



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE
İNTERMEDİATE SENDROM GELİŞEN HASTALARDA
TERAPOTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ UYGULAMASININ
ETKİNLİĞİ**

Dr. Mustafa YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet SEBE

ADANA-2011

TEŞEKKÜR

Tez hazırlığı boyunca bana yol gösteren desteklerini esirgemeyen başta tez danışmanın sayın Doç.Dr. Ahmet SEBE olmak üzere,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktarmaya çaba sarfeden, mesleki bakış açımı değiştiren ve geliştiren Acil Tıp Anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Yüksel GÖKEL' e, öğretim üyeleri Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ' e, Çocuk Acil Tıp Sorumlu Öğretim Görevlisi Prof. Dr. H. Levent YILMAZ' a, uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Doç. Dr. Salim SATAR' a;

Tezimde katkıları olan Adli Tıp Anabilim dalı, Biyoistatistik Anabilim dalı, Aferez Ünitesi öğretim üyesi ve diğer çalışanlarına,

Asistanlığım süresince sevgi, saygı ve desteklerini göstererek mesleki gelişmemde katkıları olan Acil Tıp anabilim dalı asistan arkadaşlarıma, hemşirelerine ve birlikte mesai yaptığımız tüm çalışanlarına,

Üniversitede 5 yıl boyunca birlikte çalıştığımız tüm diğer bölüm asistanlarına, intörn doktor arkadaşlarıma,

İlk okuldan uzman doktor oluncaya kadar hayatıma giren ve bana sürekli yeni bilgiler aktaran tüm öğretmenlerime, hocalarıma,

Asistanlık gibi zorlu süreçte manevi desteğini esirgemeyen eşim Fadime Duygu YILMAZ'a,

Asistanlık sürem içerisinde hayatıma güneş gibi doğan kızım Melek Feyza'ya ve her zaman desteklerini gördüğüm aileme,

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VI
ABSTRACT-KEYWORDS	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Organofosfat zehirlenmesi	3
2.1.1. Organik Fosfor Bileşikleri	3
2.1.2. Zehirlenme yöntemleri	3
2.1.3. Toksikokinetikleri ve Patofizyoloji	4
2.1.4. Organik Fosfatların Sınıflaması	5
2.1.5. Klinik Belirtiler	7
2.1.5.1. Akut Kolinergik Kriz	7
2.1.5.2. İntermediate Sendrom	9
2.1.5.3. Gecikmiş Polinöropati	11
2.1.6. Organofosfat Zehirlenmesinde Tanı	11
2.1.7. Organofosfat Zehirlenmesinde Takip ve Tedavi	12
2.2. Plazmaferez (Terapotik Plazma Değişimi)	17
2.2.1. Terapotik Aferez Uygulamaları	17
2.2.2. Terapotik Plazma Değişimi	17
2.2.3. Teknik	18
2.2.4. Plazma değişim hacminin hesaplanması	19
2.2.5. İşlem süresi ve sıklığı	19
2.2.6. Terapotik plazma değişimi endikasyonları	20
2.2.7. Terapotik plazma değişiminde replasman sınırları	23
2.2.8. Terapotik plazma değişimi komplikasyonları	23
2.2.9. Çalışmada Kullandığımız Aferez Cihazının Özellikleri	24
3- GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Organofosfat düzeylerinin ölçülmesi	27
3.2 Laboratuvar	27
3.3 Plazmaferez (TPD) işlemi	27
3.4 İstatistiksel analiz	27
4. BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
7.KAYNAKLAR	44
8.ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1: Organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması	6
Tablo 2:TPD'de tedavi süresi	20
Tablo 3:TPD'nin bazı hastalıklardaki endikasyon kategorileri	21
Tablo 4:TPD'nin zehirlenme hastalarında endikasyon kategorileri	21
Tablo 5:TPD'nin endikasyon kategorilerinin ifade ettiği anlamlar	22
Tablo 6:Glaskow Koma Skalası	28
Tablo 7:Hastaların genel özellikleri	29
Tablo 8:Hastalar hakkında genel bilgiler	30
Tablo 9:Hastaların TPD işlemine başlama zamanları	31
Tablo 10:Hastaların mekanik ventilatöre bağlanma süreleri	31
Tablo 11:Hastaların hastaneye geliş ve taburcu olurken PKE düzeyleri	33
Tablo 12:Hastaların TPD öncesi ve sonrasında PKE düzeyleri	34
Tablo 13:Hastaların TPD öncesi ve sonrasında Organikfosfat düzeyleri	36

ŞEKİL LİSTESİ

Sekil No:

Sayfa No:

Şekil 1 : İşlem öncesi ve işlem sonrası PKE değerleri arasındaki istatistiksel tablo

34

Şekil 2 : İşlem öncesi ve işlem sonrası OP değerleri arasındaki istatistiksel tablo

35

Şekil 3: İşlem sonrasında atıktan elde edilen plazmada OP düzeyi

36

KISALTMA LİSTESİ

ACh: Asetil kolin

AChE: Asetil kolinesteraz

IMS: İntermediate sendrom

OP : Organofosfat

PKE : Pseudokolinesteraz (Plazmakolinesteraz)

TDP: Taze donmuş plazma

TPD: Terapotik plazma değişimi

ÖZET

Organofosfat Zehirlenmesinde İntermediate Sendrom Gelişen Hastalarda Terapotik Plazma Değişimi Uygulamasının Etkileri

Amaç: Organofosfat zehirlenmeleri ile tüm dünyada kaza ya da intihar amacı ile çok yaygın olarak karşılaşılmaktadır. En sık ölüm sebebi olan solunum yetmezliği özellikle intermediate sendrom gelişen hastalarda meydana gelmektedir. Bizim amacımız halen oluş mekanizması ve tedavisi tartışmalı olan intermediate sendromda terapotik plazma değişimi uygulayarak toksik maddenin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Bu şekilde hastaların iyileşme sürecini hızlandırmak, mekanik ventilatör ihtiyacının ve hastanede yatış süresinin azaltılması hedeflenmiştir.

Metod: Çalışmamıza Ekim 2008–Aralık 2010 tarihleri arasında Acil Tıp Anabilim dalında intermediate sendrom tanısı konan 4'ü kadın 13'ü erkek toplam 17 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması $50,59 \pm 20,16$ olarak ölçülmüştür. Terapotik plazma değişimi işleminden önce ve sonra alınan hasta kan örneğinden organik fosfat düzeyi ve pseudokolinesteraz düzeylerine bakıldı. Ayrıca işlem sonrasında biriken atık plazmasından da organik fosfor düzeyine bakıldı.

Bulgular: Hastaların plazmaferez öncesi; ortalama pseudokolin esteraz düzeyi: $219,40 \pm 463,820 (5-2583)$ U/L , ortalama organofosfat düzeyleri ise $0,7210 \pm 1,83780 (0,00-9,05)$ mg/L olarak ölçüldü. Plazmaferez sonrasında ise ortalama pseudokolinesteraz düzeyi: $607,30 \pm 1148,870 (13-5046)$ U/L, ortalama organofosfat düzeyi ise $0,3753 \pm 0,82636 (0-3,24)$ mg/L olarak ölçüldü. Ayrıca atık plazmasında organofosfat düzeyi $0,4835 \pm 1,11905 (0,00-4,55)$ mg/L olarak tespit edildi. Hastaların pseudokolinesteraz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme ($p=0.014$) ve organofosfat düzeyinde anlamlı bir azalma ($p=0.012$) saptandı.

Sonuç: İntermediate sendrom gelişen hastalardan toksik maddenin uzaklaştırılmasında ve pseudokolinesteraz düzeyinin yükseltilmesinde plazmaferez işlemi fayda sağlamaktadır. Plazmaferez işleminin geç yapılması, seans sayısının yetersizliği, organofosfatın yağ dokuda birikiyor olması işlemin faydalarını kısıtlamakla beraber diğer tedavilerle kıyaslanabilmesi için daha büyük ve kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İntermediate sendrom, Organofosfat zehirlenmesi, Terapotik plazma değişimi

ABSTRACT

The Effects of Therapeutic Plasma Exchange in Organophosphate Poisoning Cases With Intermediate Syndrome

Objective: Organophosphate poisoning is encountered worldwide and particularly in developing countries where agricultural activities are commonplace, as cases involving its accidental or suicidal use. Respiratory failure is the most common cause of death especially in patients who developed intermediate syndrome. In this study, we aimed to apply therapeutic plasma exchange on patients with intermediate syndrome in order to remove the toxic substance from the body. Thus, we targeted accelerating the recovery, and reducing the mechanic ventilation and hospital stay in those patients.

Method: Seventeen patients (4 female and 13 male) who presented to the Emergency Department between October 2008 - December 2010 and diagnosed with intermediate syndrome were included. The mean age of the patients was $50,59 \pm 20,162$ years. Organic phosphate and pseudocholinesterase levels were determined from blood samples collected before and after the therapeutic plasma exchange. Moreover, organic phosphate level was also evaluated in the removed plasma.

Results: Preplasmapheresis mean values of pseudocholinesterase and organophosphate were $219,40 \pm 463,820$ (5-2583) U/L and $0,7210 \pm 1,83780$ (0,00-9,05) mg/L, respectively. Postplasmapheresis mean values of pseudocholinesterase and organophosphate were $607,30 \pm 1148,870$ (13-5046) U/L and $0,3753 \pm 0,82636$ (0-3,24) mg/L, respectively. Moreover, organophosphate level in the removed plasma was $0,4835 \pm 1,11905$ (0,00-4,55) mg/L. While there was a statistically significant increase in the pseudocholinesterase levels of the patients ($p=0.014$), organophosphate levels demonstrated a significant reduction ($p=0.012$).

Conclusion: Plasmapheresis is a useful method in removing the toxic substance and increasing the pseudocholinesterase level in patients with intermediate syndrome. Although its benefits are limited by delayed application, inadequate number of sessions, and accumulation of organophosphate in the fat tissue, there is a need for further studies including larger series and controls in order to compare plasmapheresis with other therapeutic approaches.

Key Words: Intermediate syndrome, Organophosphate poisoning, Therapeutic plasma exchange

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organofosfat zehirlenmesi vakaları ile dünyada ve özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ve tarımsal üretimin yoğun olduğu toplumlarda kolay ulaşılabilir olmasından dolayı kaza veya intihar amacıyla kullanımına sıklıkla karşılaşılmaktadır.¹⁻³

Organik fosfor bileşikleri inhalasyon, oral alım ve topikal temas yoluyla akciğerler, deri, müköz membranlar ve konjunktivadan son derece iyi absorbe edilirler. Ayrıca parenteral kullanıma bağlı zehirlenmeler de bildirilmiştir.

Organik fosfor bileşikleri yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte dağılır ve birikir. İnsanlarda organik fosfor bileşiklerinin pik konsantrasyonları alımdan 6 saat sonra ölçülmüştür. Bu bileşikler serum yarılanma ömürleri dakikadan saatlere kadar değişmesine rağmen, yağ depolarından uzamış absorpsiyon veya redistribisyona bağlı olarak 48 güne kadar uzaya bilir. Organik fosfor bileşikler; asetilkolinesteraz (AChE) ve psödokolinesteraz (butirilkolinesteraz, BuChE, PKE) gibi karboksilik ester hidrolazları oldukça güçlü inhibe ederler. Esas olarak böceklerin ve memelilerin sinir uçlarında asetilkolinesteraz enzimini fosforile ederek zehirlenmeye neden olurlar. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucu asetilkolin (ACh) birikir. Enzim inhibisyonun açık sonucu tüm kolinerjik sinapslarda asetilkolinin birikmesi toksitenin temelini oluşturur.³

Organofosfat zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgular asetilkolinin sinir kavşaklarında birikiminin yansımasıdır. Akut organofosfat zehirlenmesinden sonra akut kolinerjik kriz, intermediate sendrom ve gecikmiş polinöropati şeklinde üç fazda klinik ortaya çıkmaktadır.

Akut kolinerjik kriz bulguları muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları olarak ayrılırlar. Muskarinik bulgular: Bronş sekresyonlarında artış, aşırı terleme, tükürük artışı, göz yaşarması, miyozis, bronkokonstrüksiyon, karın ağrıları, bradikardi ve sık idrara çıkma şeklindedir. Nikotinik bulgular: Fasikülasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve paralizi şeklindedir. Bazen solunum kasları ve diyafram paralizi de görülebilir. Nadiren kan basıncında yükselme ve taşikardi de olabilir. Santral sinir sistemi bulguları: Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor ve anksiyete görülebilir. Ayrıca,

konfüzyon, psikoz, konvülzyon ve koma gelişebilir. Solunum merkezi depresyonuna yol açabilir.

İntermediate sendrom (İMS) ise akut organofosfor bileşikleri ile olan zehirlenmeden 24-96 saat sonra kolinerjik bulguların tekrarlaması ya da fasikülasyon olmadan kas zayıflığının meydana gelmesi olarak tanımlanır. Nedeni ve oluş mekanizması tartışmalı olmasına rağmen klinik olarak özellikle proksimalde daha belirgin olmakla birlikte birçok kasta güçsüzlük meydana gelir. Sendromun başlangıcında respiratuar yetmezlik genellikle eşlik eder. Ayrıca derin tendon reflekslerinde azalma ve fasiyal, ekstraokuler kaslar gibi motor kranial sinirlerin uyardığı kaslarda da tutulum olmaktadır.

İMS gelişmesindeki risk faktörleri farklılık göstermektedir. İMS genellikle asetilolinesterazın ciddi ve uzamış inhibisyonuna bağlı olarak meydana gelir. Ayrıca diğer risk faktörleri organ yetmezliği ya da insektisidin toksikokinetiği nedeniyle metabolizmasında gecikme olması, zehirlenmenin ciddiyeti, artmış kas enzimleri ve yetersiz ya da gecikmiş oksim tedavisidir.

İMS’da hava yolunu korumak ve erken ventilatör desteğinde bulunmak tedavinin esasını oluşturmaktadır. Sendromun oluşmasını engelleyecek spesifik antidotu yoktur. Pralidoxim veya atropin tedavisinin İMS’da etkili olduğunu gösteren önemli bir veri bulunmamasına rağmen nöromusküler kavşağın proksimal motor sinirinde bulunan nikotinik reseptörlerden çıkan dirençli kolinerjik semptomların kontrol altına alınması için kullanılabilir. Bazı yayınlarda İMS’un yetersiz dozda pralidoxim verilmesinden kaynaklandığını belirtmesi nedeniyle, İMS şüphesi olan vakalarda 500 mg/saat dozda pralidoxim infüzyonu önerilmektedir.

Bu çalışmada organofosfat zehirlenmesine bağlı olarak meydana gelen, nedeni ve oluş mekanizması tam olarak bilinmeyen fakat bu zehirlenmede mortalitede büyük etkisi olan intermediate sendrom gelişen hastaları terapötik plazma değişimi ile tedavi etmeyi amaçladık. Terapötik plazma değişimi ile hastanın toksik madde içeren plazmasını uzaklaştırarak yerine toksik maddeyi içermeyen plazma verilmesi suretiyle klinik olarak iyileşmenin hızlanmasını ve mortaliteyi azaltıcı etkisinin tespit edilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Organofosfat zehirlenmesi

2.1.1. Organik Fosfor Bileşikleri

İnsektisit; tarım, hayvancılık, ev ve iş yerleri gibi birçok yaşam alanında böcekleri öldürmek için kullanılan bileşiklerin genel adıdır. Organofosfatlar (OP) ve karbamatlar en sık sistemik hastalıklara neden olan insektisitlerdir. OP'lar ayrıca kimyasal silah olarak da kullanılmaktadırlar. Her yıl dünyada 100.000'den fazla kişi bu bileşiklerle zehirlenmektedir. Bununla birlikte bu rakamlar muhtemelen çevresel maruziyetten oluşan bir çok rapor edilmemiş ve tanısı konulmamış hastaları kapsamamaktadır. Zehirlenmeler özellikle tarım ile ilgilenen bölgelerde, bu bileşiklere ulaşım daha kolay olması nedeniyle yaygındır. ¹⁻³

2.1.2. Zehirlenme yöntemleri

Organik fosfor bileşikleri inhalasyon, oral alım ve yüzeysel temas yoluyla, deri, müköz membranlar ve konjunktivadan son derece iyi absorbe edilirler. Solunum yolu ile zehirlenmelerde belirtiler hızlı başlar. Hastanın ortamdan uzaklaştırılması etkiyi azaltabilir. Deri yolu ile olan zehirlenmelerde emilim yavaştır. Bütünlüğü bozulmuş deri, dermatit ve yüksek çevre ısısı varlığında ciltten emilim artar. Ağız yolu ile alımlar ya yanlışlıkla çocuk ve yaşlılar tarafından alınmasıyla ya da intihar amacıyla alınması şeklinde oluşur. İntravenöz yoldan alımlarda bulgular, diğer alımlara göre erken başlar ve klinik daha ağır seyreder

2.1.3. Toksikokinetikleri ve Patofizyoloji

Organik fosfor bileşikleri yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte dağılır ve birikir. Yağ dokusunda yüksek konsantrasyonda biriktiğinden dolayı, yağ dokusu depo görevi yapar ve metabolize olmayan organik fosfor bileşikleri yağ dokudan mobilize olduğunda hastalarda toksisite tekrar oluşur. Organik fosfor bileşikleri alımdan 6 saat sonra plazmada pik konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömürleri dakikadan saatlere kadar değişmesine rağmen, yağ dokusu tarafından uzamış absorpsiyon veya redistribisyona bağlı olarak 48 güne kadar uzayabilir. Organik fosfor bileşiklerinin karaciğer ve intestinal mukozada çeşitli karışık fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edildiği düşünülmekle beraber tam yolu iyi anlaşılmamıştır. Direkt etkili organik fosfor bileşikleri vücutta asetilkolinesterazı (AChE) inhibe ederek etki göstermektedir.³⁻⁶

Asetil kolinesteraz; asetil kolini, asetik asit ve kolin olarak iki etkisiz parçaya hidrolize eder. Normal şartlar altında, aksonlar tarafından salınan asetilkolin (ACh) 'in neredeyse tümü hidrolize edilir. OP ve karbamatlar organizmada asetilkolinesteraz (AChE) ve psödokolinesterazı (butirilkolinesteraz, BuChE, PKE) gibi karboksilik ester hidrolazları inhibe ederler. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucu asetilkolin (ACh) birikir. Asetilkolin; parasempatik ve sempatik gangliyonların her ikisinde, iskelet nöromusküler kavşaklarda, tüm postgangliyonik parasempatik sinirlerin terminal kavşaklarında, çoğu ter bezlerinin postgangliyonik sempatik liflerinde ve santral sinir sistemi içinde bazı sinir sonlanmalarında bulunan bir nörotransmitterdir. Akson uçlarında depolanan veziküllerin dış membranda rüptürü sonucunda sinaps ve nöromusküler kavşağa asetil kolin salınmaktadır. Normal ACh metabolizmasında kolin-enzim bağının ayrılması mikrosaniyeler içinde tamamlanmasına rağmen, organik fosfor bileşiği-enzim bağı bir kaç saat devam edebilir. ACh salınmamış ise zaman geçtikçe, ikinci grubun ayrılmasıyla bir şekil değişikliği oluşur ve organik fosfor-asetilkolinesteraz bağı kalıcı olur. Bu olaya "yaşlanma" denir. Yaşlanma olayı zamana bağımlı gelişen bir olaydır ve nükleofilik ajanların reaktif etme yeteneğinin kaybını ifade eder. Bu olay pH, ısı veya kimyasal bileşiğin yapısı ile ilişkilidir.^{2-4,7,8} Karbamatlar; asetilkolinesteraza bağlandığında spontan olarak hidrolize olmaları ve yaşlanmamaları ile organik fosforlardan ayrılırlar. Enzim inhibisyonun sonucu olarak tüm kolinerjik sinapslarda asetilkolinin birikmesi bu maddelere bağı toksitenin temelini oluşturur.^{3,7,8}

2.1.4. Organik Fosfatların Sınıflaması

Organofosfat insektisitler normal olarak ester, tiol ester veya fosfor içeren asitlerden elde edilen asit-anhidritlerdir.²⁻⁴ Bileşikler fosfat üzerinde bulunan atomlara göre sınıflandırılırlar. Dört atomu da oksijen içerenlere fosfatlar, kükürt içerenlere fosfotioatlar, azot içerenlere fosforamidler, azot ve kükürt içerenlere fosforamidotionatlar, karbon içerenlere fosfonatlar, karbon ve kükürt içerenlere fosfonotionatlar denmektedir. Fosfotioatlar (P=S) fosfatlardan (P=O) daha lipofiliktir. Bu nedenle yağ dokusunda daha fazla birikim gösterirler. Birçok bileşik tionlardan (P=S) fosfatlara (P=O) kolaylıkla dönebilirler.^{2-4,7} Dünya Sağlık Örgütü'nün organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre yaptığı sınıflama Tablo 1'de görülmektedir.^{4,8,9}

Organik fosfatlar AChE ve diğer kolinesterazlarla etkileşir. Fosfatların AChE'yi baskılaması ilerleyici bir reaksiyondur. Zehirlenme sırasında fosfatlar başlangıçta artar ve zirve yaparlar. Sonra emilen bileşiğin miktarı ve bazı metabolik faktörlerin etkisi ile azalma gösterirler. Ancak AChE'nin baskılanması bu azalma sırasında da artarak devam eder. Bu nedenle herhangi bir zamanda ölçülen fosfat düzeyleri ile inhibisyonun derecesi arasında ilişki bulunmayabilir. İnhibisyon kümülatif bir etkinin sonucudur. Bileşiğin büyük çoğunluğu organizmadan atılınca kadar bu ilerleyici inhibisyon devam edebilir. Fosfatların organizmadan temizlenme hızı bileşiğin özelliğine göre farklılıklar gösterir. Diklorfos birkaç saatte temizlenirken, klorpirifos, dimetoat gibi lipofilik fosforotioatlarda yağ dokusundan yeniden dağılım nedeniyle inhibisyon günlerce devam edebilir.^{2-4,7,8}

Tablo 1. Organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması.⁹

Sınıf	Kimyasal özellik	Organik fosfor bileşiği
Sınıf Ia: Aşırı tehlikeli	Fosfat	Chlorfenvinphos , Mevinphos , TEPP , Phosphamidon
	Fosfotioat	Coumaphos, Demeton, Disulfoton, Ethopropho, Fenamiphos , Fensulfothion, Parathion, Parathion-methyl, Phorate, Terbufos,Sulfotep , Prothoate
	Fosforamid	Mephosfolan
	Fosfonotionat	Trichloronat, Leptophos, Fonophos
	Fosfonoamidotionat	Phosfolan
Sınıf Ib: Çok tehlikeli	Fosfat	Monocrotophos, Dicrotophos, Dichlorvos
	Fosfotioat	Azinphos-methyl, Bromophos-ethyl, Demeton-S-methyl, Fenthion, Methidathion, Pirimphos-ethyl, Thiometon, Vamidothion
	Fosfonotionat	Azinphos-ethyl, Omethoate
	Fosfonoamidotionat	Propetamphos, Methamidophos, İsofenphos
	Fosfonat	Triazophos
Sınıf II: Orta derecede tehlikeli	Fosfotioat	Chlorpyrifos, Diazinon, Dichlofenthion, Dimethoate, Ethion, Fenitrothion, Phosmet Sulprofos, Prothiofos, Profenofos
	Fosfonoamidotionat	Phoxim
Sınıf III: Hafif tehlikeli	Fosfotioat	Bromophos, Malathion, Pirimiphos-methyl
	Fosforamidotionat	Acephate
	Fosfonat	Trichlorfon
Sınıf IV: Akut tehlike olasılığı yok	Fosfotioat	Chlorphoxim, Temephos, Chlorpyrifos methyl
	Fosfat	Tetrachlorvinphos

AChE'nin reaktivasyonu hidrolitik bir reaksiyondur. Bu reaksiyon oksimlerle hızlandırılabilir. Reaktivasyonun derecesi inhibe olan enzimin kimyasal yapısına (dimetil fosforil veya dietil fosforil), reaktivatörün yapı ve konsantrasyonuna ve zamana bağlıdır. Ancak bu reaktivasyon her zaman konsantrasyona bağlı gelişmeyebilir. Çünkü oksimler enzimi fosforil-enzim-oksim kompleksine dönüştürür. Bu kompleks enzim için potent bir inhibitördür. Ancak stabilitesi iyi olmadığı için çabuk kaybolur. Dolayısıyla tekrar inhibisyon bulguları ortaya çıktığında bu komplekse bağlamaktan çok, reinhibisyon düşünülmelidir. Yine de bazen oksim enjeksiyonu kolinerjik krizlere yol açabilmektedir.^{2,5,7,8}

2.1.5. Klinik Belirtiler

Organofosfat zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgular asetilkolinin sinir kavşaklarında birikiminine bağlıdır.¹⁰ Semptomların başlangıcı ajana, maruziyet yoluna ve derecesine göre değişir. Akut organofosfat zehirlenmesinden sonra oluşan toksik etki; akut kolinerjik kriz, intermediate sendrom ve gecikmiş polinöropati olarak üç fazda oluşmaktadır.^{11, 14}

2.1.5.1. Akut Kolinerjik Kriz

Asetilkolin; parasempatik ve simpatik gangliyonların her ikisinde, iskelet nöromusküler kavşaklarda, tüm postgangliyonik parasempatik sinirlerin terminal kavşaklarında, çoğu ter bezlerinin postgangliyonik simpatik liflerinde ve santral sinir sistemi içinde bazı sinir sonlanmalarında bulunan nörotransmitter olarak görev almaktadır. Bu kolinerjik reseptörler veya sinapslar muskarinik (kalp, düz kaslar ve salgı bezleri) ve nikotinik (otonom ganglionlar ve motor son uçlar) olarak ayrılırlar. Klinik bulgular muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları olarak ayrılırlar.^{2,7,10}

Muskarinik bulgular: Bronş sekresyonlarında artış, aşırı terleme, tükürük artışı, göz yaşarması, miyozis, bronkokonstrüksiyon, karın ağrıları, bradikardi ve sık idrara çıkma şeklindedir.^{2,10,16}

Nikotinik bulgular: Fasikülasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve paralizi şeklindedir. Bazen solunum kasları ve diyafram paralizi de görülebilir. Nadiren kan basıncında yükselme ve taşikardi de olabilir.^{2,4,10,16}

Santral sinir sistemi bulguları: Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor ve anksiyete görülebilir. Ayrıca, konfüzyon, psikoz, konvülzyon ve koma gelişebilir. Solunum merkezi depresyonuna yol açabilir. Bu bulgular genellikle ağır olgularda görülmektedir. Olasılıkla lipofilik bileşiklerin merkezi nöronlara girişine bağlıdır.^{2,4,10,16}

Organik fosfor zehirlenmelerinde lökosit sayısının prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Mesleğinde organik fosfor bileşiklerine maruz kalanlarda nötrofil kemotaksisinin bozulduğu bulunmuştur. Lökosit sayısı normal olanlarda veya takipte normal düzeye inenlerde prognoz daha iyi, lökosit sayısı yüksek olan veya takipte yükselenlerde prognozun daha kötü olduğu tespit edilmiştir.^{17,18-20}

Hiperglisemi sık rastlanılan bir bulgudur. Bazı hastalarda nonketotik hiperozmolar koma ve glikozüri bildirilmiştir. Zehirlenme sırasında pankreatit gelişimi olabilir. Bazı hastalarda hiperpotasemi gösterilmiştir. Zehirlenme hormonlar üzerine de etkiler göstermektedir. Kolinesteraz inhibitörlerinin hipofiz-tiroid ve hipofiz-adrenal aksı değiştirdiği gösterilmiştir. ACTH'nin diüurnal ritminin bozulduğu ve zehirlenme sırasında serum düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde kortizol ve prolaktin düzeyleri de yükselmektedir. Bunun nedeni yapımlarının artması veya yarı ömürlerinin azalması olabilir.^{17,21}

Hipotansiyon, hipertansiyon, aritmi ve ani kardiyak ölümler sıktır. Bu komplikasyonların nedeni hipoksi, metabolik asidoz ve elektrolit bozuklukları olabilir. Artan asetilkolin muskarinik M2 reseptörleri ile etkileşip negatif inotropik etki gösterebilir. EKG de uzamış QT kötü prognoz göstergesidir.^{17,22,23}

Zehirlenme sırasında bilateral vokal kord paralizi, izole bilateral larengeal sinir paralizi ve termoregülatuar merkezin bozulmasına bağlı hipotermi görülebilir. Uzun süreli temas optik fonksiyonları bozabilir. Ayrıca, artrit ve serebellar ataksi de bildirilmiştir. En sık karşılaşılan bulgular miyozis, bilinç değişikliği, hipersekresyon, fasikülasyon ve bradikardi şeklindedir.¹⁷

2.1.5.2. İntermediate Sendrom

Akut organofosfor bileşikleri ile olan zehirlenmeden 24-96 saat sonra kolinerjik bulguların tekrarlaması ya da fasikülasyon olmadan kas zayıflığının meydana gelmesidir. Bu olay ilk 1987 yılında tarif edilmiş ve intermediate sendrom olarak isimlendirilmiştir. İntermediate sendrom olarak isimlendirilmesinin nedeni ise akut kolinerjik kriz ile gecikmiş tip polinöropati arasındaki zamanda meydana gelmiş olmasıdır.¹¹ İMS olarak tariflenen ilk olgularda başlangıçta kolinerjik bulgularının oksim ve atropin ile tedavi edildikten 1-2 gün sonra açığa çıkmıştır. İMS nöromusküler kavşak bozukluğu olarak tanınır ancak mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bazı mekanizmalar öne sürülmüştür.^{11,12,24-26}

1. Çizgili kasların postsinaptik motor-son plak bölgesinde patolojik değişikliklerin olması sonucunda paralizi meydana gelmesi,
2. Kas liflerinde kalsiyum mobilizasyonuna veya kas membranlarına karşı oksidatif hücrel hasar sonucunda kas nekrozunun gelişmesi.

Mekanizması tartışmalı olmasına rağmen İMS'un nedeni olarak bazı faktörler suçlanmaktadır.²⁷⁻³⁰

1. Ağır olgularda dolaşan oksonlara bağlı uzamış inhibisyon,
2. Oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi,
3. Uzamış nikotinik uyarının neden olduğu fonksiyonel paralizi,
4. Postsinaptik asetil kolin reseptörlerinin fonksiyonel sayısının azalması
5. Postsinaptik asetil kolin reseptörlerinde desensitizasyon ya da down regulasyon olması
6. Yetersiz oksim tedavisi

İMS daha sık olarak parathion, metyl parathion, diazinon, malathion, fenthion, monocrotophos, dimethoate ve metamidophos, dichlorvos ile zehirlenmelerde meydana gelmektedir. Bu lipofilik pestisitlerin ya da metabolitlerinin yağ dokudan tekrar dolaşıma salınması sonucunda İMS ortaya çıkmaktadır. Yağ dokudan tekrar

salınma nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen en çok yetersiz oksim tedavisi sorumlu tutulmaktadır. Fakat yeni yayınlarda bu mekanizma da tartışılmaktadır.^{24,33} Yapılan bazı çalışmalarda İMS'un başlangıç dönemindeki kolinerjik kriz sırasında oluşan nöromusküler hasara bağlı olarak daha erken olabileceği belirtilmiştir.³¹⁻⁴²

İMS da en sık karşılan klinik bulgular boyun fleksiyonunda belirgin güçsüzlük ve değişen derecelerde proksimal kas güçsüzlüğü, omuz abduksiyonu ve kalça fleksiyonunda güçsüzlük olmasıdır. Sendromun başlangıcında respiratuar yetmezlik genellikle eşlik eder. Ayrıca derin tendon reflekslerinde azalma ve fasiyal, ekstraoküler kaslar gibi motor kranial sinirlerin uyardığı kaslarda da tutulum olmaktadır.³⁰⁻³² İMS'un atipik formlarında ise kolinerjik semptomların tekrarlaması veya devam etmesi şeklinde klinik bulgu olmaktadır. Bu kolinerjik bulgular sekresyon artışı, diare, terleme, bradikardi ve fasikülasyonlardır.^{30,35,37}

İMS gelişmesindeki risk faktörleri farklılık göstermektedir. İMS genellikle asetilolinesterazın ciddi ve uzamış inhibisyonuna bağlı olarak meydana gelmesine rağmen, İMS gelişen her hastada ciddi enzim inhibisyonu gözlenmeyebilir.^{25,26,35,37} İMS gelişmesinde diğer risk faktörleri organ yetmezliği ya da insektisidin toksikokinetiği nedeniyle metabolizmasında gecikme olması, zehirlenmenin ciddiyeti, artmış kas enzimleri ve yetersiz ya da gecikmiş oksim tedavisidir.^{24-27,35,43,44}

İMS tanısının konmasında en güvenilir yöntem klinik bulgulardır.⁴⁵ Tetanisi olan hastalarda pre ve post sinaptik tutulumun her ikisini de göstermek amacıyla elektromyografi kullanılabilir.⁷ Ancak tekrarlayan sinir stimülasyonu İMS'un gelişebileceğini veya şiddetini her zaman doğru olarak göstermeyebilir fakat mekanik ventilatör ihtiyacını belirlemede faydalı olabilir.¹³

İMS'da hava yolunu korumak ve erken ventilatör desteğinde bulunmak tedavinin esasını oluşturmaktadır. Sendromun oluşmasını engelleyecek spesifik antidotu yoktur. Pralidoxim veya atropin tedavisinin İMS'da etkili olduğunu gösteren önemli bir veri bulunmamasına rağmen nöromusküler kavşağın proksimal motor sinirinde bulunan nikotinik reseptörlerden çıkan dirençli kolinerjik semptomların kontrol altına alınması için kullanılabilir. Bazı yayınlarda İMS'un yetersiz dozda pralidoxim verilmesinden

kaynaklandığını belirtmesi nedeniyle, İMS şüphesi olan vakalarda 500 mg/saat dozda pralidoxim infüzyonu önerilmektedir. Güçsüzlük ve paralizi genellikle 5–18 günde düzelmektedir.^{7,25,30,46}

2.1.5.3. Gecikmiş Polinöropati

Nadir görülen bir komplikasyondur. Genellikle organik fosfor bileşiğine akut maruz kalınmasından sonraki birkaç gün veya hafta sonrasında ve kronik organik fosfor pestisid maruziyetlerinde görülmektedir. Periferik kas güçsüzlüğü simetrik ve duysal bozukluk eşlik edebilir. Ancak duysal bozukluk motor bozukluktan daha hafiftir. Bu olaydan sinir dokusunda bulunan nörotoksik esteraz veya nöropati “target” esteraz (NTE) adı verilen enziminin inhibisyonu sorumludur.^{3,4,12,17,47}

2.1.6. Organofosfat Zehirlenmesinde Tanı

Başlangıç tedavisi için tanı araçlarına gerek olmamasına rağmen, açıklanamayan olgularda tanının konması açısından değerlidir. Genellikle ilk tanıda anamnez yeterlidir. Çoğu zaman alınan veya maruz kalınan bileşiğin adı hastalar veya yakınları tarafından bilinebilir veya maddenin kutusu getirilebilir. Bu her zaman güvenilir bir yöntem olamayacağı için klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları ile birlikte değerlendirmelidir.

Klinik Bulgulara Göre Tanı: Hastada miyozis, sekresyon artışı, bradikardi gibi kolinerjik bulguların olması tanı koydurucudur. Ancak bazı olgularda nikotinik etkiler muskarinik bulguların tespit edilmesini engelleyebilir. Bazı mantarlar (amanita muskarina) ve karbamat zehirlenmelerin de kolinerjik bulgular meydana gelebildiği için dikkatli olunmalıdır. Ayrıca organik fosfor bileşiklerinin kokuları da oldukça tipiktir. Nefesin kokusu, mide sıvısının kokusu veya giysilerin kokusundan organik fosfor bileşiği ile zehirlenme olabileceğinden şüphelenilmelidir.^{3,10,15,48}

Laboratuvar Tanısı: Organik fosfor bileşiklerinin kandan veya mide sıvısından belirlenmesi tanı koydurucudur. Eritrosit yüzeyinden salınan ve sinir dokusunda, kasta ve beyinde bulunan eritrosit kolinesterazının ölçümü hem tanı hem de prognoz hakkında

yardımcı olur. Fakat en önemli laboratuvar tetkiki PKE (psödokolinesteraz) aktivitesinin düşüklüğünün gösterilmesidir. PKE karaciğer kaynaklı bir akut faz proteindir ve kan plazmasında bulunur. Düşük PKE seviyesi organik fosfat zehirlenmesi için her zaman tanı koydurucu olmayabilir. Çünkü normal değeri toplumlara ve kronik maruz kalma gibi nedenlere göre değişkenlik göstermektedir. Tanıyı doğrulamak için seri ölçümler gerekir. Kolinesteraz düzeyine göre tedaviyi ayarlamak yada sonlandırmak yanlıştır.^{49,50} Elektrofizyolojik çalışmalar özellikle intermediate sendrom tanısı için gerekebilir. Olguların takibi için en uygun testin asetilkolinesteraz ölçümü olduğu söylenebilir.⁵¹

Farmakolojik Tanı: Organik fosfor zehirlenmesinden şüphelenilen olgularda laboratuvar testleri yoksa klinik olarak şüphe ediliyorsa hastalara 1 mg atropin intravenöz verilir. Düşük doz atropine yanıt olarak antikolinergik bulgular gelişmezse kolinerjik zehirlenmeden şüphelenilebilir.⁴

2.1.7. Organofosfat Zehirlenmesinde Takip ve Tedavi

Hastaların takibi için klinik bulgular (bradikardi, miyozis, hipersekresyon, fasikülasyon vb.), Eritrosit asetilkolinesterazı, Pseudokolinesteraz düzeyi, Organik fosfor düzeyinin izlenmesi, Oksim düzeyinin izlenmesi, Atropin düzeyi gibi göstergeler kullanılabilir.

Klinik bulgular ve PKE düzeyinin izlenmesi diğer yöntemlere göre daha kolay ve ucuzdur. Ancak hastanın gerçek durumu hakkında her zaman tam bilgi vermeyebilir. Bu göstergelerin yanında kan şekeri ve lökosit düzeyinin izlenmesi yardımcı olabilir. Ancak klinik bulgularla birlikte kullanılmalıdır.^{52,53}

Hastada bileşikle temasın sonlandırılması, kontamine giysilerin çıkarılması, Deri ve gözlerin yıkanması, dolaşım ve solunum yolunun açıklığının sağlanması, semptomatik tedavi, nöbetlerin kontrol altında tutulması, monitörizasyon gibi genel akut zehirlenme tedavi prensipleri uygulanmalıdır.

Hastanın solunum yolunun devamlılığı için entübasyon ve gerekli olursa mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Ancak ağızdan ağıza solunum yaptırılmamalıdır. Bu hastalarda kusma, vokal kord paralizisi ve aspirasyon sık görüldüğünden hastanın başı

yükseltilmeli ve yan yatırılmalıdır. Organik fosfor bileşikleri deriden emilebilirler. Bu nedenle deri yolu ile zehirlenenlerde veya oral alım sonrası giysileri kusma sonucu mide içeriği ile bulaşanlarda giysiler çıkarılmalı ve deri sabunlu su ile yıkanmalıdır. Eğer inhalasyon ile zehirlenme oluşmuşsa hasta kontamine ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Hastane çalışanlarında organik fosfor zehirlenmelerini takip sırasında zehirlenme bulguları gelişebilmektedir. Bu nedenle ortam iyi havalandırılmalıdır. Bakım yapan personel eldiven kullanmalı ve ellerini bakım sonrası yıkamalıdır. Oral yolla zehirlenmelerde ilk dört saat içinde midenin yıkanması yararlı olabilir. 1 gr/kg dozunda aktif kömür emilimi azaltmakta yardımcı olabilir. Eğer hastada konvülsiyonlar varsa diazepam yararlıdır. Oligürik böbrek yetmezliği riskini azaltmak için sodyum bikarbonat verilebilir.⁵⁴

Antidot Tedavisi

Tedavide esas amaç sinaptik biyokimyasal anormallikleri ve kolinesteraz blokajını tersine çevirmektir. Bu etki iki ilaçla sağlanır. Bu ilaçlar atropin ve pralidoksim (2-PAM) dır. Bu iki ilaç sinerjistik etkilidir. Diazepamın atropin ve oksim kombinasyonuna eklenmesinin daha yararlı olabileceği gösterilmiştir.¹⁷

Atropin: Bir belladon alkaloidi olan atropin antimuskarinik ilaçların prototipidir. Muskarinik agonistler, organik fosfor pestisitleri ve organik fosfor kimyasal savaş sinir ajanları gibi asetilkolinesteraz inhibitörlerine maruziyette semptomatik tedavide kullanılan hem santral hem de periferik muskarinik reseptörlerin kompetitif antagonistidir.⁵⁵ Atropin sadece postsinaptik muskarinik reseptörde etkili olduğu için, aşırı sekresyon, myozis, bronkospazm, kusma, diare, diyaforez ve idrar inkontinansını geri çevirmek için kullanılır. Kas güçsüzlüğü, paralizi ve asetilkolinesteraz üzerine etkisi yoktur. Karaciğerde yarıya yakını esterazlar tarafından hidrolize edilir, geri kalanı idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü 2 – 5 saattir. Atropinin toksik etkileri antikolinergik özelliği ile ilişkilidir. Taşikardi, midriazis, cilt kuruluğu, hiperemi, trakea ve bronş mukoza salgılarını inhibe edici etkileri vardır. SSS de halüsinasyon, deliryum ve koma oluştururlar. Solunum merkezini inhibe eder. Atropin için tedavinin etkili

olduğunu gösteren bulgu trakeobronşial sekresyonun ortadan kalkmasıdır, pupiller ve kalp hızı daha az dikkate alınır. Ağır vakalarda yüzlerce miligram atropine ihtiyaç duyulmaktadır.⁵⁴⁻⁵⁷ Başlangıç dozu hafif-orta zehirlenmelerde 1-2 mg intravenöz ve şuuru kapalı ciddi zehirlenmelerde 3-5 mg intravenöz başlanması gerektiği önerilmektedir. Bu doz ihtiyaca göre her 3-5 dakikada iki katına çıkarılabilir.^{15,58} Yeterli atropinizasyona ulaşıldıktan sonra etkisini sürdürmek için uygun dozda atropin infüzyonuna devam edilmesi gereklidir. Ancak hastanın klinik ve atropinizasyona bağlı antikolinergik bulguların ortaya çıkması, özellikle sekresyonların kurumasına göre doz ayarlaması yapılmaktadır.^{4,17,59-61} Ayrıca Glikopirolat ve Skopolamin de atropin gibi muskarinik etkileri geri çevirmek amacıyla kullanılabilir.⁶¹

Pralidoksim (2-PAM): AChE'ı yeniden oluşturmak için etki eder. İnhibe olan asetilkolinesterazı tekrar aktive ederler. Bu bileşikler aktive kolinesterazların onarılması ve nikotinik etkilerin geri döndürülmesinde yararlıdır.⁴

Pralidoksimin pozitif yüklü dördüncü proteini fosforile enzim üzerindeki negatif yüklü anyonik alana doğru çekilir, fosforlu parçaya yakın kapanmasına sebep olur. Böylece pralidoksim fosfat parçası üzerine nükleofilik saldırı oluşturur, onun için yarışır ve asetilkolinesteraz enziminden onu ayırır. Bu asetilkolinesterazın normal fonksiyonunu yapmasını sağlar. Fakat fosforile olmuş enzim “aged”(yaşlanmış) olduğu zaman fosfat grubu irreversibl olarak enzime bağlanır ve oksim terapisi etkisiz kalır. Bu zaman dilimi değişkendir ve ilk 48 saat önemlidir.⁶² Bu nedenle Pralidoksim tedavisine erken başlanmalıdır. Oksim tedavisinden yarar gören hastalarda tedavi süresinde azalma, ventilasyon ihtiyacının kalkması ve komplikasyonlarda azalma beklenmelidir. Oksim tedavisi intermediate sendrom tedavisi için de verilmelidir.^{58,60,63} Bazı olgularda oksim tedavisi başarısız olabilir.^{4,24,64,65} Dozun yetersiz olması, organizmadan atılımın hızlı olması, tedavide geç kalma veya tedavinin erken kesilmesi tedavideki başarısızlığın başlıca nedenleridir. DG70 butirilkolinesteraz mutasyonu olanlarda oksimlerle oluşturulan reaktivasyona direnç olabilir.

Pralidoksimin Yan Etkileri: Tedavi dozlarında yan etkileri basittir ve plazma konsantrasyonları aşırı derecede yüksek olmadıkça aşikar olmayabilir. Geçici baş

dönmesi, bulanık görme ve diyastolik kan basıncında yükselme uygulamanın hızı ile ilişkili olabilir. Hızlı intravenöz uygulama laringospazm ve kas rijiditesinin sonucu ani kardiyak ve solunum arresti oluşur. Hepatotoksisite geçici olarak gözlenen bir durumdur. Diğer bir etki fosforile oksimlerin neden olduğu AChE inhibisyonudur.^{60,65,66}

Pralidoksimin en uygun dozu bilinmemektedir. Genel olarak 100 ml % 0.9 sodyum klorid solusyonu içinde 1-2 gram dozun 15-30 dakikada verilmesi başlangıç yetişkin dozu olarak önerilmektedir. Pediatrik dozu 30 dakikayı aşkın bir sürede yükleme dozu şeklinde verilen 20-40 mg/kg (en fazla 2 gram)dır.⁶⁷ Bu başlangıç dozları ile kas yorgunluğu ve fasikülasyonlar geçmemiş ise 1 saat içinde tekrarlanabilir. Alternatif olarak yükleme dozu sonrası sürekli olarak sürdürülen infüzyonun sınırlı sayıda yetişkin ve çocuklarda güvenilir ve efektif olduğu bildirilmiştir.^{62,68-70} Önerilen infüzyon dozu 500 mg/saat şeklindedir. Tedaviye çoğu vakada 24 saat devam ettirilir.⁶⁸ Oksim konsantrasyonu ve kolinesteraz aktivitesinin artışının klinik düzelme ile korele olduğu bulunmuştur.⁷⁰

Diğer Oksimler: Obidoksim, HI-6 diklorid, HLö-7 kullanılan diğer oksimlerdir.

Diazepam: Tam olarak anlaşılmamakla birlikte ağır olgularda antidot tedavisine eklenmesi yararlı olmaktadır. Diğer antikonvülzanlardan daha etkilidir. Asetilkolin tarafından uyarılan sekonder GABA-erjik yolun anti-GABA-erjik özelliğinden dolayı etkilendiği düşünülmektedir. Diazepam istenmeyen bazı santral sinir sistemi olaylarını da etkileyebilir.¹⁷

Organofosfat Zehirlenmesi Tedavisinde Diğer Yaklaşımlar

Bikarbonat⁴ ve intravenöz magnezyumun⁷¹ OP zehirlenmesinde kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Magnezyum aynı zamanda asetilkolin salınımını da baskılamaktadır.^{17,72} Klonidin hayvan deneylerinde OP'un toksik etkisine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁷³ Ayrıca sodyum florid verilmesi de atropinin etkilerini arttırmaktadır.⁷⁴

Yapılan bir çalışmada taze donmuş plazmanın yeterli düzeyde kolinesteraz aktivitesi gösterdiğini ve organik fosfor zehirlenmesi olan hastalarda kullanımının morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği gösterimiştir.⁷⁵ Ancak tüm bu ajanlarla ilgili daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

2.2. Plazmaferez (Terapotik Plazma Değişimi)

2.2.1. Terapotik Aferez Uygulamaları

Aferez veya hemaferaz; istenilen kan komponentinin alınıp geri kalanının hastaya ya da donöre geri verilme işlemidir. Günümüzde hemaferaz işlemleri otomatik cihazlar aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. İşlem hasta için zararlı olduğu düşünülen kan bileşenleri veya diğer bileşenlerin hastadan uzaklaştırılması amacı ile yapılıyorsa buna “terapötik aferez” adı verilir.^{76,77} Terapötik Aferez ; günümüzde tam kanın uzaklaştırılması, çeşitli bileşenlere ayrılması, bir ya da daha fazla bileşenin toplanması ve/veya değiştirilmesini içeren pek çok sayıda işlem için kullanılmaktadır.

Terapötik aferez işlemleri

1. Hücresel elemanların azaltılması

- Trombosit aferezi
- Lökoferez

2. Kan komponentinin değişimi

- Plazma değişimi
- Eritrosit değişimi

3. Kan Komponentinin modifikasyonu

- Plazma içeriğinin selektif ayrıştırılması
- Fotoferaz

2.2.2. Terapotik Plazma Değişimi

Terapötik plazma değişimi (TPD) aferez cihazı kullanımı ile hasta plazmasının uzaklaştırılması ve bunun yerine uygun replasman sıvılarının konması işlemidir. TPD işlemi ile çeşitli hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayan plazma bileşenlerinin azaltılarak, organizmanın gördüğü zararın azaltılması veya bu zararın geri döndürülmesi amacıyla yapılmaktadır.⁷⁶⁻⁸¹ Plazmada bulunan, hastalık patogenezinde sorumlu olabilen ve hastalar için zararlı olduğu düşünülen çeşitli proteinlere monoklonal

proteinler, kriyoglobulinler, immun kompleksler, lipoproteinler, otoantikorlar, alloantikorlar ve toksinler örnek verilebilir.⁷⁶

2.2.3. Teknik

Terapötik plazma değişimi işlemi otomatik hücre ayırma cihazları yardımı ile yapılmaktadır. İstenilen kan bileşenlerini ayırabilmesi bu cihazların en büyük avantajlarıdır.⁷⁷

Aferez işlemleri her biri kullanılacak olan cihaz için özel olarak üretilmiş, tümü steril, tek kullanımlık setler ile yapılmaktadır. Bu işlemler sırasında hasta veya donörün geniş çaplı bir toplar damarına katater yardımıyla girilerek kan, hızı ayarlanabilen bir pompa aracılığıyla alınmakta ve bu sırada antikoagülan verilerek aferez işlemleri sırasında kanın pıhtılaşması önlenmektedir. Asit-sitrat-dekstrozu solusyonu en sık kullanılan antikoagülan solusyondur. Heparin ise özellikle karaciğer bozukluğu olan hastalarda veya sitrata aşırı duyarlı olanlarda kullanımı tavsiye edilmektedir.⁷⁷

Bu cihazların çoğu hasta güvenliğini esas alacak şekilde bilgisayarlı sistemler ile kontrol edilen birçok basınç, hava dedektörleri, filtreler, güvenlik kapakçıkları, izlem monitörleri ve alarm sistemleri ile donatılmıştır. Ayrıca alınan, işlenen, verilen kan ve toplanan bileşen miktarları kaydedilebilmektedir. Santrifüj bölümleri sayesinde birbirlerinden ayrılan bileşenler çok daha saf olarak ayrılabilir. Cihazlara yüklenen hasta veya donör verilerine göre işlemin daha ideal koşullarda gerçekleşmesini sağlayacak veriler otomatik olarak hesaplanmakta ve gerçekleştirilmektedir.⁷⁶

2.2.4 Plazma değişim hacminin hesaplanması

Büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boşluğu ve intertisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluşdadır. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir.⁷⁶ Toplam plazma hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

Toplam kan hacmi = [70 ml] x [Vücut ağırlığı (kg)]

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplanır.^{76,77}

Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan temizlenmek istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (% 50-80) uzaklaştırılmış olur. Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir.^{76,77}

2.2.5. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir. (Tablo 2) Plazma değişim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak, ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir.

Tablo 2. TPD’de tedavi süresi

Bileşen	Tedavi Hacmi (ml/kg)	Tedavi Aralığı (Saat)	Sonlandırma Kriteri
TTP	40	24	Remisyona kadar
Paraproteinler	40 – 60	24	Cevap alana kadar
Otoantikörler	40 – 60	24 - 48	4-6 işlem
İmmünkompleksler	40 – 60	24 – 48	Cevap alana kadar
Kriyoproteinler	40 – 60	24 – 48	Cevap alana kadar
Toksinler	40 – 60	24 – 72	Cevap alana kadar

Tedavinin etkinliği işlenen kan hacmine, her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine, yapılan işlemlerin toplam sayısına, işlemlerin sıklığına ve hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına bağlıdır. TPD öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir.⁷⁷

2.2.6. Terapotik plazma değişimi endikasyonları

TPD işlemi için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. TPD işlemi nörolojik, hematolojik, immünolojik hastalıklarda ve böbrek hastalıklarında yaygın kullanılmaktadır. TPD işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, Myastania Gravis ve Guillain-Barre sendromu oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde TPD’ye en iyi yanıt veren hastalık ise TTP’dir.⁷⁸ Amerikan kan bankaları birliği (AABB) ve Amerikan aferez derneğinin

(American Society For Apheresis:ASFA) 2007 yılında yapmış olduğu endikasyon sınıflaması tablo 3 de gösterilmiştir.⁷⁹

Tablo 3. TPD'nin bazı hastalıklardaki endikasyon kategorileri⁷⁹

Hastalık	ASFA 2007
Myastenia gravis	I
Guillain-Barre' sendromu	I
Goodpasture sendromu	I
Trombotik trombositopenik purpura	I
Hiperviskozite sendromu(Multipl myelom)	I
Kriyoglobulinemi	I
Lambert-Eaton myasthenik sendromu	II
Aplastik anemi	III
Otoimmun hemolitik anemi	III
Koagülasyon faktör inhibitörü	III
Soğuk aglütinin hastalığı	III
Hemolitik üremik sendrom	III
Posttransfüzyon purpura	III
Pür Red Cell Aplasia	III

Aşırı doz ve zehirlenme hastalarında iyileştirici aferez uygulamaları endikasyon kategorileri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4. TPD'nin zehirlenme hastalarında endikasyon kategorileri⁷⁹

Aşırı doz ve zehirlenmeler	Endikasyon kategorisi
Mantar zehirlenmesi	II
Diğer zehirlenmeler	III

Endikasyon katogorilerini ifade etmek için yapılan sınıflandırmada kullanılan rakamların anlamları tablo 5 de anlatılmıştır.

Tablo 5. TPD'nin endikasyon kategorilerinin ifade ettiği anlamlar⁸⁰

Katagori derecesi	Derecenin ifade ettiği anlam
I	İyileştirici aferez işlemi kabul edilmiş ve geçerli tedavidir. Birincil tedavi olabilir veya diğer başlangıç tedavileri ile birlikte uygulanabilir. Etkisi kontrollü çalışmalar, sağlıklı planlanmış klinik çalışmalar ve geniş klinik yayınlara dayandırılmıştır.
II	İyileştirici aferez işleminin genellikle destekleyici rol oynadığı kabul edilmiştir.
III	İyileştirici aferezin faydası yetersiz delillere dayandırıldığından açıkça endikasyon değildir. Tutarsız sonuçlar vardır. Yarar-zarar oranları ile ilgili yetersiz lehte kayıt bulunmamaktadır. Bu kategoride olan hastalarda son kurtuluş çabası olarak TPD işlemi uygulanabilir.
IV	İyileştirici aferezin yaralı etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Klinik uygulamalara sadece denenmiş araştırma protokolleri altında girişilmelidir.

Aşırı doz ve zehirlenme hastalarında TPD işlemi ASFA (American For Apheresis; American Aferez Topluluğu) tarafından mantar zehirlenmelerinde kategori II olarak değerlendirilirken diğer zehirlenmelerde kategori III olarak değerlendirilmiştir. TPD işlemi proteinlere bağlanan ve diyaliz veya hemoperfüzyonla kolaylıkla uzaklaştırılamayan toksinlerin uzaklaştırılması için alternatif bir yöntem olarak da kullanılabilir. TPD işlemi kan dışındaki sıvılarda bulunan toksinin atılmasında etkili değildir. Çeşitli aşırı doz ve zehirlenmelerde aferez yönteminin başarı ile kullanıldığı vakalar anektotlar şeklinde bildirilmiştir. Proteinlere yüksek oranda bağlanan veya gecikmiş metabolik etkileri olan toksinlerle zehirlenen hastalar TPD için en iyi

adaylardır. Mantar (Amanita) zehirlenmesi olan hastalar TPD işleminin en fazla yapıldığı grubu oluşturmaktadır. Geniş vaka serilerinde özellikle çocuklarda TPD mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Zehirlenme hastalarında replasman sıvısı olarak plazma yerine albumin kullanılması alternatif bir yöntemdir. Fakat bazı maddeler vücutta albumin haricinde bazı maddelere bağlanabileceği için zehirlenme hastalarında kullanılacak ideal sıvı plazmadır. Örneğin dipridamol, kinidin, imipramin, propranolol ve klorpromazin gibi maddeler vücutta α -1 asitproteinlere ilgisi albuminden daha fazla bağlandığı için bu hastalarda replasman sıvısı olarak plazmayı seçmek daha uygun olur.⁷⁹

2.2.7. Terapotik plazma değişiminde replasman sıvıları

TPD ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır.

% 5 albümin ve % 0,9 NaCl karışımı: Günümüzde çoğu merkezde standart değişim sıvısıdır..

Taze Donmuş Plazma (TDP): Özellikle TTP/HÜS'te tercih edilmektedir. Alerjik reaksiyon ve transfüzyonla ilişkili enfeksiyon riski yüksektir. Plazma bileşenlerine karşı antikor gelişimi nedeniyle uzun süreli kullanımı sınırlıdır.

% 3 Hidroksi Etil Starch (HES): Tek başına ya da albüminle birlikte kullanılabilir. Ucuz ve eliminasyon yarı ömrü uzundur.

2.2.8. Terapotik plazma değişimi komplikasyonları⁸¹⁻⁸⁵

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar

3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Katater ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

2.2.9. Çalışmada Kullandığımız Aferez Cihazının Özellikleri

Cobe (Gambro Bct) spectra:

1. Cobe spectra yüksek bir otomasyona ve mikro işlemciye sahiptir.
2. İyileştirici uygulamalar için kullanılır.
3. Her bir uygulama hastaya özeldir.
4. Boy, kilo ve hematokrit gibi hasta bilgileri girilir ve mikroişlemcide en uygun pompa hızları hesaplanır.
5. Spectranın dört pompası bulunur. Bu pompalar antikoagülan pompası, alış pompası, plazma pompası ve toplama pompalarıdır.
6. Spectrada alış, santrifüj ve dönüş işlemleri için basınç algılayıcıları bulunmaktadır.
7. Alış, dönüş ve antikoagülan yollarında olabilecek havayı tespit için hava algılayıcıları bulunmaktadır.
8. Plazma yolunda birde kırmızı hücre algılayıcısı bulunmaktadır.
9. Spectrada çift iğneli set ile toplanılan yaklaşık vücut dışı alıkonulan sıvı hacimleri trombositler için 131 ml, TPD ve eritrosit değişimi için 175 ml, beyaz küre uygulamaları için ise 284 ml dir. Tek iğne ile yapılan işlemler için en fazla vücut dışı alıkonulan hacim 232 ml dir.

Cobe spectrada yapılan işlemler

1. Sürekli akım (çift iğneli set) konumunda cihaz trombosit aferezi, lökosit aferezi, TPD, eritrosit değişimi, immuno adsorbsiyon ve kemik iliği saflaştırma gibi uygulamaları yapabilmektedir.
2. Beyaz kan hücre ayrıştırma planı kullanılarak kök hücre toplanabilmektedir.
3. Ayrıca trombosit aferezi, iyileştirici plazma aferezi ve immüno adsorbsiyon işlemleri tek iğne uygulaması ile yapılabilir.
4. Spectranın hem eritrosit değişimine hem de iyileştirici plazma aferezi uygulamasında hacimleri hesaplayan bir programı da bulunmaktadır.

Fresenius ASTEC 204 cihazı:

1. Sürekli akım tekniği ile çalışır.
2. Tam otomatiktir.
3. Fresenius AS 104 den geliştirilerek yapılmıştır.
4. Trombosit aferezi, lökosit aferezi, iyileştirici plazma değişimi, eritrosit değişimi gibi işlemleri yapabilmektedir.

Fresenius Comtec Cihazı:

1. Sürekli akım yöntemi ile çalışır.
2. Fresenius ASTEC 204 den farklı olarak cihazda ACD-A(Antikoagülan Citrat Dekstroz-solusyon A), plazma, takman, ürün pompası, ve geri devretme pompası olmak üzere 5 pompa bulunur.
3. Trombosit aferezi, lökosit aferezi, iyileştirici plazma değişimi, eritrosit değişimi gibi uygulamaların yanı sıra çift doz verici trombosit aferezide yapabilmektedir.
4. Trombosit uygulaması için geliştirilmiş kasnakta bulunan kırmızı kan hücresi bariyeri sayesinde lökosit bulaşması 500.000'nin altına indirilmiştir.
5. İyileştirici işlemlerde vücut dışına alıkonulan hacim 160 ml iken kök hücre işlemlerinde vücut dışına konulan hacim 180 ml'dir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 9/9/2008 tarihinde onayı alındıktan sonra Ekim 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında Acil Tıp Anabilim dalında organofosfat zehirlenmesine bağlı intermediate sendrom tanısı konan 17 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalara ait demografik bilgiler, geliş glaskow koma skalası, mekanik ventilatöre bağlı kaldığı süre, hastanede yatış süreleri, geliş Glaskow Koma Skalası, geliş pseudokolinesteraz düzeyleri bilgi formuna kayıt edildi. Fakülte etik kurulunun onayladığı çalışmaya dair gönüllü onam formlarını yakınları tarafından okunup kabul edilen hastalar çalışmaya alındı. TPD işleminden önce, plazmaferez işleminden 30 dakika sonra ve plazmaferez işlemi sonrasında cihazda biriken atık plazmadan organik fosfat düzeyi ve pseudokolinesteraz düzeylerine bakılmak üzere örnekler alındı.

Kliniğimize organofosfat zehirlenmesi nedeniyle gelen hastalar acil serviste genel toksikasyon tedavi prensipleri uygulandıktan sonra acil servise yatırılarak tedavilerine başlandı. Nazogastrik sonda takılarak % 0,9 serum fizyolojik ile gastrik lavaj yapıldı. Venöz damar yolu açıldı ve 2000-2500 /m²/gün olacak şekilde % 0,9 serum fizyolojik ve % 5 Dextroz solüsyon infüzyonu başlandı. Atropin hastaların sekresyonları kuruyuncaya kadar intravenöz yoldan puşe verildi. Sonra 1 mg/kg/gün dozunda devamlı infüzyon uygulandı. Klinik ve sekresyon durumuna göre infüzyon dozu azaltıldı. Hastalara 2 – PAM gelişinde 2 gr dozunda verildi. Hastaların takipleri sırasında kas güçsüzlüğü, solunum yetmezliği veya kolinerjik kriz belirtilerinin tekrar etmesi veya uzun sürmesi durumunda hastalarda intermediate sendrom geliştiği düşünüldü. Bu hastaların yakınlarına tedavi hakkında bilgi verildi, aydınlatılmış onam formu okunarak anlamaları sağlandı ve izinleri alındıktan sonra hastalara TPD işlemi uygulandı. Plazmaferez seans sayısına hastanın klinik izlemine göre karar verildi.

TPD işleminden önce, plazmaferez işleminden 30 dakika sonra ve plazmaferez işlemi sonrasında cihazda biriken atık plazmadan organik fosfat düzeyi ve pseudokolinesteraz düzeylerine bakılmak üzere örnekler alındı. Pseudokolinesteraz düzeyi fakültemiz merkez laboratuvarında acil olarak bakıldı. Fakat organofosfat

düzeyleri Merkez laboratuvarında bakılamadığından alınan örnekler Adli Tıp Laboratuvarına gönderildi. Sonuçlarına 1 – 2 gün içerisinde ulaşıldı. TPD işlemi hastanemiz aferez ünitesi ile eş zamanlı olarak yapılmalıdır. Hastaların verilerine göre gerekli olan plazma hacmi tespit edildikten sonra hastanemiz kan merkezi ile irtibat sağlanarak gerekli olan taze donmuş plazmalar istendi. Plazmaferez işlemi sırasında gelişebilecek yan etkiler için bir hekim hasta başında bekledi ve klinik takibini yaptı.

3.1 Organofosfat düzeylerinin ölçülmesi

Analiz için toplanan örnekler, toksikolojik analiz için Adli toksikoloji laboratuvarına getirildi. Kan örnekleri katı- sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılarak hazırlandı. Ekstrakte edilen örnekler Agilent marka 6890 Gaz Kromatografi (GC) ve 5973 Kütle spektrometresi (MS) cihazı ile analiz edildi. GC/MS seçilmiş iyon modunda çalışıldı. Sertifikalı Pestisit standart maddeleri ile kalibrasyon eğrileri hazırlanarak konsantrasyonlar hesaplandı. Pestisit konsantrasyonları mg/l (ppm) seviyesinde hesaplandı.

3.2 Laboratuvar

Pseudokolinesteraz (PchE); Roche Cobe Integra 800 cihazı ile S-butyrylthiocholine iodide yöntemi ile çalışıldı. Normal Değeri 6400-15500 IU/L dir.

3.3 Plazmaferez (TPD) işlemi

Tüm hastalara ÇÜTF. Balcalı Hastanesi Terapötik aferez ünitesi tarafından Cobe Spectra (Gambro BCT, MA, USA) ve Fresenius-AS-TEC 204 (Fresenius Hemocare, Redmon, WA, USA) cihazları ile ve tüm işlemlerde replasman sıvısı taze donmuş plazma kullanılarak işlem yapıldı.

3.4 İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Önce Sonra gibi Normal dağılım göstermeyen iki sayısal ölçümü karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test

kullanıldı. Bazı sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Sperman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

Tablo 6: Glaskow Koma Skalası

GÖZ AÇMA		PUAN
	Kendiliğinden	4
	Sözle	3
	Ağrıyla	2
	Yanıtsız	1
SÖZEL YANIT		
	Uyanık, her şeyin farkında	5
	Her şeyin farkında değildir; bilinçsiz konuşur	4
	Anlamsız konuşur	3
	Homurdanma ve anlamsız sesler çıkarma	2
	Yanıtsız	1
MOTOR YANIT		
	Emirlere uyar	6
	Ağrının yerini belirler	5
	Ağrıyla fleksiyon yanıt	4
	Anormal fleksiyon postür	3
	Ekstansiyon postürü	2
	Yanıtsız	1

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 17 hasta alındı. hastaların 4'ü (% 23,5) kadın, 13'ü (% 76,5) erkek idi. Yaş ortalaması $50.59 \pm 20,16$ yıl olarak hesaplandı. Hastaların genel özellikleri tablo 7 de belirtilmiştir.

Tablo 7: Hastaların genel özellikleri

Hasta sayısı	17
Yaş(yıl) (Ort $\pm$ SS)	50,59 $\pm$ 20,162
Med (AS-ÜS)	51,00 (18-83)
Cinsiyet (K/E)	4(% 23,5) /13 (% 76,5)
Geliş GKS (Ort $\pm$ SS) (AS-ÜS) Med	9,29 $\pm$ 4,441 (3-15) 8
Hastaneye geliş saati (Ort $\pm$ SS) (AS-ÜS)	19,35 $\pm$ 31,869 (2-120)
İlacın alınış yolu (intihar/kaza)	16(94,1)/1(5,9)
Eksitus sayısı	4 (% 23,5)
Şifa ile taburcu	13(% 76,5)
Hastanede yatış süresi(gün) (Ort $\pm$ SS) (AS-ÜS)	30,8 $\pm$ 32,99 (6-150)

(K/E :Kadın/Erkek, Ort: Ortalama, SS:Standart Sapma, AS:Alt Sınır, ÜS:Üst Sınır, Med: Median)

Hastaların 5'i (% 29,4) Diazinon, 4'ü (% 23,5) Klorpirifos, 1'i (% 5,9) Trimetilfosfat ile zehirlenmiştir. Yedi (% 41,2) tanesinin ise klinik olarak kolinerjik zehirlenme bulgusu olmasına ve intermediate sendrom gelişmesine rağmen laboratuvar düzeyi tespit edilemediğinden dolayı hangi ilaç olduğu bilinmemektedir.

Tablo 8: Hastalar hakkında genel bilgiler

Hasta	Yaş	Cins	Geliş GKS	Geliş saati	Geliş PKE	Seans sayısı	Plazma (ort)	İlk TPD öncesi PKE	Son TPD sonrası PKE	İlk TPD öncesi OP	Son TPD sonrası OP
1	51	K	8	6	278	2	4422	62	90	4,98	2,78
2	23	E	8	4	128	2	4551	102	5046	0,572	0,052
3	76	E	8	5	417	4	6611	53	65	0,12	0,00
4	18	K	11	120	89	1	5000	88	76	0,23	0,00
5	66	E	15	48	2492	1	4500	2583	1323	0,00	0,00
6*	83	E	15	2	37	1	5427	139	661	0,00	0,00
7	22	K	15	12	76	2	5400	35	597	0,00	0,00
8*	65	E	8	2	93	2	6487	12	28	0,21	0,00
9	53	E	5	7	75	2	5860	20	13	0,00	0,00
10	50	E	3	12	424	1	4700	424	478	0,68	0,54
11*	72	E	13	4	250	2	4700	145	163	9,05	1,85
12	53	E	14	3	223	1	5200	95	94	0,11	0,00
13*	67	E	7	8	279	2	4230	277	206	1,01	0,33
14	47	K	15	7	175	1	5784	71	77	0,00	0,00
15	41	E	5	12	75	4	5749	112	265	0,96	0,00
16	31	E	3	72	373	1	7500	585	395	0,00	0,00
17	32	E	5	5	144	1	4103	87	254	0,00	0,00

GKS: Glaskow Koma Skalası, PKE:Pseudokolinesteraz, TPD: Terapotik Plazma

Değişimi, OP: Organofosfat *:Eksitus olan hastalar

Tablo 9: Hastaların TPD işlemine başlama zamanları

	TPD işlem zamanı(gün)
OP düzeyi saptanamayanların ilk TPD işlem zamanları (Ort $\pm$ SS) (AS-ÜS)	8,62 $\pm$ 4,94 (1,21-15,09)
OP düzeyi tespit edilen hastaların ilk TPD işlem zamanları (Ort $\pm$ SS)(AS-ÜS)	4,93 $\pm$ 4,08 (1,5-15,21)
Tüm hastaların ilk TPD işlem zamanları(Ort $\pm$ SS) (AS-ÜS)	6,7 $\pm$ 4,43 (1,5-15,21)

Hastaneye ilk geldiğinde akut kolinerjik kriz olarak değerlendirilen ve tedavi verilen hastalara intermediate sendrom tanısı klinik olarak konulmuştur. Hastaların solunum sayısında artma, proksimal kaslarda güçsüzlük ve özellikle solunum depresyonu gelişen hastalar intermediate sendrom olarak kabul edilmiştir. Altı (% 35,29) hasta daha önce dış merkezde takip edilirken solunum sıkıntısının gelişmesi nedeniyle hastanemize sevk edilmiştir. Bu nedenle TPD süreleri gecikmiş olup bu hastaların işlem zamanı 8,62 $\pm$ 4,94 (1,21-15,09) gündür.

Zehirlenmelerin % 94,1'i intihar amacıyla ağız yoluyla olmakta iken 1 (% 5,9) hastamızda kaza ile maruziyet sonrası zehirlenme meydana gelmiştir. Bu hastamızın da Diazinon içeren ilaç ile ve bitlerden temizlenmek amacıyla başını yıkaması sonucunda ciltten temas yoluyla zehirlenmiştir.

Tablo 10: Hastaların mekanik ventilatöre bağlanma süreleri

	Mekanik ventilatöre bağlanma süresi (gün)
Hipoksik iskemik ensefalopati gelişen hastalar (Ort±SS) (AS-ÜS)	57,25 (17-150)
HİE gelişmeyen hastaların MV süresi (Ort ±SS)(AS-ÜS)	9,2 (0-37)
Tüm hastalar (Ort±SS) (AS-ÜS)	20,53 (0-150)

Hastaların 14'üne (% 82,4) aspirasyon pnömonisi tedavisi verildi. 3 (% 17,6) hastada ise aspirasyon pnömonisi gelişmedi. 4 (% 23,5) hastada hipoksik iskemik ensefalopati meydana geldi. Bu hastaların mekanik ventilatöre bağlanma ve hastanede kalış süreleri uzun olmuştur. Hipoksik iskemik ensefalopati gelişen hastaların mekanik ventilatöre bağlanma ve hastanede kalma süreleri 57,25 (17-150) gün olarak saptanmıştır.

Hastaların acil servise başvuru anındaki PKE düzeyleri ile taburcu olmadan hemen önce bakılan PKE düzeyleri tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 11:Hastaların hastaneye geliş ve taburcu olurken PKE düzeyleri

	(Ort±SS) Med (AS-ÜS)
Hastaneye Geliş PKE	331,06±570,620 175,00 (37-2492)
Taburcu olurken PKE	859,65±1176,901 204,00(50-3416)

(Ort: Ortalama, SS:Standart Sapma, AS:Alt Sınır, ÜS:Üst Sınır, Med: Median)

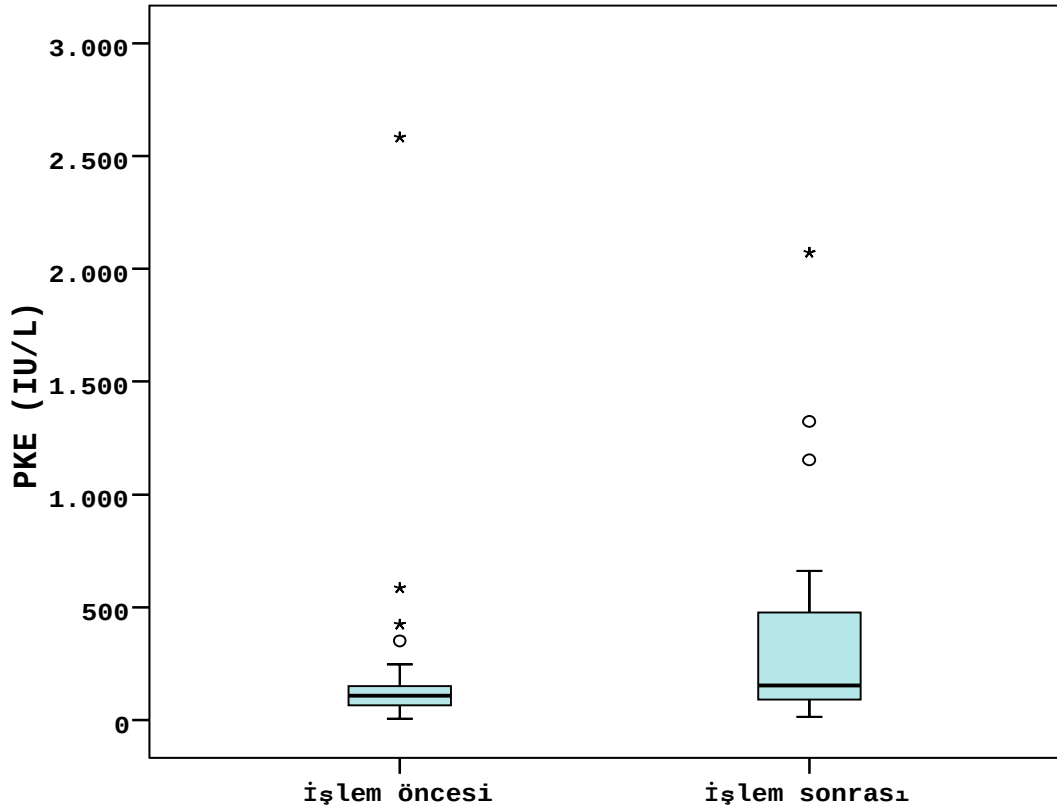
İMS tanısı alan hastalara aferez ünitesinden gelen cihazlarla TPD işlemi planlandı. Plazmaferez işlem sayısı hastanın klinik durumu değerlendirilerek 1-4 seans halinde yapıldı.

Her TPD işleminden önce, işlemden sonra ve atık plazmadan örnekler alındı. Bu örneklerden PKE ve organik fosfat düzeylerine bakıldı. Plazmaferez işlemi öncesinde ve sonrasında alınan örneklerden elde edilen PKE düzeyleri tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12:Hastaların TPD öncesi ve sonrasında PKE düzeyleri

	İşlem öncesi Ort±SS Med (AS-ÜS)	İşlem sonrası Ort±SS Med (AS-ÜS)	p
Pseudokolinesteraz	219,40± 463,820 108,50(5-2583)	607,30±1148,870 153,50 (13-5046)	0,014

Tablodan da anlaşılacağı gibi plazmaferez işleminden sonra hastaların PKE düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmektedir.

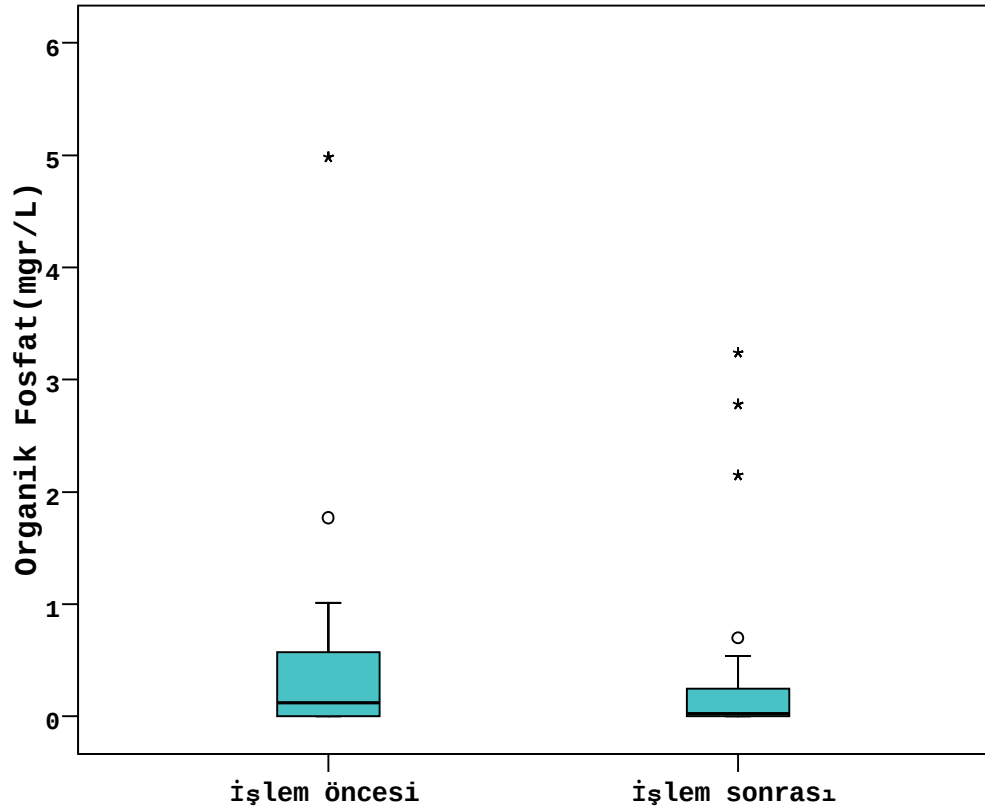


Şekil 1 : İşlem öncesi ve işlem sonrası PKE değerleri arasındaki istatistiksel tablo

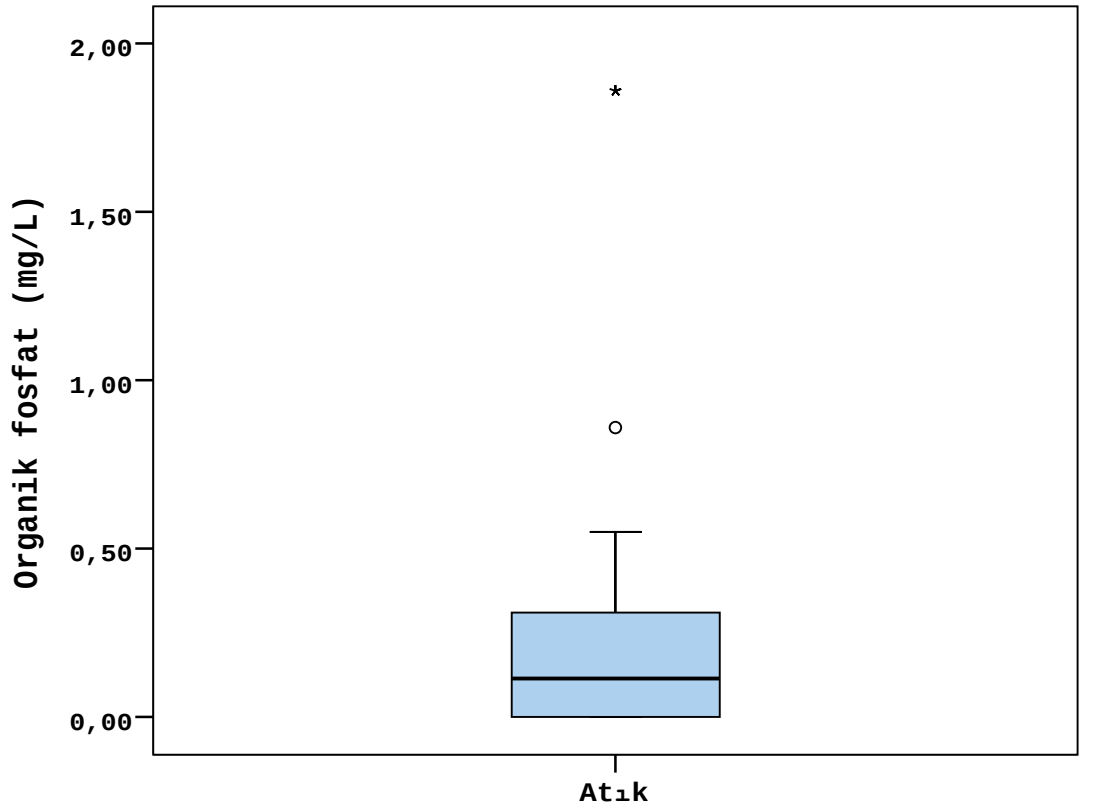
Tablo 13:Hastaların TPD öncesi ve sonrasında Organikfosfat düzeyleri

	İşlem öncesi Ort ±SS Med (AS-ÜS)	İşlem sonrası Ort±SS Med (AS-ÜS)	p
Organik fosfat	0,7210±1,83780 0,1200 (0,00-9,05)	0,3753±0,82636 0,0260 (0-3,24)	0,012

İşlem sonrasında organik fosfat düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olmuştur.



Şekil 2 : İşlem öncesi ve işlem sonrası OP değerleri arasındaki istatistiksel tablo



Şekil 3: İşlem sonrasında atıktan elde edilen plazmada OP düzeyi

TPD işlemi sonrasında cihaz tarafından biriktirilen ve atık olarak adlandırılan hasta plazmasında tespit edilen organik fosfat miktarı $0,4835 \pm 1,11905$ (0,00-4,55) olarak tespit edilmiştir. İMS gelişen hastalarda plazmaferez uygulaması ile vücutta bulunan organik fosfatın bir kısmının atıldığı anlaşılmaktadır.

5. TARTIŞMA

Organik fosfor bileşikleri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık zehirlenme nedenlerinden birisidir. Zehirlenmeler tarım işçilerinde ve çocuklarda yaygındır.³ Çukurova bölgesi tarımsal faaliyetlerin yaygın olduğu bir bölgedir. Bu nedenle de OP zehirlenmesiyle acil servislere sık başvuru olmaktadır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada 1997-2006 yılları arasında acil tıp servisine başvuran zehirlenme hastalarının % 23,9'nu organofosfat zehirlenmeleri oluşturduğu saptanmıştır.⁸⁶

Biz yaptığımız çalışmada OP zehirlenmesi sonrasında İMS gelişen hastalara plazmaferez işlemi yaparak hastaların kanında bulunan toksik maddenin atılması ve hastaya taze donmuş plazma verilmesi suretiyle hastaların klinik olarak iyileşmesinin hızlanmasını, mortalitenin, mekanik ventilatöre bağlanma süresinin ve hastanede kalış süresinin azalmasını, hastaların PKE düzeylerinin yükseltilmesini amaçladık.

Bu bileşikler deri, mukozalar, gastrointestinal sistem, göz ve solunum sisteminden hızla emilebilir. Organik fosfor bileşikleri yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte dağılır ve birikir. Fosfotioatlar (P=S) fosfatlardan (P=O) daha lipofiliktir. Bu nedenle yağ dokusunda daha fazla birikim gösterirler. Yağ dokusunda depolandıkları için organizmadan uzaklaştırılmaları yavaşır ve daha lipofilik olanlarda birkaç gün alabilir.³⁻⁶

Organik fosfor bileşikleri asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (psödokolinesteraz, BuChE) gibi karboksilik ester hidrolazlar için oldukça güçlü inhibitörlerdir. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucu asetilkolin (ACh) birikir. Asetilkolin reseptörlerinin sürekli uyarımı ve paralizi sonucu muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkar.^{3,4,7}

Akut organofosfat zehirlenmesinden sonra klinik akut kolinerjik kriz, intermediate sendrom ve gecikmiş polinöropati şeklinde üç fazda oluşmaktadır.^{11 - 14} Intermediate sendrom akut organofosfor bileşikleri ile olan zehirlenmeden 24-96 saat sonra kolinerjik bulguların tekrarlaması ya da fasikülasyon olmadan kas zayıflığının meydana

gelmesidir. Ciddi organofosfat zehirlenmelerinden sonra % 20-60 oranında görülmektedir.

İMS daha sık olarak parathion, metyl parathion, diazinon, malathion, fenthion, monocrotophos, dimenthioate ve metamidophos, dichlorvos ile zehirlenmelerde meydana gelmektedir. Çalışmamızda İMS gelişen hastalarda bakılan toksik tarama sonucunda 17 vakanın Hastaların 5'i (% 29,4) Diazinon, 4'ü (% 23,5) Klorpirifos, 1'i (% 5,9) Trimetilfosfat ile zehirlenmiştir. Yedi (% 41,2) tanesinin ise klinik olarak kolinerjik zehirlenme bulgusu olmasına ve intermediate sendrom gelişmesine rağmen laboratuvar düzeyi tespit edilemediğinden dolayı hangi ilaç olduğu bilinmemektedir. Lipofilik özelliğe sahip bu pestisitlerin ya da metabolitlerinin yağ dokudan tekrar dolaşıma salınması sonucunda İMS ortaya çıkmaktadır. Yağ dokudan tekrar salınma nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen en çok yetersiz oksim tedavisi sorumlu tutulmaktadır. Fakat yeni yayınlarda bu mekanizma da tartışılmaktadır.^{24,33}

İMS' da genellikle boyun fleksiyonunda belirgin güçsüzlük ve değişen derecelerde proksimal kas güçsüzlüğü, omuz abduksiyonu ve kalça fleksiyonunda güçsüzlük, respiratuar yetmezlik ve derin tendon reflekslerinde azalma ve fasiyal, ekstraokuler kaslar gibi motor kranial sinirlerin uyardığı kaslarda da tutulum olmaktadır.³⁰⁻³² Bizim vakalarımızda kliniğe ilk geldiklerinde akut kolinerjik kriz bulguları mevcut olup sonrasında kas güçsüzlüğü ve respiratuar yetmezlik gelişmiştir. Hastaların geldiğinde Glaskow Koma Skalası değeri $9,29 \pm 4,441$ idi.

İMS gelişmesindeki risk faktörleri farklılık göstermektedir. İMS genellikle asetilolinesterazın ciddi ve uzamış inhibisyonuna bağlı olarak meydana gelmesine rağmen, İMS gelişen her hastada ciddi enzim inhibisyonunun gözlenmeyebileceğini bildiren çalışmalar vardır.^{25,26,35,37} Yaptığımız çalışmada İMS gelişen hastaların tamamında PKE düzeyleri normal değerin (6400-15500 IU/L) altında saptanmıştır. Hastaların hastaneye geldikleri anda pseudokolinesteraz düzeyleri $331,06 \pm 570,620$ ve (AS:37-ÜS: 2492) olarak tespit edildi.

İMS tanısının konmasında en güvenilir yöntem klinik bulgulardır.⁴⁵ Tetanisi olan hastalarda elektromyografi kullanılabilir.⁷ Ancak tekrarlayan sinir stimülasyonu İMS'un gelişebileceğini veya şiddetini her zaman doğru olarak göstermeyebilir fakat mekanik

ventilatör ihtiyacını belirlemede faydalı olabilir.¹³ Biz hastalarımızda İMS tanısının konulmasında klinik bulguları kullandık. Ayrıca klinik olarak İMS tanısı konan hastalarda plazmaferez işlemi öncesinde kan organik fosfat düzeyi tespit edilmeye çalışıldı. Fakat 17 hastanın 5 tanesinde OP düzeyi tespit edilemedi. OP düzeyleri saptanmayan hastalara TPD işlemi $207 \pm 118,65$ (AS:29-ÜS:362) saat sonra yapıldı. OP düzeyi tespit edilen hastalara ise plazmaferez işlemi $118,22 \pm 97,92$ (AS:36-ÜS:365) 80 saat sonra yapıldı. Kan örnekleri TPD işlemi yapılmadan hemen önce alındığı için kliniğe geç gelen ve plazmaferez işlemini geç yapılan hastalarda OP düzeyleri saptanamamıştır. OP düzeyinin saptanmama nedeninin ya plazmaferez işleminin geç yapılması ya da hastada laboratuvarında tespit edilen alt düzeyden daha az miktarda OP içermesi ya da OP ların yağ doku veya diğer dokular içerisine girmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

İMS’da hava yolunu korumak ve erken ventilatör desteğinde bulunmak tedavinin esasını oluşturmaktadır. Sendromun oluşmasını engelleyecek spesifik antidotu yoktur. Pralidoxim veya atropin tedavisinin İMS’da etkili olduğunu gösteren önemli bir veri bulunmamasına rağmen dirençli kolinerjik semptomların kontrol altına alınması için kullanılabilir. Hastalarımızın tamamına atropin yükleme ve infüzyonu, pralidoxim 2 gr /20 dakika olacak şekilde verilmiştir. Ayrıca İMS gelişen 17 hastadan 15 tanesi solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanmıştır.

TPD işleminin amacı çeşitli hastalıkların etyopatogenezinde etkin olduğu bilinen plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir.⁷⁶⁻⁸¹ Plazmada bulunan, hastalık patogenezinde sorumlu olabilen ve hastalar için zararlı olduğu düşünülen çeşitli proteinlere monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immün kompleksler, lipoproteinler, otoantikörler, alloantikörler ve toksinler örnek verilebilir.⁷⁶

Aşırı doz ve zehirlenme hastalarında iyileştirici plazma değişimi işlemi ASFA (American For Apheresis; Amerian Aferez Topluluğu) tarafından mantar zehirlenmelerinde kategori II olarak değerlendirilirken diğer zehirlenmelerde kategori III olarak değerlendirilmiştir. TPD işlemi proteinlere bağlanan ve diyaliz veya hemaperfüzyonla kolaylıkla uzaklaştırılamayan toksinlerin uzaklaştırılması için alternatif bir yöntem olarak da kullanılabilir. TPD işlemi kan dışındaki sıvılarda

bulunan toksinin atılmasında etkili değildir. Çeşitli aşırı doz ve zehirlenmelerde aferez yönteminin başarı ile kullanıldığı vakalar anekdotlar şeklinde bildirilmiştir. Proteinlere yüksek oranda bağlanan veya gecikmiş metabolik etkileri olan toksinlerle zehirlenen hastalar TPD için en iyi adaylardır. Bizim çalışmamızda hastalardan plazmaferez öncesinde ve sonrasında ayrıca atık üründen örnekler alınarak OP ve PKE düzeylerine bakılarak TPD işleminin başarı sağlayıp sağlamadığı araştırıldı.

Güven ve ark. larının 2004 yılında yayınladıkları vaka raporunda organofosfat zehirlenmesi ile yoğun bakıma yatırılan ve sürekli pseudokolinesteraz düzeyleri düşen bir hastada sepsis gelişmesi üzerine hastaya plazmaferez yapılmış ve sonrasında hastanın PKE düzeyinin normale geldiğini ve hastanın taburcu edildiğini bildirmişlerdir.⁸⁷ Ayrıca yine Güven ve ark. larının 2004 yılında çalışmasında TDP'nin PKE düzeylerini arttırdığını bildirmişlerdir.⁷⁵

Pichamuthu K. ve ark.larının 2010 yılında yaptıkları çalışmada Taze Donmuş Plazma, Albumin ve Salin tedavisini karşılaştırmış ve TDP'nin serum PKE düzeyini arttırdığını fakat klinik olarak çok anlamlı iyileştirme sağlamadığını bildirmiştir.⁸⁸

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde TPD işlemi öncesindeki OP düzeyleri $0,7210 \pm 1,83780$ (AS:0,00-ÜS:9,05) iken TPD işleminden sonra tespit edilen OP düzeyi ise $0,3753 \pm 0,82636$ (AS:0-ÜS:3,24) olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p: 0,012). Aynı zamanda TPD işleminden sonra elde edilen atık plazmada ölçülen OP düzeyleri ise $0,4835 \pm 1,11905$ (AS:0,00-ÜS:4,55) idi. Bu durumda yapılan plazmaferez işlemi sonucunda hastaların OP düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu ve işlemle atık olarak da OP uzaklaştırıldığını tespit ettik. Plazmaferez işleminin seans sayısına hastanın klinik durumu göz önüne alınarak karar verildi. Hastalarımızda klinik olarak düzelme olduğu saptandıktan sonra TPD işlemi sonlandırılmış olmasına rağmen eksitus olan 3 hastamızın kanında son işlemden sonra dahi OP olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda ayrıca TPD işleminden hemen önce ve işlemden sonra kan örnekleri alınmış ve bu örneklerde PKE düzeyine bakılmıştır. İşlemlerden önce bakılan PKE düzeyleri $219,40 \pm 463,820$ (AS:5-ÜS:2583) IU/L iken işlem sonrasında $607,30 \pm 1148,870$ (AS:13-ÜS:5046) IU/L olarak ölçülmüştür. Bu durum göstermektedir ki TPD

işlemine bağlı olarak PKE düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olmaktadır(p:0,014).

İMS ile ilgili literatür incelendiğinde genellikle hasta sayıları küçük gruplar halinde bildirilmiştir. Poojara L. ve ark.larının 2009 yılında bildirdikleri yazıda İMS gelişen 9 hastanın mekanik ventilatöre bağlanma sürelerini 12,5 (AS:10-ÜS:23) ve yatış süreleri ise 16 (12-27) gün olarak bildirmiştir.⁸⁹

Hastalarımızdan 4 (% 23,5) tanesinde hipoksik iskemik ensefalopati meydana gelmiştir. Bu hastaların hastanede kalma ve mekanik ventilatöre bağlanma sürelerinin 57,25 gün olduğu ve HİE gelişmeyen diğer hastaların ortalamasına göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu 4 hasta yoğun bakım takibi sonrasında HİE ve pnömoniye bağlı sepsis gelişmesi sonucunda eksitus olmuştur.

HİE gelişmeyen hastaların mekanik ventilatöre bağlanma süresi 9,23 (AS: 0-ÜS:37) gündür. Ayrıca HİE gelişmeyenlerin hastanede kalma süreleri 22,6 (6-49) gün olarak saptanmıştır. Hastaların 14 (% 82,4)'üne aspirasyon pnömonisine yönelik olarak tedavi başlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda genellikle PKE düzeyleri ile ilgili sonuçlar bildirilmiş ve TDP'nın OP zehirlenmesinde verilmesinde PKE düzeyini arttırdığı sonucuna varılmış bir çalışmada ise klinik olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise TPD işlemi yapılmış olup hasta plazması cihaz yardımıyla uzaklaştırılmış ve yeni plazma replasmanı yapılmıştır. İncelememizde işlem öncesi ile işlem sonrası arasında hem PKE düzeyinin arttığı ayrıca daha da önemlisi OP düzeyinin azaldığını ve atık ile de vücuttan OP uzaklaştırıldığı sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza toplam 17 hasta alınmıştır.
2. Hastalarımızın tamamında ilk gelişinde kolinerjik zehirlenme bulgusu vardı.
3. Zehirlenmelerin % 94,1'i intihar amaçlı olarak ağız yoluyla alım iken, % 5,9'u kaza ile maruziyete bağlı olarak meydana gelmiştir.
4. Hastalarımızın 6 tanesi Diazinon, 5 tanesi klorpirifos, 1 tanesi trimetilfosfat ile zehirlenmiş iken diğer 5 hastada klinik olarak kolinerjik zehirlenme bulguları olmasına rağmen TPD işlemi yapılmadan 30 dakika önce alınan kan örneğinde OP düzeyi tespit edilememiştir.
5. Hastalarımızın ilk geliş Glaskow koma skalası $9,29 \pm 4,44$ idi
6. Hastaların ilk TPD işlemi $6,7 \pm 4,43$ gün sonra yapılmıştır.
7. Yedi hastamızın kan organofosfat düzeyi saptanamamıştır. OP düzeyi saptanamayan bu hastaların ilk TPD işlem zamanı $8,62 \pm 4,94$ gün olarak tespit edilmiştir. Kan OP düzeyi tespit edilen hastaların ilk TPD zamanı ise $4,93 \pm 4,08$ gün olarak ölçülmüştür. Hastaneye geliş zamanı uzadıkça kan OP düzeyinin tespit edilmesi güçleşmektedir.
8. Hastaların TPD işlemi öncesinde pseudokolinesteraz düzeyleri $219,40 \pm 463,82$ iken, TPD sonrasında PKE düzeyleri $607,30 \pm 1148,87$ olarak ölçülmüş ve TPD'ne bağlı olarak PKE düzeylerinde anlamlı bir yükselme olduğu tespit edilmiştir. ($p=0,014$)
9. On hastanın TPD işleminden önce kan organofosfat düzeyi $0,72 \pm 1,84$ iken işlemden sonra OP düzeyleri $0,32 \pm 0,82$ olarak ölçülmüştür TPD işlemi öncesi ile işlem sonrası kan OP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlanmıştır. ($p=0,12$)
10. TPD işlemi sonrasında cihazda biriken atık plazma OP düzeyi $0,48 \pm 1,12$ olarak tespit edilmiştir. TPD işlemi ile vücutta bulunan Organik fosfatın bir kısmının atık plazması ile atıldığı anlaşılmaktadır.
11. Hastaların 14 tanesine (% 82,4) aspirasyon pnömonisine yönelik olarak uygun antibiyotik başlanmıştır.
12. Dört hastamızda Hipoksik iskemik ensefalopati meydana gelmiş ve bu hastalarımız eksitus olmuştur.

13. Onüç hastamız tam iyileşme ile taburcu olmuştur.

14.4 Hastalarımızın mekanik ventilatöre bağlanma süreleri, hipoksik iskemik ensefalopati gelişmesi nedeniyle uzamış olup bu hastalar 57,25 (17 - 150) gün mekanik ventilatöre bağlı olarak kalmışlardır. Fakat HİE gelişmeyen diğer hastalarımızın mekanik ventilatöre bağlanma süreleri ortalama 9,2 (0 - 37) olarak tespit edilmiştir.

Organofosfat zehirlenmesi olan hastalar, intermediate sendrom gelişme riski nedeniyle özellikle solunum sıkıntısı yönünden yoğun bakımlarda takip edilmelidir. İntermediate sendrom gelişen hastalarda erken dönemde plazmaferez yapılması plazma organofosfat düzeyinde anlamlı bir azalma sağlamaktadır. Fakat bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Sivagnanam S.** Potential therapeutic agents in the management of organophosphorus poisoning. *Crit Care* **2002**;6:260-261.
2. **Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, Worek F, Eyer P, Felgenhauer N, Zilker T.** Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* **1999**;107:233-239.
3. **Kwong TC.** Organophosphate pesticides: Biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit* **2002**;24:144-149.
4. **Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJ, Lintenstein AD, Marrs TC; Szinicz L, Vale AJ, Haines JA.** Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* **2000**;12:22-37.
5. **Storm JE, Rozman KK, Doull J.** Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology* **2000**;150:1-29.
6. **Güven M, Ünlühızarcı K, Göktaş Z, Kurtoglu S.** Intravenous organophosphate injection: An unusual way of intoxication. *Hum Exp Toxicol* **1997**;16: 279-280.
7. **Karalliedde L, Senanayake N.** Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J Anaesth* **1989**;63:736-750.
8. **Pope CN.** Organophosphorus pesticides: Do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* **1999**;2:161-181.
9. **WHO** (2001). The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification **2000-2002** (WHO/PCS/01.5), International Programme on Chemical Safety, Geneva.
10. **Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR.** Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* **1994**;154:1433-1441.
11. **Senanayake N, Karalliedde L.** Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: an intermediate syndrome. *New Engl J Med* **1987**;316:761-763.
12. **Eyer P.** Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds: a review. *Hum Exp Toxicol* **1995**;14:857-864.
13. **De Bleecker J, Van Den Neucker K, Willems J.** The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *J Toxicol-Clin Toxicol* **1992**;30:321-329.
14. **Lotti M, Moretto A.** Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev* **2005**;24:37-49.
15. **Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D.** Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* **1971**;50:475-492.
16. **Emerson GM, Gray NM, Jelinek GA, Mountain D, Mead HJ.** Organophosphate poisoning in Perth, Western Australia, 1987-1996. *J Emerg Med* **1999**; 17:273-277.
17. **Karalliedde L.** Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* **1999**;54:1073-1088.

18. **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.
19. **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**;33:13-22.
20. **Guyen M, Dogukan A, Taskapan H, Cetin M.** Leucocytosis as a parameter in management of organophosphate intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* **2000**;30:499-500.
21. **Guyen M, Bayram F, Unluhizarci K, Kelestimur F.** Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* **1999**;18:598-601.
22. **Saadeh AM, Farsakh NA, al-Ali MK.** Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* **1997**;77:461-464.
23. **Chuang FR, Jang SW, Lin JL, Chern MS, Chen JB, Hsu KT.** QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* **1996**;14:451-453.
24. **Khan S, Hemalatha R, Jeyaseelan L, Oommen A, Zachariah A.** Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: A study of butyrylcholinesterase. *Hum Exp Toxicol* **2001**;20:169-174.
25. **John M, Oommen A, Zachariah A.** Muscle injury in organophosphorus poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicol* **2003**;24:43-53.
26. **Dandapani M, Zachariah A, Kavitha MR, Jeyaseelan L, Oommen A.** Oxidative damage in intermediate syndrome of acute organophosphorus poisoning. *Ind J Med Res* **2003**;117:253-259.
27. **De Bleeker JL.** The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* **1995**;33:683-686.
28. **Baker DJ, Sedgwick EM.** Single fiber electromyographic changes in man after organophosphate exposure. *Hum Exp Toxicol* **1996**;15:369-375.
29. **Sedgwick EM, Senanayake N.** Pathophysiology of the intermediate syndrome of organophosphorus poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **1997**;62:201-202.
30. **He F, Xu H, Qin F, Xu L, Huang J, He X.** Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning: an analysis of 21 cases. *Hum Exp Toxicol* **1998**;17:40-45.
31. **Parker PE, Brown FW.** Organophosphate intoxication: Hidden hazards. *South Med J* **1989**;82:1408-1410.
32. **Routier RJ, Lipman J, Brown K.** Difficulty in weaning from respiratory support in a patient with the intermediate syndrome of organophosphate poisoning. *Crit Care Med* **1989**;17:1075-1076.
33. **Sudakin DL, Mullins ME, Horowitz BZ, Abshier V, Letzig L.** Intermediate syndrome after malathion ingestion despite continuous infusion of pralidoxime. *J Toxicol Clin Toxicol* **2000**;38:47-50.
34. **DeBleeker JL.** Multiple system organ failure: Link to intermediate syndrome indirect. *J Toxicol Clin Toxicol* **1996**;34:249-250.
35. **DeBleeker JL, Van Den Neucker K, Colardyn F.** Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: A prospective study. *Crit Care Med* **1993**;21:1706.
36. **De Bleeker J, Vogelaers D, Ceuterick C, Van Den Neucker K, Willems J, De Reuck J.** Intermediate syndrome due to prolonged parathion poisoning. *Acta Neurol Scand* **1992**; 86:421-424.

37. **DeBleecker JL, Willems J, Van Den Neucker K, De Reuck J, Vogelaers D.** Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and methyl parathion poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* **1992**;30:333-345.
38. **Gadoth N, Fisher A.** Late onset of neuromuscular block in organophosphorus poisoning. *Ann Intern Med* **1978**;88:654-655.
39. **Senanayake N, Sanmuganathan PS.** Extrapyrarnidal manifestations complicating an organophosphorus poisoning. *Hum Exp Toxicol* **1995**;14:600-604.
40. **DeBleecker JL.** Intermediate syndrome: Prolonged cholinesterase inhibition. *J Toxicol Clin Toxicol* **1993**;31:197-199.
41. **John M, Oommen A, Zachariah A.** Muscle injury in organophosphorous poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicology* **2003**;24:43-53.
42. **Yang D, Lu X, Zhang W, He F.** Biochemical changes in primary culture of skeletal muscle cells following dimethoate exposure. *Toxicology* **2002**;174:79-85.
43. **Chen JG.** The therapeutic effects of obidoxime chloride on intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Zhonghua Xiandai Zhong Xi Yi Za Zhi (Chin J Curr Tradit West Med)* **2004**;2:945-946.
44. **Benson BJ, McIntire M.** Is the intermediate syndrome in organophosphate poisoning the result of insufficient oxime therapy? *J Toxicol-Clin Toxicol* **1992**;30:347-349.
45. **Clifford NJ, Nies AS.** Organophosphate poisoning from wearing a laundered uniform previously contaminated with parathion. *JAMA* **1989**;262:3035-3036.
46. **Bowls BJ, Freeman Jr JM, Luna JA, Meggs WJ.** Oral treatment of organophosphate poisoning in mice. *Acad Emerg Med* **2003**;10: 286-288.
47. **Ehrich M, Correll L, Veronesi B.** Acetylcholinesterase and neuropathy target esterase inhibitions in neuroblastoma cells to distinguish organophosphorus compounds causing acute and delayed neurotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* **1997**;38:55-63.
48. **Öztürk MA, Kelestimur F, Kurtoglu S, Güven K, Arslan D.** Anticholinesterase poisonings in Turkey-clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. *Hum Exp Toxicol* **1990**;9:273-279.
49. **Coye M J, Barnet P G, Middling J E, Velasco AR, Romero P, Clements CL, Rose TG.** Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analysis. *Arch intern Med* **1987**;147:438-442
50. **Coye M J, Lowe J A, Maddy K T.** Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides. I. Cholinesterase activity determinations. *J Occup Med*,**1986**;28:619-627
51. **Besser R, Weileman LS, Gutmann L.** Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: Determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve* **1995**;18:15-22.
52. **Aygun D, Doganay Z, Altintop L, Guven H, Onar M, Deniz T, Sunter T.** Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* **2002**;40:903-10.
53. **Fuortes LJ, Ayebo AD, Kross BC.** Cholinesterase-inhibiting insecticide toxicity. *Am Fam Physician* **1993**;47:1613-1620.
54. **Kayaalp O.** Santral sinir sistemi ilaçları. *Tıbbi Farmakoloji*, 5. Baskı,Ankara:Hacettepe –TAŞ, **1989**. 2224-2241

55. **Longo VG.** Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev* **1966**;18:965-996.
56. **Kaplovitz I, Mento R, Matthews C, Shutz M, Nails C, Kelly S.** Dose – response effects of atropine and H1-6 treatment of organophosphorus poisoning in guinea pigs. *Drug Chem toxicol*, **1995**;18:119-136
57. **Dikart W L, Kiestra S H, Sangster B.** The use of atropine and oximes in organophosphate intoxication: *J Toxicol Clin Toxicol*, **1988**;26:199-208
58. **Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Buckley NA.** Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide; A treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* **2004**;8:391-397.
59. **Sungur M, Guven M.** Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* **2001**;5:211-215.
60. **Balali-Mood M, Shariat M.** Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris* **1998**;92:375-378.
61. **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.
62. **Uehara S, Hiromori T, Suzuki T, Kato T, Miyamoto J.** Studies on the therapeutic effect of 2-pyridine aldoxime methiodide (2-PAM) in mammals following organophosphorous compound (op)-poisoning (report II): Aging of op-inhibited mammalian cholinesterase. *J Toxicol* **1993**;18:179-183.
63. **De Silva HJ, Wijewickrema R.** Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? *Lancet* **1992**;339:1136-1138.
64. **Masson P, Froment MT, Bartels CF, Lockridge O.** Importance of aspartate-70 in organophosphate inhibition, oxime re-activation and aging of human butyrylcholinesterase. *Biochem J* **1997**;325:53-61.
65. **Kassa J.** Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol Clin Toxicol* **2002**;40:803-816.
66. **Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N.** Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: A systematic review of clinical trials. *Q J Med* **2002**; 95:275-283.
67. **Rotenberg J, Newmark J.** Nerve agent attacks on children: Diagnosis and management. *Peds* **2003**;112:648-658.
68. **Schexnayder S, James L, Kearns G, Farrar H.** The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* **1998**;36:549-555.
69. **Tush G, Anstead M.** Pralidoxime continuous infusion ion the treatment of organophosphate poisoning. *Ann Pharmacother* **1997**;31:441-444.
70. **Willems JL, Langenberg JP, Verstraete AG, De Loose M, Vanhaesebroeck B, Goethals G, Belpaire FM, Buylaert WA, Vogelaers D, Colardyn F.** Plasma concentrations of pralidoxime methyl sulfate in organophosphorus poisoned patients. *Arch Toxicol* **1992**;66:260-266.
71. **Kiss Z, Fazekas T.** Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia. *J Roy Soc Med* **1983**;76:983-984.
72. **Petroianu G, Ruefer R.** Beta-blockade or magnesium in organophosphorus insecticide poisoning. *Anaesth Intensive Care* **1992**;20:538-539.

73. **Buccafusco JJ, Aronstam RS.** Clonidine protection from the toxicity of soman, an organophosphate acetylcholinesterase inhibitor, in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* **1986**;239:43-47.
74. **Clement JG, Filbert M.** Antidote effect of sodium fluoride against organophosphate poisoning in mice. *Life Sci* **1983**;32:1803-1810.
75. **Güven M, Sungur M, Eser B, Sarı İ, Çoban Ö.** The human plasma in the treatment of organophosphate poisonings. *Intensive Care Med* **2003**;29(Suppl 1):112.
76. **Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood Exchange. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds).** Apheresis: Principles and Practice. AABB Press, Bethesda, MD **2003**, pp. 295-320.
77. **Petrides M.** Therapeutic apheresis. Practical Guideline to Transfusion Medicine. Petrides M and Stack G (eds). AABB press, Bethesda, MD **2001**, pp. 293-311.
78. **Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA.** Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* **1991**;325(6):393-397
79. **Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL,** AABB Hemapheresis Committee, American Society for Apheresis. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion.* **2003**;43(6):820-822
80. **Shaz BH, Linenberger ML, Bandarenko N, Winters JL, Kim HC, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Wirk A, Szczepiorkowski ZM.** Category IV indications for therapeutic apheresis: ASFA fourth special issue *J Clin Apher.* **2007**;22(3):176-180
81. **Mokrzycki MH, Kaplan AA.** Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis.* **1994**;23(6):817-827
82. **Sutton DM, Nair RC, Rock G.** Complications of plasma exchange. *Transfusion.* **1989**;29(2):124-127.
83. **Nicholls AJ, Platts MM.** Anaphylactoid reactions due to haemodialysis, haemofiltration, or membrane plasma separation. *Br Med J (Clin Res Ed).* **1982**;285(6355):1607-1609.
84. **Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ.** Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br J Haematol.* **1981**;48(4):627-634.
85. **Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ.** The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med.* **1996**;334(26):1685-1690
86. **Satar S, Seydaoglu G, Akpınar A, Sebe A, Karakoc E, Gumusay U, Yılmaz M, Gökçel Y.** Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. *Bratisl Lek Listy* **2009**; 110(7):404-411
87. **Güven M, Sungur M, Eser B.** The effect of plasmapheresis on plasmacholinesterase in a patient with organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* **2004**;23:365-368
88. **Pichamuthu K, Jerobin J, Nair A, John G, Kamalesh J, Thomas K, Jose A, Fleming JJ, Zachariah A, David SS, Daniel D, Peter JV.** Bioscavenger therapy for organophosphate poisoning - an open -labeled pilot randomized trial comparing fresh frozen plasma or albumin with saline in acute organophosphate poisoning in humans. *Clinical Toxicology* **2010**;48:813-819
89. **Poojara L, Vasudevan D, Kumar ASA, Kamat V.** Organophosphate poisoning: Diagnosis of intermediate syndrome. *Indian Journal of Community Medicine (IJCM)* **2003**;7(2):94-102

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mustafa Yılmaz

Doğum Tarihi ve Yılı : 16/06/1979 Adana

Medeni Durumu : Evli

Adres : Kışla mahallesi 988 köprülü Toki Konutları
DG15 B Blk K:6 D: 13 Yüreğir/Adana

Telefon : 05057700734

E-mail : drmylmz@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi, Yıl : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2002

Görev Yeri : - Muş - Varto Omcalı Sağlık Ocağı,
- Muş - Merkez Ana Çocuk Sağlığı
ve Aile Planlaması Merkezi
- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Balcalı Hastanesi Acil Tıp Anabilimdalı

Yabancı Dili : İngilizce