belirtiyeye yol açabilirler (21). AChE'nin beyinde baskılanması baş ağrısı, uyuyamama, baş dönmesi, konfüzyon, uykuya meyile yol açar. Şiddetli olgularda konuşma bozukluğu, bilinç bozukluğu ve solunum baskılanması oluşur. Ölüm başlangıçtaki kolinerjik dönem esnasında kalp, solunum ve beyindeki

etkilere bağılı olur. Kolinerjik dönem genellikle 24-48 saat sürer ve yoğun bakım biriminde tedavi gerektirir (16).

Zehirlenmeyi takiben en sık oluşan kalp bulguları kan basıncında düşme ve kalp atımının azalmasıdır. Nikotinik reseptör uyarısına bağılı olarak hastalarda nadiren kalp hızında artma ve kan basıncında yükselme olur. Kalp bulguları sıklıkla ciddi sorunların ve ölümün sebebidir. Elektrokardiyografik bulgular uzamış Q-T aralığı, ST segment yüksekliği, T dalga çöküklüğü ve PR süresinde uzamadır. Sinüs bradikardisi, ventriküler ekstrasistol, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi anormal ritimlerde olabilir (14).

OF'lu bileşiklerin ağızdan alımı sonrasında kusma, karın ağrısı, ishal gibi gastroenterite benzer bulgular oluşur (14). OF zehirlenmelerinde akut pankreatit nadiren de olsa oluşabilir. Akut pankreatitin erken tanı ve uygun tedavisi iyileşme ile sonuçlanır (22). Bir çalışmada OF zehirlenmelerinde erken serum amilaz yüksekliğinin sonradan ortaya çıkacak solunum yetmezliğinin ön belirtisi olabileceği öne sürülmüştür (23).

OF'lar parotit oluşturabilir, özellikle OF zehirlenmesi olan ve serum lipaz yüksekliği olmadan hiperamilazeminin olduğu olgularda parotitis düşünülmelidir (24).

Deneyisel hayvan çalışmalarında gebelik sırasında OF ile zehirlenme doğum öncesi ve doğum sonrası ölüme, omurga bozukluğuna, uzuv bozukluğuna, parmak fazlalığına, barsak fıtığı, yarı damak ve hidroüreter gibi doğumsal bozukluklara sebep olduğu gösterilmiştir (16).

Akut OF zehirlenmesinde glikoz metabolizmasında ve plazma adrenokortikotropik hormonun (ACTH) diüurnal ritminde değişiklik oluşabilir.

Nonketotik hiperglisemi ve glikozüri gözlenebilir. Sıçanlara Malathion verilmesi sonrası serum Tri-iyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4) seviyesinde önemli azalma ve Tyroid stimulan hormon (TSH) artışı gözlenmiştir (16). OF'lu bileşiklerin endokrin sistemde özellikle hipofiz hormonları üzerindeki etkilerini saptamak için yapılan bir çalışmada OF zehirlenmesinde Prolaktin, ACTH, Kortizol ve Folikül Stimulan Hormon (FSH) seviyesinin etkilendiği, Luteinizan Hormon (LH) seviyesinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. OF zehirlenmelerinde ayrıca "hasta ötiroid sendromu" oluşabileceği bulunmuştur. Bu durum OF'ların direk etkisine, asetilkolinin etkisine ve zehirlenmenin sebep olduğu strese bağılı olabilir (25). Memeli hayvanlarda yapılan bir çalışmada organofosfatlardan Diazinon'un lipid metabolizması ile etkileştiği gösterilmiştir (26). Zehirlenme takibinde bazı hastalarda potasyum düşüklüğü gözlenmiştir (16).

Akut OF zehirlenmesinde solunum bulguları, burun akıntısı, bronkospazm ve laringeal spazmdır. Bu durumlar OF'ların muskarinik reseptörler üzerindeki etkisine bağılı oluşur ve hava yolu tıkanıklığına yol açar. Nikotinik uyarı ile dil ve farenks kas güçsüzlüğü üst hava yolu tıkanıklığına neden olur. Diyafram kasında felçlik oluşur. MSS uyarısı santral solunum baskılanması ile sonuçlanır.

Akut OF zehirlenmesi akut akciğer ödemi ve erişkin solunum sıkıntısı sendromuna yol açabilir. Daha sonra akciğer enfeksiyonları, pnömotoraks ve astım gelişimi bildirilmiştir (27).

"Ara Sendrom" (AS); ilk kez Wadia ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu sendrom zehirlenmeden 24-96 saat sonra oluşur. Akut kolinerjik krizin iyileşmesini takiben ve gecikmiş nöropatinin başlangıcından önce bazı hastalarda kas felci gelişir (14). Bu sendrom mekanik ventilasyondan ayrılan hastaların yaklaşık %10-40'ında görülmektedir. Yayınlanan bir çalışmada olguların %19'unda AS olduğu bildirilmiştir (28). Bu sendrom solunum kaslarının yorgunluğu ile birlikte solunum fonksiyonunun azalması veya kaybını ifade eder. Özellikle lipofilik özelliği yüksek bileşiklere bağlı görülmektedir. Eğer hemen ölüme yol açmaz ise birkaç gün içerisinde gerileme görülebilir. Sendromun nedenleri tartışmalıdır. Ancak bazı faktörler suçlanmaktadır (28,29,30):

1. Ağır olgularda dolaşan oksonlara bağlı uzamış inhibisyon,
2. Oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi,
3. Uzamış nikotinik uyarının neden olduğu fonksiyonel paralizi,
4. Yetersiz oksim tedavisi.

AS; Parathion, Metilparathion, Diazinon, Malathion, Fenthion, Monocrotophos, Dimethoate ve Methamidophos ile sık oluşur. Bu sendromun oluşumunda yağda çözünen OF'ların yağ dokusundan yeniden salınması sorumlu tutulmaktadır. AS'ın yetersiz oksim tedavisinden kaynaklandığını gösteren bildiriler vardır. Son bildirilen olgular bu kuramı desteklemektedir (31). Bu sendromun esas bulgusu boyun fleksör ve proksimal ekstremitte kaslarını etkileyen kas güçsüzlüğüdür. Bu hastalar boyun fleksör kaslarındaki bariz güçsüzlüğe bağlı olarak başlarını yastıktan kaldıramazlar. Kafa sinirlerinden çoğunlukla göz kaslarını uyan sinirler ve daha az olarak 7 ve 10. sinirler etkilenir (14). Bu hastalarda yardımcı solunum kaslarının kullanımının ardından hızla solunum zorluğu oluşur ve tedavi edilmez ise solunum yetmezliğine bağlı olarak bilinç bozukluğunu takiben hızla ölüm olur (16). Elektromyografik çalışmalar kas sinir kavşağında hasar olduğunu göstermiştir. Seçici olarak proksimal ekstremitte kaslarının, solunum kaslarının ve kafa sinirleri ile uyarılan kasların tutulumun nedeni tam olarak bilinmiyor. Tam iyileşme yeterli solunum desteği ile 421 gün içinde olur (27). AS tedavisinde atropinin ve pralidoksimin etkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar olmamasına rağmen AS seyrinde gelişen kolinerjik bulguların tedavisinde bu ilaçlar kullanılmaktadır (31).

OF'ların neden olduğu gecikmiş polinöropati; insanlarda nispeten nadir görülen nöro-dejeneratif bozukluktur. Omuriliğin inen ve çıkan yolunda ve periferik sinirlerin duyu ve motor aksonlarının uç bölgelerinde işlev kaybı vardır (32). Gecikmiş polinöropati (OPIDN-Organophosphate Induced Delayed Polyneuropathy), triortocresilfosfat gibi zayıf etkili bileşiklerle olan zehirlenmeleri takiben, myelin kılıfta bulunan neuropathy target esterase (NTE) olarak isimlendirilen bir enzimin

fosforilasyonu ile ilişkilendirilmektedir. NTE yüksek katalitik aktivite ile membran proteinine bağlıdır, fakat fizyolojik işlevi bilinmemektedir. NTE'nin katalitik etkisi sağlıklı sinir aksonlarında gerekli değildir (27). OF'larla temastan sonraki 14-28 gün içinde oluşur ve periferik kas güçsüzlüğüne bağlı sakatlığa sebep olur. Periferik kas güçsüzlüğü iki taraflıdır ve duyu bozukluğu da olabilir. Duyu bozukluğu motor bozukluktan daha hafiftir (16). Bacak kaslarında keskin kramp benzeri ağrı, el ve ayaklarda seyirme, uyuşukluk ve karıncalanma erken sinir sistemi bulgularıdır.

Ağrı ve kas güçsüzlüğü hızla yayılır, hastalar çalışamaz ve kendi dengelerini koruyamaz hale gelir. Derin tendon refleksleri baskılanır. Üst ekstremitelerde benzer biçimde birkaç gün sonra etkilenir. Fizik muayenede baskın olarak motor polinöropatiye bağlı gevşek felçlik ve distal kaslarda güçsüzlük görülür. Bulgular şiddetli olgularda kuadriplejiye kadar değişir. Bazı işlevler zamanla iyileşebilir fakat piramidal ve merkezi nörolojik tutulumun çoğu kalıcıdır (22).

Yoğun OF teması sonrası polinöropati gelişen olguların postmortem yapılan histopatolojik çalışmalarında lumbal seviyede kortikospinal yolakta ve servikal seviyede fasikülüs grasiliste değişiklik ve periferik sinirlerin miyelin kılıflarını etkileyen walleriyen dejenerasyon tanımlanmıştır. Elektromiyografik bulgular kısmi denervasyon, motor dalga ve iletim hızında azalma göstermiştir (32).

İnsan ve kuş dokularında NTE hem sinir hem de lenfosit, trombosit ve eritrosit gibi dokularda vardır. Nörotoksik OF temasından 24 saat sonra lenfositlerde NTE'nin baskılanması daha sonra gelişecek olan polinöropatiyi önceden gösterebilir ve OF temasını belirlemek için bakılabilir. Kırmızı kan hücrelerinde asetilkolinesterazın rolü bilinmediği gibi kanda NTE'nin fizyolojik rolü bilinmemektedir. Akut OF zehirlenmesinin belirlenmiş tedavisinde kullanılan atropin ve oksimlerin kuş beyrinde Diisopropylfluorophosphate tarafından baskılanan NTE'nin yaşlanmasını geciktirdiği gösterilmiştir (32).

Dirençli ataksi, Korea, Parkinson hastalığı, Bell felci ve Guillain-Bare Sendromu OF zehirlenmelerinin gecikmiş nörotoksik bulguları olarak görülmektedir. Şizofrenik ve psikotik bozukluk, endişe, alınganlık, uyuyamama, titreme, çökkünlük ve nöbet geriye dönük olgu çalışmalarında bildirilmiştir. OF zehirlenmesinin olduğu iki olgu çalışmasında hastalarda kavrama yeteneğinde (dil, hafıza, soyut düşünme), algı ve yoğunlaşmada önemli farkların olduğu bildirilmiştir (27).

Ayrıca, rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. OF'lar kas yıkımına çok nadir neden olur. **Monocrotophos** ile zehirlenen ve kas yıkımı sonucu akut böbrek yetmezliği gelişen iki olgu bildirilmiştir (33). **Metasystox** ile zehirlenen ve tedavinin 3. haftasında kas yıkımı (CK: 66.300 U/L) sonucu akut böbrek yetmezliği gelişen ve hemodializ ihtiyacı olan ve **Fenitrothion** ile zehirlenen ve kas yıkımı gelişen (CK: 47.762IU/L), sodyum bikarbonat ve sıvı tedavisi ile akut böbrek yetmezliği engellenen birer olgu bildirilmiştir (34, 35).

OF bileşikleri ile zehirlenmelerde ölüm sebebi genellikle muskarinik semptomlar olmakla beraber solunum kaslarını etkileyebileceği için, kas nekrozu da dikkate alınmalıdır. OF zehirlenmesi olan bazı olguların otopsilerinde diyafram ve interkostal kaslarda nekroz gösterilmiştir. OF'ların oluşturduğu kas lifi nekrozunun mekanizması ve derecesi tam olarak bilinmemektedir (36).

Bright ve arkadaşları Sarin gazı ile zehirlenmiş farelerin kas liflerinde kas sinir bileşkesine bitişik kalsiyum iyonu gözlemişler ve kalsiyum birikiminin kas lif nekrozunda rol oynadığını belirttiler (37).

2.3. ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE TANI KOYDURUCU TESTLER VE LABORATUVAR BULGULARI:

OF zehirlenmesinde tanı; hikaye ve özgün klinik bulguların birlikteliği ile konur. Zehirlenme belirtileri OF'un solunumda ve kusmukta keskin sarımsak benzeri kokusu, miyozis, bradikardi, kas seyirmeleri, tükürük salgısında artış, solunum yolu salgılarında artış ve gözyaşında artıştır. Bazı hastalarda taşikardi, hipertansiyon ve midriazis gibi nikotinik etkiler var olabilir. İdrar, mide içeriği, cilt ve giysilerin organofosfat ve ürünleri açısından incelenmesi yararlı olacaktır (14).

Laboratuvar testi olarak kullanılabilecek en güvenilir test, dokularda OB ve metabolitlerinin ölçülmesi olmakla birlikte, erken sonuç alınabilecek bir test özelliği taşımamaktadır. Ayrıca her laboratuvarda yapılamaması ve OB'nin birçoğunun toksik düzeylerinin bilinmemesi bu testin dezavantajlarıdır. Sinir dokusunda AChE enzim seviyesinin ölçümü diğer bir test olup, MSS veya sinir doku biyopsisi gerektiren oldukça invazif ve pratik olmayan bir yöntemdir. Ayrıca kişinin bazal AChE seviyesinin bilinmesini de gerektirir (7). Günlük pratikte ise, plazma ve eritrositlerdeki kolinesteraz enzim aktivitesinin ölçülmesi uygulanan tanı yöntemidir. Eritrosit kolinesterazı, gerçek kolinesteraz yani AChE olup, sinir dokusu ve iskelet kasında da bulunduğu için, periferik dokular, kas ve beyindeki AChE enzim aktivitesini de gösterir. Dolayısıyla AChE seviyesi, bir plazma kolinesterazı olan psödokolinesterazın serum düzeyinden daha geçerli bir parametredir.

Karaciğer tarafından sentezlenen, plazma, kalp ve beyinde bulunan ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen plazma PChE, bütirilkolinesteraz (BChE) veya benzoyilkolinesteraz olarak da adlandırılmaktadır (7). AChE ölçümleri sinaptik aralıktaki kolinesteraz baskılanmasını daha iyi gösterir (5). Ciddi alımlardan sonra, serum PChE aktivitesi hızla düşer ve ilk semptomların ortaya çıkması ile enzim seviyesinde ortalama %40-50'lik bir azalma olur. Belirgin nöromusküler etkilerin varlığında, enzimde %80'lik bir azalma söz konusu olabilmektedir (28). Bazı OB (diazinon), plazma PChE'i, AChE'ından daha fazla inhibe ederken, parathion ve sinir gazları gibi bileşikler ise AChE'i daha fazla inhibe ederler (38). Enzim aktivitelerinin değerlendirilmesinde, tek bir değer ile karar verilmemelidir. Diğer bir ifade ile tanı, tedavi planı ve prognoz açısından seri AChE ölçümleri yapılmalıdır. Tekrarlayan maruziyet ya da yeniden dağılımın varlığı bu şekilde anlaşılabilir (39).

Plazma PChE enzimi karaciğerde sentezlenen bir protein olduğundan, malnütrisyon, ciddi yanık, miksödem, kollajen doku hastalıkları, hepatit, siroz, karaciğerin tümoral hadiseleri, hemodiyaliz ve gebelik gibi durumlarda aktivitesi azalabilecektir. Süksinilkolin, siklofosfamid, monoamin oksidaz inhibitörleri, lidokain, prostigmin, fizostigmin gibi alkaloidler (yapılarında kuarternar azot ve kolin içerirler), morfin, kinin, kinidin, tersiyer aminler, fenotiazin, pirofosfat, safra tuzları, sitrat, florid, borat gibi ilaçlar da benzer etki gösterebilirler. AChE düzeyi OB'nin etkisi ile baskılanırken, diğer taraftan dolaşımdaki eritrosit ömrünün kısaldığı, pernisyöz anemi, orak hücre hastalığı, talasemi gibi hemoglobinopatilerde de beklenenden daha düşük bir seviyede olabilir. Yine antimalaryal tedavide bir miktar enzim inhibisyonu gelişebilmektedir (9,20). Fizyolojik olarak PChE gebelik, ergenlik, yenidoğan ve küçük çocuklarda düşük olabilir. Ayrıca PChE enziminin kalıtsal eksikliği söz konusu olabilir (5).

Eritrosit membranında proteolitik enzimlerle yapılan çalışmalarda AChE ya da onun aktif bölgelerinin insanda eritrositin yüzeyine yerleştiği, eritrosit membranının %2'sinin aktif AChE olduğu gösterilmiştir. İnsanda AChE aktivitesi eritrositlerde en yüksek, trombositlerde ise en düşük düzeydedir. Ayrıca yapılan araştırmalarda memeliler arasında eritrosit AChE aktivitesinin insanda en yüksek olduğu görülmüştür (40,41).

AChE'nin aktivitesinin azaldığını görmek klinik olarak iki yönden önemlidir. Birincisi alınan toksik maddenin antikolinesteraz etkili bileşik olduğunu doğrular, diğeri ise inhibisyonun derecesi hakkında fikir verir (12). Ancak vakaların neredeyse tamamında kişinin bazal AChE düzeyini bilmek imkansız olduğundan, sadece referans kabul edilen değerden ne oranda saptığı, bize fikir verecektir. İnhibisyondan sonra plazma PChE seviyesinin 4-6 hafta içerisinde normal seviyesine çıkması beklenirken, AChE (EChE) ise 5-7 haftada normal düzeyine döner. Plazma PChE enziminin yeniden aktivitesini kazanması en erken 7-10 gün içinde gelişebilir (%25-30) ve tedavi verilmeyen etkilenmelerde AChE aktivitesi yaklaşık olarak günlük %1 artış gösterir (7). Klinik olarak OB ile olan bir zehirlenmeden şüphelenilirse, tedaviden tanıya gitmekte mümkün olabilir. Verilen atropin ve/veya PAM yanıtın izlenmesinde (eğer OB ile oluşmuş bir zehirlenme ise) dramatik bir cevap olabileceği gibi, kısmi bir semptomatik iyileşme de görülebilir. Yetişkin bir hastada test dozu olarak verilen 1-5 mg i.v. atropinin (çocuklarda 0.05 mg/kg atropinin) sistemik antikolinerjik etki yapmaması (midriyazis, taşikardi gibi) OB ile oluşmuş bir zehirlenmeyi düşündürürken, bu yanıtın düşük atropin dozlarında ortaya çıkması durumunda ise OB ile zehirlenme ihtimali azalmış demektir (9). Zehirlenmenin OB ile oluştuğuna dair anamnez kesin olarak alınamıyorsa, klinik bulguların tek başına değerlendirilmesi ile tanı koymak güçleşecektir ve zehirlenmeler içerisinde ayırıcı tanı yapılması önem kazanacaktır. Örnek olarak myozisin eşlik ettiği koma tablosunda gelmiş bir hasta için hipoglisemi veya opiat zehirlenmesi (dekstroz ve naloksana cevabın olmamasıyla dışlanabilir) yanında meprobamat, fenotiyazinler ve klonidinin aşırı dozda alımı da düşünülmelidir. Muskarinik belirtiler içeren mantar zehirlenmeleri, nikotinik semptomların (özellikle kas fasikülasyonlarının) olmamasıyla

ayrılabilir. Yine nikotin zehirlenmesi de (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, tükürük artışı, fasikülasyon v.b.) kolinerjik krize neden olabilir, ancak bu zehirlenmeye hemen daima midriyazis eşlik edecektir. Diğer bir ifade ile MSS semptomları (karbonmonoksit zehirlenmesi, miksödem koması, diyabetik ketoasidoz, sepsis, menenjit, ensefalit, postiktal dönem, Reye sendromu, travma, inme, v.s.) muskarinik semptomlar (astım, KOAH alevlenmesi, akciğer ödemi, kardiyak bradikardiler, v.s.) ve nikotinik semptomların (çizgili kas hastalıkları, respiratuvar yetmezlik, semptomimetik etkili ajan alımı v.s.) sadece OB ile zehirlenmede görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır (5).

2.4. ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE TEDAVİ:

OF ile zehirlenme tedavisinde semptomatik ve destekleyici tedavi ile OF bileşiklerinin emiliminin engellenmesi ve atılımının artırılması, anti-kolinerjik ilaçlarla anti-muskarinik tedavi, pyridinium oksimler ile asetilkolinesterazın yenilenmesi ve anti nikotinik tedavinin sağlanması amaçlanır (27).

OF ile daha fazla temasın önlenmesi için hasta çevreden uzaklaştırılır ve giysileri çıkartılır. Deriden emilimi önlemek için etanol içeren sabun ve bol su ile cilt OF bileşiklerinden arındırılır (5). OF alımının ilk 30 dakikası içinde midenin yıkanması çok etkilidir. Aktif kömürün ağızdan veya nazogastrik tüpten verilmesi OF emilimini azaltır. İpeka şurubu gibi kusturuculardan hava güvenliği olmayan olgularda kaçınılmalıdır. Mannitol gibi katartikler emilmemiş OF'ların bağırsaklardan atılımını artırır (27). OF zehirlenmelerinde solunum yetmezliği ve hipoksemi, beraberinde koma, nöbet, iskelet kasında nikotinik etki sonucu güçsüzlük ve felçlik, kalp-damar ve solunum sisteminde artmış muskarinik etki sonucu bronkospazm, bronkore, aspirasyon, bradikardi ve hipotansiyon sebebiyle erken ölüm görülür. Başlangıç tedavisi yeterli solunum yolu ve havalanmanın sağlanmasıdır ve artmış muskarinik etkiyi geri çevirmektir. Hipoksiye bağlı oluşmayan nöbet benzodiazepin ve barbitürat ile tedavi edilir. Hastanın güvenli hava yolunun sürdürülmesi için erken entübasyon ve pozitif basınçlı solunum desteği, önemli kas güçsüzlüğü olanlarda ve zehirlenme sonucu bol salgısı olan hastalarda en iyi yöntemdir. Yalnız bunlarda non depolarizan nöromusküler blokörler kullanılabilir. Süksinilkolin gibi depolarizan ajanların düşük PChE aktivitesinde metabolizması uzayacak, sonuçta etkisi 24 saat ya da daha fazla sürecektir (31).

Tedavide ikinci öncelik artmış muskarinik aktiviteyi kontrol altına almaktır. Atropin sülfat muskarinik reseptörlerde asetilkolinin yarışmalı antagonistidir. Artmış salgı, miyozis, bronkospazm, kusma, ishal, terleme ve idrar kaçırmayı geri çevirir. Atropin sadece postsinaptik muskarinik reseptörde etkili, nikotinik reseptörlerde etkili değildir. Kas güçsüzlüğü, felçlik ve kolinesterazı yenileyici etkisi yoktur (31).

Atropin bir belladon alkaloididir. Solanacees familyasından atropa belladonna ve datura stramonium (şeytan elması) yüksek miktarlarda L-hiyosiamin içermektedir. Bu alkaloid dl-hiyosiamine yani atropine dönüşmektedir. Atropin ve Skopolamin tersiyer amin yapısındadırlar.

Antimuskarinik ilaçlardan tersiyer amin yapısında olanlar gastrointestinal yoldan iyi emilirler ve MSS'ye kolayca geçerler. Antimuskarinik ilaçlar asetilkolinin gözde oluşturduğu etkileri tersine çevirirler. Siliyer kaslarda gevşeme yaparak midriyazis ve akomodasyon felcine neden olur.

Siklopleji oluşması ile yakını görme bozulur. Midriyatik etki sonucu, iris dokusunda birikim aköz hümanın akışını bozabilmekte, dolayısı ile göz içi basıncın artmasına neden olabilmektedir (42). Karaciğerde yarıya yakını esterazlar tarafından hidrolize edilir, geri kalanı idrarla değişmeden atılır. Taşikardi, midriyazis, deri kuruluğu, kızarıklık, ısı artışı, hava yollarının salgılarını baskılayıcı etkileri vardır. Hipoksi ve miyokard iskemisi varlığında atropin ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu içeren kalp ritim bozukluğuna sebep olabilir. Atropin kan beyin bariyerini geçerek MSS'de serum seviyesinin % 23'üne ulaşır ve MSS de sanrı, deliryum ve koma oluşturur. Solunum merkezini baskılar. MSS tutulumu yoksa glikopirolat atropin yerine verilebilir. Atropin için tedavinin etkili olduğunu gösteren bulgu hava yolu salgılarının ortadan kalkmasıdır. Taşikardi atropin tedavisi için sorun değildir ve hipoksiye ya da uyarıya bağlıdır (31). Atropinizasyon oluştuktan sonra etkisini sürdürmek için uygun dozlarda atropine devam etmek gerekir. Ağır vakalarda yüzlerce miligram atropine ihtiyaç vardır. Erişkinlerde venöz yoldan 1-5 mg, çocuklarda 0,05 mg/kg doz ile başlanır, atropinizasyon oluşana kadar 5-10 dakikada bir tekrarlanır veya infüzyon şeklinde verilir. Atropinize hastada deri ve mukoz membranlarda kuruma, barsak seslerinde azalma veya yokluk, taşikardi, salgılarda azalma ve midriyazis oluşur (31). Dikkat edilmesi gereken bir nokta da pupiller dilatasyon gelişmesi durumunda tedavinin sonlandırılmaması ve bunun tedaviye erken dönem cevabı olduğunun bilinmesidir (43). Atropin tedavisi tam iyileşme oluncaya kadar sürmelidir (11).

Diğer antimuskarinik ilaçlar glikopirolat ve skopolamindir. Glikopirolat; periferik etkileri atropin kadar güçlüdür. Ancak kan-beyin bariyerini geçişi iyi olmadığı için merkezi sinir sistemi etkileri için uygun değildir. Oral, intravenöz veya intramüsküler kullanılabilir. Muskarinik etkiler ortaya çıkıncaya kadar her 10-15 dakikada bir 1 mg bolus olarak verilebilir (11,44).

Skopolamin; santral ve periferik etkilere sahip bir antimuskarinik ajandır. Kan-beyin bariyerini geçişi iyidir. MSS bulguları olanlarda kullanılmalıdır. Tek dozu 0.25 mg olarak hastaneye gelişte yapılır (44).

2.4.1. Organofosfat Zehirlenmesinde Oksim Tedavisi:

AChE insan vücudunda bulunan çok önemli bir enzimdir. AChE kolinergik sinir aralıklarında asetilkolini, hidroliz ile parçalayarak uyarı iletimini sonlandırır. OF'lar AChE'ın aktif bölgesindeki serin aminoasidinin hidroksil grubuna kovalent bağ ile bağlanarak AChE'ı baskılar. AChE'ın oksijen molekülü ile OF'un fosfat molekülü arasındaki kimyasal bağ çok güçlüdür. Enzimin fosfat molekülünden ayrılarak kendiliğinden tekrar etkin hale gelmesi oldukça yavaştır. Bu nedenle OF'lar irreversibl inhibitörler olarak adlandırılır. Bazı güçlü nükleofilik ilaçlar AChE'nin defosforilasyonu ile tekrar etkin hale gelmesini hızlandırırlar. Bu ilaçlar OF ile baskılanmış AChE'nin yenileyicileri olarak

bilinirler. Fosfat molekülüne bağlı alkil grubunun biri ayrıldığında AChE-OF arasında geri dönüşümsüz bağ oluşur. Bu olay "yaşlanma" olarak adlandırılır (45). Yenileyiciler olarak bilinen Oksimler, AChE-OF kompleks haline geldiğinde etkisizdir, yaşlanma oluşmadan zehirlenmenin ilk 24-36 saati içinde verilmelidir (27).

OF zehirlenme tedavisinde ilk kez 1956'da Hiraki ve arkadaşları oksimleri kullanmıştır (27). Oksimler, aldoksim ve buna bağlı kuaternar nitrojen grubu içeren bileşiklerdir. Kuaternar nitrojen grubu, baskılanmış AChE yenilenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Pralidoksim (2-hydroxyiminomethyl-1-methylpyridinium iodide) tek kuaternar nitrojen grubu içerirken, Obidoksim, Trimedoksim birbirine karbon zinciri ile bağlı iki kuaternar nitrojen grubu içerir. Tek kuaternar nitrojen grubu içeren bileşiklerle karşılaştırıldığında iki kuaternar nitrojen grubu içeren bileşiklerin OF ile baskılanmış AChE'a ilgisi daha fazladır (45). Pralidoksim (2-pyridine aldoxime, 2-PAM), Obidoksim, HI-6, Trimedoksim (TMB-6) deneysel insan çalışmalarında incelenmiş oksimlerdir ve bunlardan ilk ikisi tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Pralidoksim bugün en sık kullanılan oksimdir (27).

Pralidoksim üç şekilde etki gösterir:

1. Aktif alandan fosforil grubunu ayırarak AChE'ı tekrar etkin hale getirir (Şekil 2).
2. Serbest OF moleküllerini bağlar.
3. Normal dozlarda antikolinerjik etki gösterir



ŞEKİL 2 Oksim Uygulanması ile Enzim Reaktivasyonu (9)

Pralidoksimin etkisi nöromusküler kavşakta belirgindir. OF zehirlenmesine bağlı muskarinik bulguları geri çevirmede etkisizdir (11). Kuaternar amonyum bileşimindeki yapısı kan-beyin geçişini engeller. Pralidoksimin neden olduğu nöbet, bilinç durumunda bozulma olan olgular bildirilmiştir (31). Yan etkileri düşük dozlarda azdır. Hızlı verilmesi AChE'ı geçici olarak baskılar ve hafif kolinerjik etkiler oluşturur, kas-sinir kavşağında blokaj ve merkezi solunum baskılanması yapar (11). Pralidoksim verilmesi sırasında hipertansiyon, baş ağrısı, görme bozukluğu (bulanık görme, çift görme, akomodasyonda bozulma), mide-barsak rahatsızlığı ve kas içine verildiğinde ağrı olur. Geçici lenfositoz ve aminotransferazlarda yükselme bildirilmiştir. Elektrokardiyografik değişiklikler olarak P-R aralığında uzama, T dalga sivrilmesi olur. Pralidoksimin teratojenik ve mutajenik olmadığı hayvan ve laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir (27). Barsaklardan uzamış emilim ve yağ dokusundan yeniden dağılım nedeni ile OF kanda 48 güne kadar ölçülebilir. Bu nedenle alımdan günler veya haftalar sonra hastalarda AChE baskılanması ile ilgili bulgular oluşur. Bu tip olgularda pralidoksimin

geç verilmesinden sonra kolinerjik bulgulara, güçsüzlük ve felçlik üzerinde düzelmenin olduğu bildirilmiştir (31).

Pralidoksim ağız, venöz yol, kas içi, deri altı ve dil altı olarak uygulanabilir. Ağızdan alındığında 2-3 saatte, kas içine verildiğinde 5-30 dakikada, venöz yoldan verildiğinde 15-30 dakikada plazmada zirveye ulaşır. Yarılanma ömrü venöz yoldan verildiğinde 1-2 saat, kas içine verildiğinde 3 saattir. Pyridinium oksimlerin %20-30'u değişmeden esas olarak böbrek yolu ile atılır (27).

2.4.2. Pralidoksim Tedavisinin Uygulama Şekilleri

Pralidoksimin en uygun dozu bilinmemektedir. OF zehirlenmesinde pralidoksimin önerilen başlangıç yetişkin dozu 1-2 gr'dır. Bu doz venöz yoldan 100 mL %0,09 sodyum klorid içinde uygulanır. Hızlı verilmesi (>200 mg/dakika) solunum ve kalp durmasına neden olur. Çocuklarda ise venöz yoldan 20-40 mg/kg dozunda 30 dakikanın üstünde verilir. Bu başlangıç dozları kas seyirmeleri ve güçsüzlüğü devam ediyorsa 1. saatte tekrarlanır. Zehirlenme bulgularının devam ettiği süre boyunca 3-8 saat ara ile ek dozlar uygulanır. Diğer bir yol yükleme dozunun ardından sürekli infüzyon tedavisidir. Bu yolun çocuklarda ve yetişkinlerde güvenli ve pralidoksimin minimum etkin konsantrasyonunu sürdürmede etkili olduğunu bildirilmiştir (11). Yetişkinlerde sürekli infüzyon tedavisi 250-500 mg/saattir. Hastanın klinik bulgularına göre doz ayarlanır (31). Hedeflenen etkiyi oluşturacak minimal plazma konsantrasyonu 4 mcg/ml'dir. Doz 4-8 saatte bir tekrarlanabileceği gibi, 250-500 mg/saat ya da 4-8 mg/kg/saat infüzyon şeklinde de verilebilir (5).

Pralidoksimin plazmadan temizlenmesi ve dağılım hacmi çocuklarda fazladır. Bu nedenle çocuklarda pralidoksim tedavisi semptomların şiddetine göre 20-40 mg/kg 15-30 dakikada yükleme sırasında 10-20 mg/kg/saat sürekli infüzyon şeklinde uygulanır (46). Thomson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada venöz yoldan 1 gr pralidoksim uygulama sonrası 1.5-2 saat içinde serum seviyesinin hızla düşerek 4 mikrogram/ml'den az olduğunu, pralidoksimin 0.5 gr/saat sürekli infüzyon tedavisinde serum seviyesinin 4 mcg /ml'den yüksek olduğunu göstermişler ve akut OF zehirlenmesinde sürekli infüzyonun tercih edilen tedavi şekli olduğu sonucuna varmışlardır. 1 gr pralidoksim yükleme sonrası plazma seviyesi hızla düşmektedir. Bu sebeple pralidoksimin devamlı infüzyon şeklinde verilmesi plazma seviyesinin sürekli yüksek kalmasını sağlamaktadır (47).

Bazı olgularda oksim tedavisi başarısız olabilir. Bu durumlar:

1. Doz yetersiz olabilir. Oksimler için gerekli en düşük plazma düzeyi 4 mg/L'dir. Ancak bazı OF bileşikleri için bu düzey yetersiz kalabilir. Ağır olgularda daha yüksek düzeyler gerekebilir.

2. Organizmadan hızla atılabilirler. Bu olgularda AChE yeniden inhibe olacaktır. Genellikle yüksek dozda OF alımı durumlarında görülmektedir. Bundan dolayı, başlangıç dozunu takiben sürekli infüzyon daha yararlı olabilir.

3. Tedavide geç kalınmış veya tedavi erken kesilmiş olabilir.

4. DG70 PChE mutasyonu olanlarda oksimler tarafından oluşturulan reaktivasyona direnç olabilir (29,48,49,50).

Diazepam; tam olarak anlaşılmamakla birlikte ağır olgularda antidot tedavisine eklenmesi yararlı olabilmektedir. Diğer antikonvülzanlardan daha etkilidir (11,29,51,52).

Günlük rutin uygulamada yer almasa da, MgSO₄, klonidin, sodyum bikarbonat, sodyum florid ve taze donmuş plazma, OB ile zehirlenmelerde rapor edilmiş diğer tedavi uygulamalarıdır (53,54).

Magnezyum (Mg) kardiyak hücrelerin elektriksel aktivitesinin transmembranöz ve interselüler temel modülatörü olup, Na-K ATPaz pompasını direkt olarak etkileyerek iskelet ve düz kas kontraktilesini, vazomotor tonusu ve nöronal transmisyonu artırır. İndirek olarak da kalsiyum kanalını bloke eder. Membran potansiyelini artırır, atrioventriküler iletimi ve mutlak refraktör periyodu uzatır. Ayrıca hipomagnezeminin, hayati tehlike yaratan disritmiler oluşturduğu bilinmekte olup, Mg'un i.v. verilmesi ile disritmilerin engellendiği ve akut miyokard infarktüsu sonrası hayatta kalma üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (55). Magnezyumun başlıca etkisinin nöromusküler kavşakta (end-plate potansiyelinin amplitüdünü azalttığı) olduğu ve bu etkinin, Mg ile motor sinir terminalinden asetilkolin salınımının inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (56).

Sodyum bikarbonat ile tedavi, alkalizasyon sonucu OB'nin esteratik kısmının hidrolizinin artması mantığına dayanır. Bikarbonatın yararlı olabileceği ileri sürülmektedir ve randomize olmayan kontrolsüz çalışmalar vardır. Deneysel çalışmalarda ise bikarbonatın pH artırıcı etkisi ile mortalitenin azaldığı iddia edilmektedir (57). Ayrıca bikarbonatın, standart olarak uygulanan tedavilerin (atropin, oksim) etkisini arttırdığı rapor edilmiştir. Diklorvosa bağlı gelişen respiratuvar asidozisi düzeltmede sadece atropin verilmesi yetersiz bulunmuşken, atropin ile birlikte verilen bikarbonatın asidozu düzelttiği bildirilmiştir (58). Aksine bikarbonatın mortaliteyi etkilemediği ve faydasız olduğunu iddia eden çalışmalarda mevcuttur.

Sodyum floridin antidotal etkisini, sempatik gangliyonlar ve nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptörlere karşı duyarlılığı artırarak oluşturduğu ileri sürülmüştür (59).

Klonidin, kolinerjik nöronlardan ACh'in salınımını inhibe eder ve koruyucu etkileri muhtemelen bu inhibisyona bağlıdır (53).

Klinik çalışma bulunmamakla birlikte, deneysel çalışmalarda klonidinin tedavi öncesinde kullanımı ile hayatta kalmanın artabileceği bildirilmektedir (57).

Taze donmuş plazma kolinesteraz dahil olmak üzere bir çok plazma proteini ihtiva eder. Epstein ve arkadaşları banka kanları ve taze donmuş insan plazmasının saklanma süresince yeterli kolinesteraz aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir (60). Bu nedenle otoriteler plazma kolinesteraz

eksiklikleri sonucunda meydana gelen uzamış apne tedavisinde kan bankası transfüzyonunu tavsiye etmektedirler. Jenkins ve arkadaşlarının çalışmasında 460 ml insan plazması verilen hastalarda kolinesteraz yarı ömrünün 10 gün olduğu görülmüştür (61).

Taze donmuş plazmanın ChE aktivitesini artırdığı ve özellikle oksim tedavisinin uygulanamadığı durumlarda verilebileceği iddia edilmiştir (62).

2.5 YOĞUN BAKIM SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.5.1. Glasgow Koma Skalası

Yoğun bakımda skorum sistemlerinin temel amacı hastanın takibinde ve tedaviye olan cevabının değerlendirilmesinde bir takip parametresi olarak kullanılabilmesidir. Aynı zamanda hasta mortalitesi ve morbiditesinin değerlendirilmesidir.

Genel olarak basit olmaları ve herkes tarafından kolayca hesaplanabilir olmaları temel özellikleridir. Bu çalışmada Glasgow Koma Skalası ve APACHE II skorları değerlendirildi.

Glasgow Koma Skoru: 1974 yılında Jennet ve Teasdale tarafından geliştirilen ve şu an dünyada kafa travmalı olguların şuur durumunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan skorum sistemidir. Basittir, hasta mortalite ve morbiditesinin değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. Göz açma-kapama, sözel cevap ve motor cevap olmak üzere üç bölümden oluşur. En düşük skor 3, en yüksek skor 15'tir. Tablo 4'te erişkinler için kullanılan GKS değerlendirme kriterleri sunulmuştur (91).

Glasgow Koma Skoru 3 skorum toplamıdır.

Tablo 4'te Erişkinler İçin Kullanılan Gks Değerlendirme Kriterleri (91)

Göz açma	Sözel cevap	Motor cevap	PUAN
Yok	Yok	Hareket yok	1
Ağrılı uyarılarla	Anlaşılmaz sesler	Anormal ekstansiyon (deserebre yanıt)	2
Sözel uyarılarla	Anlamsız ama anlaşılabilir kelimeler	Anormal fleksiyon (dekortike yanıt)	3
Spontan	Konfüze konuşma	Ağrıdan kaçıyor	4
	Oryante	Ağrıyı lokalize ediyor	5
		Emirlere uyuyor	6

2.5.2 APACHE SKORLAMA SİSTEMLERİ

Akut fizyolojik veya kronik sağlık değerlendirilmesi (APACHE) skoruması yoğun bakım ünitelerinde mortalite hızının belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sistemlerden biridir. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) 1985 yılından beri

APACHE sisteminin bir versiyonu olan APACHE II kullanılmaktadır. APACHE II için 12 fizyolojik değişkenin yoğun bakımdaki ilk 24 saate ait en kötü değerleri ile yaş ve kronik sağlık durumu değerlendirilmesi kullanılır (92,93). Bu sistem, kısa zamanda yoğun bakıma kabulde, planlamada, kaliteyi değerlendirmede ve üniteler arası karşılaştırmada kullanılan skorelama sistemi haline gelmiştir (93).

APACHE I-II (akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirilmesi I-II):

APACHE-I; 34 parametrelilik bir klasifikasyon sistemidir. Başlangıçta akut fizyolojik skor (APS) ile birlikte hastanın kronik sağlık durumu dikkate alınmıştır.

APACHE-II; APACHE-I' in basitleştirilmiş şekli olup, 12 fizyolojik parametrenin değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır. Hastanın genel durumu, yaşı ve 12 fizyolojik ölçümün hastaneye kabulü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skoru dikkate alır. APACHE-II sistemi prospektif olarak birçok merkezde binlerce hastada kullanılmış ve değişik tedavi metodlarının mukayesesini mümkün kılmıştır.

Kronik Sağlık Durumu: Hastada ciddi bir organ yetmezliği veya immün sistem depresyonu (kemoterapi, radyasyon, steroid tedavisi, lösemi, lenfoma, AIDS v.s.) anamnezi varsa; 1.Cerrahi gerektirmeyen veya acil cerrahi geçiren postoperatif dönemdeki hastaya 5 puan 2. Elektif postoperatif hastaya 2 puan verilir.

Akut Fizyolojik Skor (APS): Bu ölçümler; rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, SO₂, arteriel pH, serum sodyumu, serum potasyumu, kan kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ile nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Bunlara Glasgow Koma Skoru (GKS)'nun beklenen en yüksek değeri olan 15'ten, hastanın GKS' unun çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir. Yukarıdaki I, II ve III. gruptaki skorların toplanması total APACHE-II skorunu verir. Teorik olarak en yüksek olan APACHE-II skoru 71 olmakla birlikte 50'nin üzerinde pek görülmemektedir.

Figür-1. APACHE II skorum sistemi değerdendirme kriterleri (94).

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	Yüksek anormal aralık					Düşük anormal aralık				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	<49	
Kalp hızı (atım/dakika)	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/meکانیک)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5	
Oksijenizasyon FiO2>0.5 ise DO2 FiO2<0.5 ise PaO2	>500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55	
Arteriyel pH	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15	
Venöz HCO3* (venöz-mEq/L)	>52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15	
Serum sodyum (mEq/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110	
Serum potasyum (mEq/L)	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2	
Serum kreatinin** (mg/dl)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematokrit (%)	>60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20	
Lökosit (/mm3x1000)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1	
Puan: 15-GKS										

*Eğer arteriyel kan gazı ölçümü yok ise kullanılır. **Akut renal yetmezlikte puan 2 ile çarpılır

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Ocak 2006 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesine OF zehirlenmesi nedeniyle kabul edilmiş 47 olgunun retrospektif olarak incelenmesi planlandı. Çalışma için 14.05.2012 tarihinde Fakülte Etik Kurul onayı alındı (Etik Kurul Karar no:S/30)

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. OF içeren bir ilaçla ağız yolu, solunum yolu, deri yolu ve enjeksiyon yolu ile kazara veya intihar amaçlı zehirlenmenin olması,
2. Hasta yakınları tarafından ilacın isminin getirilmiş olması,
3. Klinik ve laboratuvar bulguların OF zehirlenmesine uygun olması.

3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri:

1. İlacın karbamat içermesi,
2. Hastalarda OF zehirlenme bulgularının olmaması,
3. Hasta dosyasında verileri eksik olan hastalar,
4. 18 yaş altında olan olgular.

Hastalara tanı konulur konulmaz standart OF zehirlenmesi tedavisi başlanmıştır. Standart tedavi olarak; genel bakım ve destekleyici tedavi uygulanmıştır. Şuur durumu uygun hastalarda aktif kömür ve mide lavajı yapılmıştır. Solunum aresti olan, solunumu yüzeyselleşen veya aşırı sekresyon veya şuur bozukluğu nedeni ile hava yolunu koruyamayan hastalar entübe edilmiş ve solunum cihazına bağlanmıştır. Tüm hastalara idrar sondası takılmış, idrar çıkışı takibi yapılarak sıvı tedavisi düzenlenmiştir.

Hastalara atropin ve pralidoksim tedavisi başlanmıştır. Hastalara atropin; başlangıç dozu 1–2 mg intravenöz olarak verilmiş ve bu uygulama 5–10 dakikada bir hastanın kliniğine göre dozu ayarlanarak tekrarlanmıştır. Yine hastanın kliniğine göre 0.5–2 mg/saat infüzyon şeklinde devam edilmiştir. Kolinerjik bulgularına göre atropin infüzyon dozu ayarlanmıştır. Hipersekresyon kontrol altına alınıncaya kadar uygulanmış ve atropinizasyon bulguları oluşuktan 24 saat sonra ise kesilmiştir. Tekrar semptomlar başladığında atropin infüzyonuna yeniden başlanmıştır.

Pralidoksim; intravenöz bolus dozu 1000 mg olarak uygulanmış, daha sonra 4 mg/kg/saat infüzyon şeklinde devam edilmiştir. PAM tedavisine ortalama 48 saat devam edilmiştir.

Öykü, klinik ve laboratuvar ile OF zehirlenmesi tanısı alan tüm hastalar en kısa süre içerisinde Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine alınmış. Hastaların geliş semptomları ve bulguları kaydedilmiştir. Yoğun bakıma kabul edilen hastalara standart olarak APACHE II ve Glasgow koma skorlaması yapılmıştır. Olgular klinik ve laboratuvar bulguları düzelene kadar yoğun bakım şartlarında takip edilmiştir.

Hasta dosyalarından; yaş, cinsiyet, maruziyet şekli, alım yolu, mekanik ventilatörde kalış süresi, yoğun bakımda yatış süresi, laboratuvar tetkikleri(tam kan,biyokimya,arter kan

gazı), GKS ve APACHE II skorlaması gibi prognoz hakkında bilgi veren, morbidite ve mortaliteyi etkileyen veriler incelenerek analiz edildi.

Laboratuar parametresi olarak hastanın yoğun bakıma kabul edildiği gün ölçülen hemoglobin (Hb), beyaz küre sayısı (BK), trombosit sayısı (PLT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), glukoz, total bilirubin, konjuge bilirubin, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), amilaz, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂), pH ve bikarbonat (HC0₃) değerleri kaydedildi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 16.0 (Statistical Packages for Social Sciences) programı kullanıldı. Hastaların tüm verileri ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri olarak hesaplandı. Hastalar mortaliteye göre eks olan ve taburcu olanlar olarak iki gruba ayrılarak nominal ve skala değerler (cinsiyet, kazara ya da suikid amaçlı alımı, oral ya da inhaler alım, klinik bulgulardan ateş, miyozis, bronş hipersekresyon, salivasyon artışı, bradikardi, taşikardi, diyare, fasikülasyon, bilinç durumu) ki kare testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki numerik değerler (yaş, mekanik ventilatör süresi, yoğun bakımda kalış süresi, GKS, APACHE II, beklenen ölüm oranı, biyokimyasal değerlerden Na, K, Ca, üre, Cr, ALT, AST amilaz, albumin, tam kan sayımında lökosit, hemoglobin, trombosit, arteryel kan gazında pH, paCO₂, paO₂, O₂ saturasyonu) nonparametrik Mann-Withney U testi ile değerlendirildi. MV süresi, yoğun bakımda kalış süresi, GKS, APACHE II ve Mortalite arasında ki korelasyon Pearson Korelasyon Testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2006-Aralık 2011 tarihleri arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde organofosfat (OF) zehirlenmesi nedeniyle takip ve tedavileri yapılmış olan 48 hasta dâhil edildi. Bir (1) hasta 18 yaşın altında olduğu için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 47 hastanın 33'ü (%70,2) kadın, 14'ü (%29,8) erkekti. Hastalarımızın ortalama yaşı 25,8±11,8 idi. Hastalardan 38'i (%80,9) intihar amaçlı, 9'u (%19,1) kazara OF'a maruz kalmışlar. 45 (%95,7) hasta oral yoldan, 2 (%4,3) hasta inhaler yolla OF'a maruz kalmıştır (Tablo 5).

Tablo 5 Organofosfat İle Zehirlenen 47 Hastanın Demografik Özellikleri

Özellikler	Ort-SD, Min-Maks, (n, %),
Yaş	25,8±11,8; 18-68
Cinsiyet Erkek/Kadın	14(%29,8)/33(%70,2)
Maruziyet Kaza/İntihar	9(%19,1)/38(%80,9)
Alım Yolu Oral/İnhale	45(%95,7)/2(%4,3)
Mortalite Ölen/İyileşen	6(%12,8)/41(%87,2)

Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen hastaların MV'de ortalama kalma süreleri 2,02±3,26 gün idi, 26 hasta maske O₂ ile takip edilerek entübe edilmedi. 21 hasta entübe edildi, 10 hasta ilk 48 saatte ekstübe edildi. En fazla mv'de takip edilen hastalardan birisi 10 gün, diğeri 12 gün takip edildi.

Yoğun bakımda takip edilen 47 hastadan 41'i (%87,2) taburcu edildi, 6 (%12,8) hasta eks oldu. Hastalarımızda geliş GKS ortalama 10,9±4,2 idi. 3 (%6,4) hastamız GKS 3 ile yoğun bakıma alınırken, 19 (%40,4) hasta GKS 15 ile yoğun bakıma alındı. GKS 3-7 olan hasta sayısı 13 (%27,6), GKS 8-10 olan hasta sayısı 7 (%14,9), GKS 11-15 olan hasta sayısı 27 (%47,5) idi. Hastaların ortalama APACHE II skoru 18,3 idi. En düşük 5, en yüksek 45 idi. Beklenen ölüm oranı ortalama % 32,9, en düşük % 5,8, en yüksek % 95,5 idi. Hastalar bilinç durumu açısından incelendiğinde 22 (%46,8) hastada bilinç açık, 12 (%25,5) hastada bilinç konfüze, 13 (%27,7) koma-bilinç kaybı vardı.

Tablo 6 Organofosfat İle Zehirlenen 47 Hastanın Yoğun Bakım Takipleri

Özellikler	Ortalama	SD	Min-Maks
Yoğun Bakımda Kalış Süresi (Gün)	5,9	5,4	1-25
APACHE II	18,31	9,15	5-45
GKS	10,91	4,28	3-15
MV süresi(Gün)	2,02	3,26	0-12

Hastaların yoğun bakımda ortalama kalış süreleri 5,9±5,4 (min-maks: 1-25) gündü. Hastalarımızın 40'ı (%83,2) ilk yedi gün içinde taburcu olmuştur. İki (2) hasta 2. hafta, dört (4) hasta 3. hafta, bir (1) hasta da 4. hafta taburcu olmuştur.

Hastaların geliş klinik bulguları incelendiğinde (Tablo 7); 41 (%87,2) hastada ateş görülmedi. 6 (%12,8) hastada ateş mevcuttu. 29 (%61,7) hastada myozis saptanırken, 18 (%38,3) hastada myozis yoktu. 24 (%51,1) hastada bronş hipersekresyonu mevcuttu, 23 (%48,9) hastada bronş hipersekresyonu yoktu. 3 (%6,4) hastada diare vardı, 44 (%93,6) hastada diare yoktu. 39 (%83) hastada salivasyon vardı. 8 (%17) hastada salivasyon yoktu. 18 (%38,3) hastada bradikardi vardı, 29 (%61,7) bradikardi yoktu. 32 (%68,1) hastada

fasikülasyon vardı, 15 (%31,9) hastada fasikülasyon yoktu. 15 (%31,9) hastada taşikardi mevcuttu, 32 (%68,1) hastada taşikardi yoktu.

Tablo 7 Organofosfat İle Zehirlenen 47 Hastanın Klinik Özellikleri

Belirtiler	var(n,%)/yok(n,%)
Muskarinik Belirtiler	
Miyozis	29(61,7)/18(38,3)
Bronşiyal hipersekresyon	24(51,1)/23(48,9)
Diare	3(6,4)/44(93,6)
Salivasyon	39(83)/8(17)
Bradikardi	18(38,3)/29(61,7)
Nikotinik Belirtiler	
Fasikülasyonlar	32(68,1)/15(31,9)
Taşikardi	15(31,9)/32(68,1)
SSS Belirtileri	
Bilinç Açık	22(46,8)/-
Konfüzyon	12(25,5)/-
Koma	13(27,7)/-

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde hastaların üre değeri ortalama $29,08 \pm 14,1$ (min-maks: 12-90) idi. Kreatinin ortalama $0,82 \pm 0,47$ (min-maks: 0,5-2,7) idi. Sodyum (Na) ortalama $138 \pm 5,8$ (min-maks: 122-166) idi. Potasyum (K^+) ort. $3,7 \pm 0,7$ (min-maks: 2,4-7,0) idi. Kalsiyum (Ca) ort. $8,7 \pm 0,8$ (min-maks: 6,4-10,4) idi. ALT ort. $36,1 \pm 73,06$ (min-maks: 3-428) idi. AST ort. $50,8 \pm 130,7$ (min-maks: 6-913) idi. Albümin ort. $3,4 \pm 0,7$ (min-maks: 1,7-4,7) idi. Glukoz (G) ort. $125,3 \pm 54,7$ (min-maks: 52-301) idi. Amilaz ort. $108,9 \pm 112,8$ (min-maks: 33-557) idi. 4 hastanın da amilaz değeri ölçülmemiştir (Tablo 8).

Hastaların tam kan sayımı incelendiğinde lökosit (WBC) ort. $14,2 \pm 6,07$ (min-maks: 1,4-32) idi. Hemoglobin (Hb) ort. $13,2 \pm 2,1$ (min-maks: 6,7-17,4) idi. Trombosit (PLT) ort. $286 \pm 78,1$ (min-maks: 147-522) idi (Tablo 8). Arter kan gazında; pH ort. $7,32 \pm 0,16$ (min-maks: 6,73-7,53) idi. PaO_2 ort. $94,4 \pm 32,1$ (min-maks: 40-17,6) idi. $PaCO_2$ ort. $37,6 \pm 8,9$ (min-maks: 18-68) idi. SaO_2 ort. $91,2 \pm 10,6$ (min-maks: 52-99) idi (Tablo 8).

Tablo 8 Organofosfat İle Zehirlenen Vakaların Laboratuvar Bulguları

Bulgular	Ortalama	SD	Min-Max
Lökosit (x1000/mm ³)	14,2	6,07	1,4-32,7
Hemoglobin g/dl	13,2	2,1	6,7-17,4
Trombosit (x1000/mm ³)	286	78,1	147-522
Üre mg/dl	29,08	14,1	12-90
Kreatinin mg/dl	0,82	0,47	0,5-2,7
Sodyum mEq/l	138	5,8	122-166
Potasyum mEq/l	3,7	0,7	2,4-7
Kalsiyum mg/dl	8,7	0,8	6,4-10,4
Glukoz mg/dl	125,3	54,7	52-301
Amilaz u/l	108,9	112,8	33-557
Albümin mg/dl	3,4	0,7	1,7-4,7
SGPT (ALT) IU/l	36,1	73,06	3-428
SGOT (AST) IU/l	50,8	130,7	6-913
PaO ₂ mmHg	94,4	32,1	40-176
PaCO ₂ mmHg	37,6	8,9	18-68
O ₂ Satürasyon	91,2	10,6	52-99
pH	7,32	0,16	6,73-7,53

Hastalar mortalite açısından ölüm ve taburcu olma yönünden 2 gruba ayrıldı. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,92$). İki grup arasında mekanik ventilasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,024$). MV süresi arttıkça mortalite oranı istatistiksel olarak artmış bulundu. GKS azalışı ile mortalite artışı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Gruplar arasında APACHE II skoru ile hesaplanan beklenen ölüm oranı ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu ($p=0,0001$).

Hastaların üre (BUN), kreatinin artışı ile mortalite yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,050$)($p=0,0001$). Na ve Ca değişikliği ile mortalite yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki varken ($p=0,020$)($p=0,005$), K⁺ ile mortalite yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,7$).

Albümin düşüklüğü ile mortalite yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen ($p=0,18$), ALT, AST yüksekliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,048$)($p=0,018$). Amilaz düzeyinin yüksekliği ile mortalite yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,0001$).

Ölen ve taburcu olanlar arasında tam kan sayımı analiz edildiğinde Lökosit, Hb, PLT değerleri ile mortalite yüksekliği açısından bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,46$)($p=0,93$)($p=0,10$). Bu iki grubun AKG analizinde pH ve SaO₂ değerleri ile gruplar

arasında anlamlı bir farklılık varken ($p=0,0001$)($P=0,003$), PaO_2 , $PaCO_2$ değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,39$)($p=1$).

Yoğun bakımda kalış süresi ile mortalite yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,06$).

İntihar ve kazara maruziyet ile oral ya da inhaler yoldan alımı ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,37$)($p=0,18$).

Hastaların klinik bulguları ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde ateşin olup olmaması ($p=0,15$), myozis bulgusunun olup olmaması ($p=0,78$), diarenin olup olmaması($p=0,33$), bronş hipersekresyonu ($p=0,2$), bradikardi ($p=0,78$), salivasyon ($p=0,12$), taşikardi ($p=0,3$) ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Klinik bulgularda fasikülasyon varlığı ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$).

Mortalite, MV, GKS, APACHE II ve yoğun bakımda kalış süresi arasındaki korelasyon testini değerlendirdiğimizde tablo 9’de görüldüğü gibi mortalite ile GKS arasında negatif korelasyon tespit edilirken mortalite ile APACHE II arasında pozitif korelasyon tespit edildi. GKS ile mortalite APACHE II ve MV arasında negatif bir korelasyon tespit edildiği gibi, MV ile yoğun bakımda kalış süresi arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Tablo 9 Pearson Korelasyon Testi

	MV	Mortalite	GKS	APACHE II	YBÜ kalış süresi
MV					
r			-,590		-,796
p			,000		,000
Mortalite					
r			-,579	,739	
p			,000	,000	
GKS					
r	-,590	-,579		-,850	
p	,000	,000		,000	
APACHE II					
r		,739	-,850		
p		,000	,000		
YBÜ kalış süresi					
r	-,796				
p	,000				

Bilinç durumu ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde bilinci açık olan 22 hastanın tümü taburcu olurken, bilinci konfüze olan 11 hastadan 1'i eks olmuş, bilinci kapalı ve koma tablosunda olan 8 hastadan 5'i eks olmuştur (p=0,004). Bilinç durumu ile mortalite yüksekliği arasında yakın ilişki bulunmuştur.

1. TARTIŞMA

Zehirlenmeler dünya çapında önemini koruyan sağlık problemlerinden birisidir ve oranı gittikçe artmaktadır (63).

Akut zehirlenmeler, mortalitesi düşük olmasına rağmen yoğun bakım kabullerinin önemli bir kısmını teşkil etmektedir (64,65).

Bu tarz zehirlenmeler özellikle genç yetişkinlerin bir sorunu olduğu için mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi daha çok önem kazanır. Zehirlenme sebepleri ülkeden ülkeye ve zaman içerisinde değişmektedir. Bu nedenle bölgesel epidemiyolojik verilerin belirlenmesi zehirlenmelerin önlenmesi ve yönetiminde kaynakların gerçekçi kullanımı için çok gereklidir (66).

Organofosfat'lar dünyada özellikle tarımsal faaliyetlerin fazla olduğu ülkelerde yaygın olarak kullanılan böcek öldürücü maddelerdir. OF'lu bileşikler ile tarımda, endüstride ve bu ürünlerin taşınmasında, ilaçlama yapanların kullanım alanlarında, evde kaza sonucu veya özkıyım amaçlı zehirlenme oluşabilir. Dünyada her yıl üç milyon kişinin tarım ilaçları ile zehirlendiği ve bunların yaklaşık 200,000'inin ölüm ile sonuçlandığı bildirilmektedir (67). OF'lar sinir sisteminde asetilkolinesteraz'ı baskırlarlar. AChE'nin baskılanması merkezi sinir sisteminde, otonom sinir sisteminde ve kas-sinir kavşağında asetilkolinin birikimine yol açar. Kolinerjik kriz denilen bu durum merkezi ve periferik klinik bulgularla sonuçlanır (68).

Organofosfat zehirlenme tedavisinde semptomatik ve destekleyici tedavi ile organofosfat bileşiklerinin emiliminin engellenmesi ve atılımının arttırılması, antikolinerjik ilaçlarla anti-muskarinik tedavi, pyridinium oksimler ile asetil kolin esteraz (AChE)'nin yenilenmesi ve anti-nikotinik tedavinin sağlanması amaçlanır (69,70).

Çalışmamızda, 2006-2011 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine organofosfat insektisidlere maruziyet sonucu zehirlenme nedeni ile yatırılan olguların analizi yapıldı.

Organofosfat maruziyeti sonucu zehirlenme tüm yaş gruplarında gelişebilmektedir. Literatürde etkilenen yaş grubu farklılıklar göstermektedir. Yürümez ve arkadaşlarının çalışmasında 220 olgunun % 40,5'inin 15-24 yaş grubunda olduğu saptanmıştır (71).

Al ve arkadaşlarının 165 hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaların % 74,9'unun 25 yaş altında olduğu ve genel yaş ortalamalarının 20,9 olduğu bildirilmiştir (72). Nagami ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık etkilenen yaş grubu % 22 ile 60-69 yaşlar arasındaki

olgular olarak bildirilmiştir. İkinci ve üçüncü sırada % 20 ile 50-59 yaşları arasındaki olgular ve % 16 ile 70-79 yaş arasındaki olgular bildirilmiştir (73).

Karalliedde ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada vakaların %78'inin 30 yaş altında olduğunu saptamışlardır (74).

Bizim çalışmamızda olguların genel yaş ortalaması $25,8 \pm 11,8$ olarak saptandı. Olguların yaş aralığı 18 ile 68 olarak değerlendirildi. Yaş verilerimiz erişkin hastaların dahil edildiği çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur ve zehirlenmelerin özellikle genç yaş grubunu ilgilendiren bir sağlık sorunu olduğu görüşü ile uyusmaktadır. Bunun sebebi gençlerde işsizlik, zor yaşam koşullarına uyum zorluğu ve duygusal travmalar sebebi ile intihar eğiliminin fazla olması şeklinde açıklanabilir.

Organofosfat zehirlenmelerinin erkek/kadın oranı 0,42 olarak bulundu. Olguların 14'ü erkek (% 29,8) ve 33'ü kadındı (%70,2). Bu oran Yürümez ve arkadaşlarının (71) yapmış oldukları çalışma oranlarına benzer iken Nagami ve arkadaşlarının çalışmasında ise oran tersine dönmüştür (73).

Al ve arkadaşlarının Diyarbakır'da yapmış oldukları çalışmada kadın olguların oranı % 94, erkek olguların oranı % 6 olarak bulunmuştur (72). Yine Doğu Anadolu bölgesinde Şahin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kadınların oranı % 67,1 bulunmuştur (75).

Literatürde en sık etkilenen cinsiyet konusunda fikir birliği bulunmasa da intihar amaçlı madde alımı konusunda genel bilgiler vardır. Endüstriyel batı toplumlarında intihar girişimi erkeklerde 2-3 kat fazladır. İntihar amaçlı olan istemli kendine zarar verme davranışı ise kadınlarda daha fazladır (76,77).

Bölgemizde organofosfat zehirlenmeleri, özellikle genç kadınlar arasında daha çok intihar amaçlı gelişmektedir. Organofosfat zehirlenmelerinin % 80,9'u istemli (intihar girişimi), % 19,1 istem dışı (kaza, yanlış kullanım), olduğu saptandı. Agarwal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların % 67,4'ünün istemli alım ile % 32,'sının kaza veya yanlış kullanım sonucu zehirlendiği saptanmıştır (78).

Yürümez ve arkadaşlarının çalışmasında olguların % 75,9'unun istemli alım ile zehirlendiği saptanmıştır (71). Al ve arkadaşlarının çalışmasında da istemli zehirlenmelerin oranı % 94,5 olarak bulunmuştur (72). Nagami ve arkadaşlarının çalışmasında intihar amaçlı pestisid alımının tüm pestisid zehirlenmelerine oranı % 70 olarak bulunmuştur (73).

Çalışmamızda kadın olgulardaki istemli alımların erkek olgulardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer olarak kadınlarda intihar girişimi oranının (% 75,4) erkeklerden (%46,4) anlamlı olarak fazla olduğu bildirilmiştir (75). Güloğlu ve arkadaşlarının Diyarbakır'da yaptıkları ve tüm zehirlenmeleri kapsayan bir çalışmada istemli madde alım oranı % 63,5 olarak bulunmuştur (79). Seydaoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları tüm zehirlenmeleri kapsayan bir çalışmada istemli alım ile zehirlenen olguların %71'inin kadın olgular olduğu bulunmuştur (80). Yine aynı çalışmada istemli zehirlenme ile başvuran olguların oranı % 71,5 olarak saptanmıştır (80).

Organofosfat zehirlenme başvurularının en sık ağız yoluyla maruziyet (% 95,7) sonucu olduğu belirlendi. Ayrıca % 4,3 oranında inhalasyon yolu ile maruz kalınmıştı. Yürümez ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ağız yoluyla alım ile zehirlenme oranı % 86.8 bulunmuştur (71). Al ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran % 97 olarak bulunmuştur (72). Özcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maruziyet biçimi hastaların % 91,7'sinde oral yol ile, % 7.64'ünde inhalasyon yolu ile olmuştur (81). Kavalcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hastaların % 75,2'si etkeni oral yol ile, % 24,5'i inhalasyon yolu ile, % 0,4'ü cilt yolu ile almıştı (82). Literatürde etkene maruz kalma yolu en sık gastrointestinal yol olarak bildirilmiştir. Araştırmamızın sonucu literatür ile uyumludur (64,83). Zehirlenmelerin önemli kısmını oluşturan ilaçları temin etmek ve kullanmak kolay olduğundan oral alımın en sık yol olduğu düşünüldü.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada organofosfat zehirlenmesi olan 23 hasta ele alınmıştır. Bu çalışmada APACHE II skoru ile solunum cihazına bağlanma ve OF zehirlenmesinin şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. APACHE II skorunun 26 ve üzerinde olmasının mortalite için %95 sensitif, %100 spesifik olduğu rapor edilmiştir. PChE ve AChE'nin ölçülemediği durumlarda APACHE II skorunun kullanılabileceği öne sürülmüştür (84).

Tsai ve arkadaşları yapmış oldukları 10 yıllık retrospektif bir çalışmada OF zehirlenmesi olan 75 hasta değerlendirilmiş, mortalite oranı %8 olarak bildirilmiştir. APACHE II, APACHE III ve SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) klinik skorlama sistemlerinin OF zehirlenmesinin şiddetinin bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (85).

Çalışmamızda APACHE II skoru ortalaması 18,3 olarak değerlendirildi. APACHE skoru ile mortalite arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0,001$). Bu sonuçlar literatür ile uyum göstermektedir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde OF zehirlenmesinde APACHE II değerlerinin prognostik öneme sahip olduğu kanaatine varılmıştır.

Şencan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GKS yaşayan hastalarda ortalama $10,64 \pm 4,09$, ölen hastalarda ortalama $6,3 \pm 4,11$ ($p < 0,001$) idi. Aynı çalışmada yoğun bakıma kabul edilen zehirlenme olgularından kaybedilen grupta, ölenlere göre APACHE II skoru daha yüksek, kabul anındaki GKS ise daha düşük bulunmuştur (86). Al ve arkadaşlarının organofosfat zehirlenmesi nedeni ile acile başvuran 165 hastayı inceledikleri çalışmada şuuru kapalı ya da konfüze olan hastalarda mortalite % 22,5 iken şuuru açık olan hastalarda mortalite izlenmemiştir ($p < 0,001$) (72).

Çalışmamızda yoğun bakımda değerlendirilen ortalama GKS değeri $10,91 \pm 4,28$ olarak bulunmuştur. Yoğun bakımda değerlendirilen GKS mortalite arasında negatif, APACHE II değerleri ile mortalite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$). GKS'nin zehirlenmenin şiddeti ve prognozunu tahmininde iyi bir gösterge olabileceği sonucuna varılmıştır.

Araştırmamızda Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen hastalara ortalama MV uygulanma süresi $2,02 \pm 3,26$ gün olarak bulundu. MV süresi açısından MV uygulanması ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. MV süresi uzadıkça mortalite artmış olarak değerlendirildi ($p < 0,024$). MV ile GKS arasında negatif korelasyon ve yoğun bakımda kalış süresi ile pozitif korelasyon bulundu.

Şencan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iyileşen hastalarda MV uygulanma süresi $2,75 \pm 5,0$ iken, ölen hastalarda $6,37 \pm 6,12$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p = 0,233$) ölen hastalarda MV uygulanma süresi daha uzundu (86). Sungur ve Güven'in dahiliye YBÜ'de OF zehirlenmeli hastaları değerlendirdikleri çalışmada MV uygulananlarda mortalite %50 iken, uygulanmayanlarda % 21,6 idi. İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte MV ihtiyacı olanlarda mortalite oranı daha yüksekti (28). Mekanik ventilasyon uygulaması solunum yetmezliğinin sonucudur ve solunum yetmezliği kritik hastalarda önemli mortalite sebeplerindendir.

Organofosfat zehirlenmelerinde klinik olarak myozis, diare, bronş hipersekresyonu, bradikardi, salivasyon ve fasikülasyon görülmektedir. Çalışmamızda olgularda myozis, diare, bronş hipersekresyonu, bradikardi, salivasyon görülmüştür. Fasikülasyon varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$).

Organofosfat zehirlenmelerinde çok değişken laboratuvar sonuçları ile karşılaşmak olasıdır. Hiperglisemi görülmekte ve olasılıkla katekolamin salınımının artışına bağlanmaktadır. Oksidatif doku hasarı olabilir. Lökositöz sık karşılaşılan diğer bir bulgudur

(6,28,49,87,88). Çalışmamızda Amilaz yüksekliği mevcuttu. Hastalarda lökosit yüksekliği tespit edildi. Yapılan bir çalışmada lökositozun sık bir bulgu olduğu ve lökosit düzeyindeki değişikliklerle klinik seyir arasında yakın bir ilişki olduğu görülmüştür. Lökosit düzeyi normal olanlarda veya takipte normale inenlerde prognoz daha iyi, yüksek olan veya takipte yükselenlerde kötü olarak bulunmuştur (88,89,90).

Çalışmamızda üre, kreatinin artışı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Hastaların ALT, AST değerleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuçlarımız literatür ile uyumludur (95). Bu değerlerin yüksekliği karaciğer yetmezliğinin göstergesidir ve organ yetmezliğinin mortaliteyi artırması beklenen bir sonuçtur.

Arter kan gazları analizlerinde iyileşen ve ölen hastaların pH ve O₂ satürasyonları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$)($P=0,003$).

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın altısında ölüm gelişmiştir (% 12,8). Bu oran Al ve arkadaşlarının çalışmasında % 14 olarak bulunmuştur (72). Yürümez ve arkadaşlarının çalışmasında da % 9,1 olarak saptanmıştır (71). Bu çalışmada ayrıca ölümlerin % 25'i 75 yaş ve üstü yaş grubundan olmuştur. Yaşlıların azalmış fizyolojik rezervlerinin mortaliteyi arttıran önemli bir unsur olduğu düşünülmüştür (71).

Sonuç olarak YBÜ'de OF zehirlenmelerinde yoğun bakım skorlama sistemleri mortaliteyi öngörmede çok değerlidir ve kullanılmalıdır. Daha çok genç, sosyal ve ekonomik olarak aktif popülasyonu ilgilendiren, erken müdahale ve uygun tedavi ile mortalitesi önlenebilen bir sağlık problemi olması sebebi ile mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi çok önemlidir ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Ocak 2006-Aralık2011 yılları arasında D.Ü.T.F Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavileri yapılan vakaların demografik, klinik, biyokimyasal, hemogram verileri ve GKS ile APACHE II skorlarının incelenmesinin yapıldığı araştırmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

1- Çalışmaya alınan 47 hastanın 33'ü (%70,2) kadın, 14'ü (%29,8) erkekti. Hastalarımızın ortalama yaşı 25,8 idi (Tablo 5). Hastalardan 38'i (%80,9) intihar amaçlı, 9'u (%19,1) kazara OF'a maruz kalmışlar. 45 (%95,7) hasta oral yoldan, 2 (%4,3) hasta inhale yolla OF'a maruz kalmışlar.

2- Yoğun bakımda takip edilen 47 hastadan 41'i (%87,2) taburcu edildi, 6 (%12,8) hasta öldü.

3- Hastalarımızda geliş GKS ortalama $10,9 \pm 4,2$ idi. 3 (%6,4) hastamız GKS 3 ile yoğun bakıma alınırken, 19 (%40,4) hasta GKS 15 ile yoğun bakıma alındı. Hastaların ortalama APACHE II skoru 18,3 idi. En düşük 5, en yüksek 45 idi. Beklenen ölüm oranı ortalama % 32,9, en düşük % 5,8, en yüksek % 95,5 idi. APACHE II ve beklenen ölüm oranı ile mortalite arasındaki ilişki çok anlamlı bulundu ($p=0,0001$)($p=0,0001$).

4- MV süresi artıkcça mortalite artmış bulundu. GKS azalışı ile mortalite artışı anlamlı bulundu ($p=0,001$).

5- Hastaların üre (BUN), kreatinin artışı ile mortalite yüksekliği arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,050$)($p=0,0001$). ALT, AST ve Amilaz düzeylerinin yüksekliği ile mortalite yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,048$)($p=0,018$)($p=0,0001$).

6- Hastaların yoğun bakımda ortalama kalış süreleri ortalama $5,9 \pm 5,4$ (min-maks: 1-25) gündü. Yoğun bakımda kalış süresi ile mortalite yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,06$). Bu durum ölen hastaların daha kısa sürede ölmelerinden ve taburcu olan hastaların iyileşme dönemlerinin uzun olmasından kaynaklanmıştır.

7- Klinik bulgularda, fasikülasyon varlığı ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$).

8-Mortalite ile GKS arasında negatif korelasyon tespit edilirken mortalite ile APACHE II arasında pozitif korelasyon tespit edildi. GKS ile mortalite APACHE II ve MV

süresi arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. MV ile yoğun bakımda kalış süresi arasında da negatif korelasyon tespit edildi.

9- Hastaların kabul anındaki bilinç durumu açısından incelendiğinde 22 (%46,8) hastada bilinç açık, 12 (%25,5) hastada bilinç konfüze, 13 (%27,7) koma-bilinç kaybı vardı. Bilinç durumu ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde bilinci açık olan 22 hastanın tümü taburcu olurken, bilinci konfüze olan 11 hastadan 1'i eks olmuş, bilinci kapalı ve koma tablosunda olan 8 hastadan 5'i eks olmuştur ($p=0,004$). Bilinç durumu ile mortalite yüksekliği arasında yakın ilişki bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. Crit Care 2001;5: 211-5.
2. Kwong TC. Organophosphate pesticides: Biochemistry and clinical toxicology. Ther Drug Monit 2002; 24: 144-9.
3. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. Anaesthesia 1999;54:1073-88.
4. Karalliedde L, Senanayake N, Ariaratnam A. Acute organophosphorus insecticide poisoning during pregnancy. Hum Toxicol 1988; 7: 363-4.
5. Robey WC, Meggs WJ, Tintinalli JE, et al. Insecticides, herbicides, rodenticides. Emergency Medicine 6th ed. New York; McGraw-Hill Co 2004:1134-1143.
6. Guven M, Sungur M. Organophosphorus poisoning and future directions. Current Topics in Toxicol 2005;2: 57-65.
7. Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. Ther Drug Monit 2002;24:144-149.
8. Minton NA, Murray VSG. A review of organophosphate poisoning. Med Toxicol 1988;3:350-375.
9. Aaron CK, Howland MA, Goldfrank LR. Insecticides: Organophosphates and carbamates. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6th ed Stamford Connecticut: Appleton-Lange. 2000:1429-1449.
10. Willems JL, De Bisschop HC, Verstraete AG, et al. Cholinesterase reactivation in organophosphorus poisoned patients depends on the plasma concentrations of the oxime pralidoxime methylsulphate and of the organophosphate. Arch Toxicol 1993;67:79-84.
11. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. Anaesthesia 1999;54: 1073–1088.
12. Saydam CK, Sozmen B, Aslan SL. Organofosfor zehirlenmelerine yaklasım. Türkiye Klin J Med Sci 2006;26:73-77.
13. Robey WC, Meggs WJ, Tintinalli JE, et al. Insecticides, herbicides, rodenticides. Emergency Medicine 6th ed. New York; McGraw-Hill Co 2004:1134-1143.
14. Joshi S, Biswas B, Malla G. Management Of Organophosphorus Poisoning. Update in Anaesthesia 2005; 19:1-2.

15. Kara İH, Güloğlu C, Karabulut A. Sociodemographic, clinical, and laboratory features of cases of organic phosphorus intoxication who attended the emergency department in the Southeast Anatolian Region of Turkey. *Environ Res.* 2002;88:82-88.
16. Karalliedde L, Senanayake N, Organophosphorus Insecticide Poisoning. *J Int Fed Clin Chem* 1999; 11: 1–9.
17. Agrawal D, Sultana P, Gupta G.S.D. Oxidative damage and changes in the glutathione redox system in erythrocytes from rats treated with hexachlorocyclohexane *Food Chem Toxicol* 1991; 29: 459-462.
18. Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 11. Baskı. Cilt 2. 2005: 945-960.
19. Weinbroum AA. Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. *Br Med Bull* 2005;72:119-133.
20. Alpay NR, Satar S, Sebe A. Organofosfat zehirlenmeleri. *Çukurova Üniversitesi Arşiv Dergisi* 2004;13:469-479.
21. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India* 2000;48:308-313.
22. Sahin D, Odabası K, Sahin H, et al. The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. *Human & Experimental Toxicology* 2002; 21:175-177.
23. Lankisch PG, Muller CH, Niederstadt H, et al. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (Parathion) intoxication.
24. Gökel Y, Güllap B, Acıkalın A. Parotitis Due to Organophosphate Intoxication *Clinical Toxicology* 2002; 40: 563-565.
25. Güven M, Bayram F, Ünlühizarci K et al. Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18:598-601.
26. İbrahim NA, El-Gamal BA. Effect of diazinon, an organophosphate insecticide, on plasma lipid constituents in experimental animals. *J Biochem Mol Biol* 2003;36:499-504.
27. Choi P T-L, Quinonez LG, Cook DJ. Acute Organophosphate insecticide poisoning. *Clinical Intensive Care* 1995; 6:5.
28. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001;5:211-215.

29. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emergency Med* 2000; 12: 22-37.
30. De Bleecker JL. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:683-686.
31. Clark RF. Insecticides: Organic Phosphorus Compounds and Carbamates. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* 7th Edition, Newyork: McGraw-Hill co 2002;1346-1360.
32. Jokanovic M, Stukalov PV, Kosanovic M. Organophosphate induced delayed polyneuropathy. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2002;1:593-602.
33. Gokel Y. Subarachnoid hemorrhage and rhabdomyolysis induced acute renal failure complicating organophosphate intoxication. *Ren Fail* 2002;24:867-871.
34. Volk O, Reith S, Saehn C, et al. Attempted suicide by intravenous injection of metasytox. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37:280-283.
35. Futagami K, Hirano N, Iimori E, et al. Severe fenitrothion poisoning complicated by rhabdomyolysis in psychiatric patient. *Acta Med Okayama* 2001;55:129-132.
36. Santos RP, Cavaliere MJ, Puga FR, Narciso ES, Pelegriño JR, Calore EE. Protective effect of early and late administration of pralidoxime against organophosphate muscle necrosis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2002;53:48-51.
37. Bright JE, Inns RH, Tuckwell NJ, et al. A histochemical study of changes observed in the mouse diaphragm after organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1991;10:9-14.
38. Minton NA, Murray VSG. A review of organophosphate poisoning. *Med Toxicol* 1988;3:350-375.
39. Bosse GM, Matyunas NJ. Delayed toxidromes. *J Emerg Med* 1999;17:679-690
40. Edmiston S, Maddy KT. Summary of illnesses and injuries reported in California by physicians in 1986 as potentially related to pesticides. *Vet Hum Toxicol* 1987;29:391-397.
41. Midtling JE, Barnett PG, Coye MJ, et al. Clinical management of field worker organophosphate poisoning. *West J Med* 1985; 142:514-518.
42. Doğan N, Oktay S, Dökmeci I, ve ark. Otonom Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar, İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar, İstanbul: Tayf Ofset, 1992:161-219.
43. Koplovitz I, Stewart JR. A comparison of the efficacy of HI6 and 2-PAM against soman, tabun, sarin, and VX in the rabbit. *Toxicol Lett* 1994;15:269-279.

44. Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A. Adverse reaction to atropine and the treatment of organophosphate intoxication. *Isr Med Assoc J* 2002 ;4:535-539.
45. Patocha J, Cabal J, Kuca K, Jun D. Oxime reactivation of acetylcholinesterase inhibited by toxic phosphorus esters: in vitro kinetics and thermodynamics. *Journal of Applied Biomedicine* 2005; 3:91- 99
46. Schexnayder S, James LP, Kearns GL, et al. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol-Clin Toxic* 1998;36:549-555.
47. Thompson DF, Thompson GD, Greenwood RB, et al. Therapeutic dosing of pralidoxime chloride. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:590-593.
48. Masson P, Froment MT, Bartels CF, et al. Importance of aspartate-70 in organophosphate inhibition, oxime re-activation and aging of human butyrylcholinesterase. *Biochem J* 1997; 325:53-61.
49. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol-Clin Toxic* 2002; 40:803-816.
50. Khan S, Hemalatha R, Jeyaseelan L, et al. Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: a study of butyrylcholinesterase. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:169-174.
51. Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, et al. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994, 154:1433-1441.
52. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, et al. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971, 50:475-492.
53. Sivangnanam S. Potential therapeutic agents in the management of organophosphate poisoning. *Critical Care* 2002;6:260-261.
54. Guven M, Sungur M, Eser B, et al. The human plasma in the treatment of Organophosphate poisonings. *Intensive Care Med* 2003; 29 (Suppl 1):S 112.
55. Parikka H, Toivonen T, Naukkarinen V, et al. Decreases by magnesium of QT dispersion and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:111-120.
56. Singh G, Avasthi G, Khurana D, et al. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate poisoning: the effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroen Clin Neuro* 1998;107: 140-148.
57. Singh S. Organophosphate poisoning: An evidence based approach. *MJAFI* 2004; 60:2-4.

58. Stefanovic D, Antonijevic B, Bokonjic D, et al. Effect of sodium bicarbonate in rats acutely poisoned with dichlorvos. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:173-180.
59. Dehlawi MS, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME, et al. Choline derivatives and sodium fluoride protect acetylcholinesterase against irreversible inhibition and ageing by DFP and paraoxon. *J Biochem Toxicol* 1994;9:261-268.
60. Epstein HM, Jarzemy D, Zuckerman L, et al. Plasma cholinesterase activity in bank blood. *Anesth Analg* 1980; 59: 211-214.
61. Jenkins T, Balinsky D, Patient DW. Cholinesterase in plasma: first reported absence in the Bantu; half-life determination. *Science* 1967; 156:1748-1750.
62. Güven M, Sungur M, Eser B. The effect of plasmapheresis on plasma cholinesterase levels in a patient with organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2004;23:365-368.
63. Bohnert ASB, Fudalej S, Ilgen MA. Increasing Poisoning Mortality Rates in the United States, 1999-2006. *Public Health Rep* 2010;125:542-547.
64. Singh O, Javeri Y, Juneja D, et al. Profile and outcome of patients with acute toxicity admitted in intensive care unit: Experiences from a major corporate hospital in urban India. *Indian Journal of Anaesthesia* 2011;55:370-374.
65. Henderson A, Wright M, Pond SM. Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. *Med J Aust* 1993;158:28-30.
66. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 2005;23:589-66613,17.
67. Jeyaraatnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q* 1990; 43: 139–144.
68. Robey CW, Meggs WJ, Insecticides, Herbicides, Rodenticides. In; Tintinalli JE., Kelen GD, Stapczynski JS, editors *Emergency Medicine* 6th(Edition) New York: McGraw-Hill co 2004.pp:1134-1143.
69. Choi P T-L, Quinonez LG, Cook DJ. Acute Organophosphate insecticide poisoning. *Clinical Intensive Care* 1995; vol.6 No 5
70. Clark RF. Insecticides: Organic Phosphorus Compounds and Carbamates. In; Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* 7th Edition, Newyork: McGraw-Hill co, 2002.pp:1346-1360.

71. Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y et al. Acute Organophosphate Poisoning in University Hospital Emergency Room Patients. *Intern Med* 2007; 46: 965-969.
72. Al B, Gullu MN, Kucukoner M, et al. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine organofosfat zehirlenmeleri ile başvuran hastaların demografik özellikleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2006; 4: 5-13.
73. Nagami H, Nishigaki Y, Matsushima S et al. Hospital-based survey of pesticide poisoning in Japan, 1998-2002. *Inter J Occup Environ Hlth* 2005; 11: 180-84.
74. Karalliedde L, Senanayake N. Acute organophosphorus insecticide poisoning in Sri Lanka. *Forensic Sci Int* 1988;36:97-100.
75. Şahin HA, Şahin İ, Arabacı F. Sociodemographic factors in organophosphate poisonings: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22: 349-353.
76. Cantor CH. Suicide in the Western World In Hawton K, van Heeringen K (eds). *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. Chichester; John Wiley and Sons Ltd 2000.pp: 9-28.
77. Platt S, Bille-Brahe U, Kerkhof A, et al. Parasuicide in Europe: theWHO/EURO multicentre study on parasuicide. I. Introduction and preliminary analysis for 1989. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 97-104.
78. Agarwal SB. A clinical, biochemical, neurobehavioral, and sociopsychological study of 190 patients admitted to hospital as a result of acute organophosphorus poisoning. *Environ Res* 1993; 62: 63-70.
79. Güloğlu C, Kara İH. Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency department in Diyarbakir, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24: 49-54.
80. Seydaoğlu G, Satar S, Alparslan N. Frequency and Mortality Risk Factors of Acute Adult Poisoning in Adana, Turkey 1997-2002. *Mt Sinai J of Med* 2005; 72: 393-401.
81. Özcan N, Özcan A, Kantekin ÇÜ ve ark. Hastanemiz Reanimasyon Ünitesinde Tedavi Edilen Akut İntoksikasyon Olgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Anestezi Dergisi* 2010;18:159-162.
82. Kavalcı C, Durukan P, Çevik Y ve ark. Zehirlenme Olgularının Analizi: Yeni Bir Hastanenin Bir Yıllık Deneyimi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2006;6:163-166.
83. Deniz T, Kandiş H, Saygun M ve ark. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Analizi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;11:15-20.

84. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27:694-699.
85. Tsai JR, Sheu CC, Cheng MH, et al. Organophosphate poisoning: 10 years of experience in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23:112-119.
86. Şencan A, Adanır T, Aksun M ve ark. Yoğun Bakıma Kabul Edilen Akut Zehirlenme Olgularında Bireysel ve Etiyolojik Özelliklerin Mortalite ile İlişkisi. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi* 2009;37:80-85.
87. Masson P, Froment MT, Bartels CF, et al. Importance of aspartate-70 in organophosphate inhibition, oxime re-activation and aging of human butyrylcholinesterase. *Biochem J* 1997; 325:53-61.
88. Guven M, Dogukan A, Taskapan H, et al. Leucocytosis as a parameter in management of organophosphate intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2000; 30: 499-500.
89. Casale GP, Cohen SD, DiCapua RA. The effects of organophosphate-induced cholinergic stimulation on the antibody response to sheep erythrocytes in inbred mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;68:198-205.
90. Hermanowicz A, Kossman S. Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;33:1322.
91. Özgüç H. Travmada Skoring Sistemleri. In: Şahinoğlu AH, eds. Yoğun bakım sorunları ve tedavi ilkeleri. 2. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.430-3.
92. Knaus WA, Draper EA, Wagner Dp, et al APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29
93. Moreno R, Morais P. Outcome Prediction in intensive care: results of a prospective multicenter, portuguese study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 177-86.
94. Kalaycıoğlu N, Kaplan M, Ünsel M. Yoğun Bakımda Prognostik Faktörler ve Skoring Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006;6:147-159.
95. Dilek Soysal, Volkan Karakuş, Ahmet Soysal, Erhan Tatar, Bayram Yıldız Bir Üçüncü Basamak Hastanesi Acil Servisine Başvuran Akut Organofosfat Zehirlenmesi Vakalarının Değerlendirilmesi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2011;156-60.